

Vliv anestezie na pooperační kognici – současný pohled

Vlasta Dostálová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

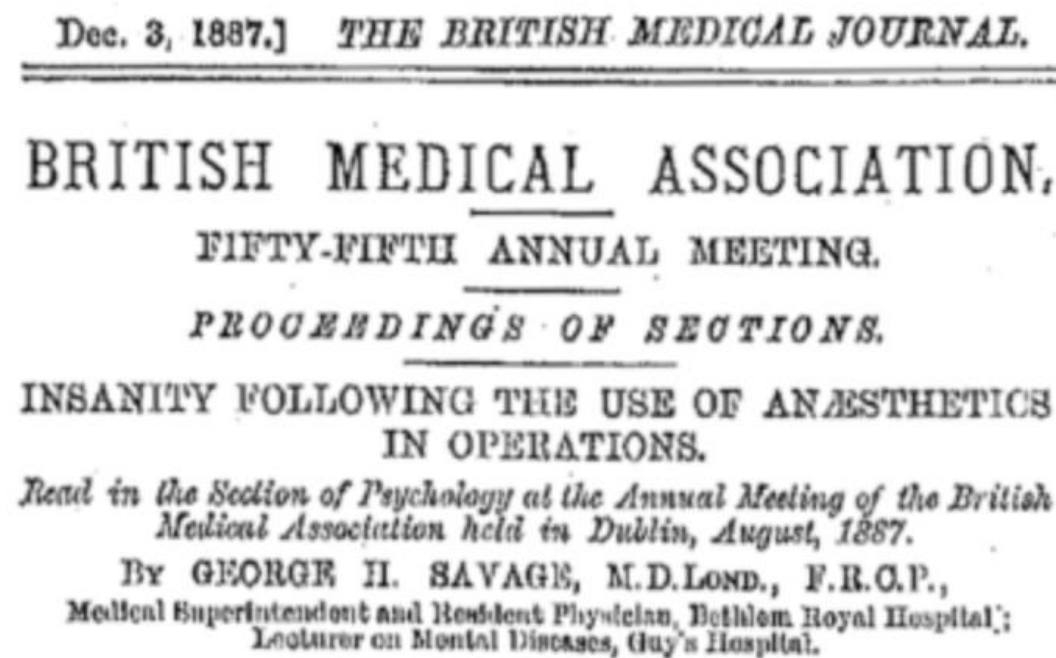
Fakulta zdravotnických studií Pardubice

Historie

- První publikace o POCD

„Šílenství po použití anestetik při operacích“

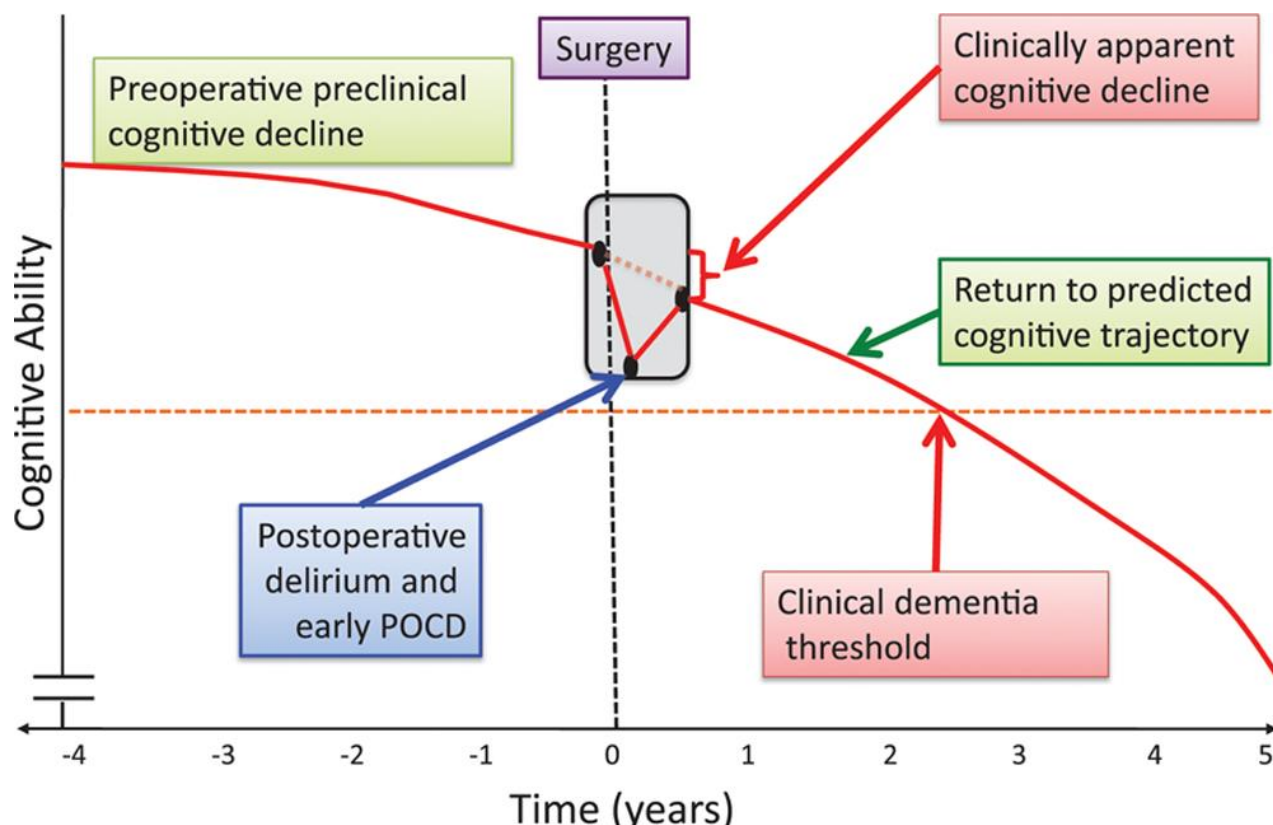
- Publikoval George H. Savage v roce 1887



Hippokrates 400 př. n. l.

- Záznamy o deliriu („mimo cestu“) **Aforismy, oddíl VII**
- Fatalita deliria v nemoci „When in a fever not of the intermittent type dyspnoea and delirium come on, the case is mortal.“ **Aforismy, oddíl IV**

Perioperační neurokognitivní poruchy (PND)



1. Preexistující neurokognitivní porucha

- NCD – NeuroCognitive Disorder

2. Perioperační delirium

- **akutní forma**

3. Opožděné (neuro)kognitivní zotavení

- zhoršení kognitivních funkcí **do 30 D** po op

4. Perioperační (neuro)kognitivní poruchu

- POCD – Postoperative Neurocognitive Disorder
- **do 12 M** po operaci

Delirium je v pátém vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5) **definováno** jako porucha snížené pozornosti a orientace v prostředí, doprovázená kognitivními poruchami v akutním a kolísavém průběhu s lucidními intervaly

Pooperační neurokognitivní poruchy (PND)

- PND 1.T 30 %, 3M 10–13 % a 1R 1 %
- Pokles kognitivních schopností oproti výchozímu stavu pacienta v ≥ 1 doméně
 - Nejčastěji je postižena paměť, intelektuální výkonnost a/nebo výkonné funkce
- Delirium u 15–53 % starších pacientů
- Průměrný věk podstupující plánovanou operaci 58 let
- POCD - detekce nejdříve za 7 D
- Kognitivní domény
 - **Učení a paměť**
 - **Jazyk** : porozumění nebo vyjadřování
 - **Percepční motorika** : vizuální vnímání a koordinace
 - **Sociální poznávání** : vhled a rozpoznávání emocí
 - **Komplexní pozornost**
 - **Výkonná funkce**: plánování, rozhodování a flexibilita
 - **Delirium**

Příčiny vzniku PND

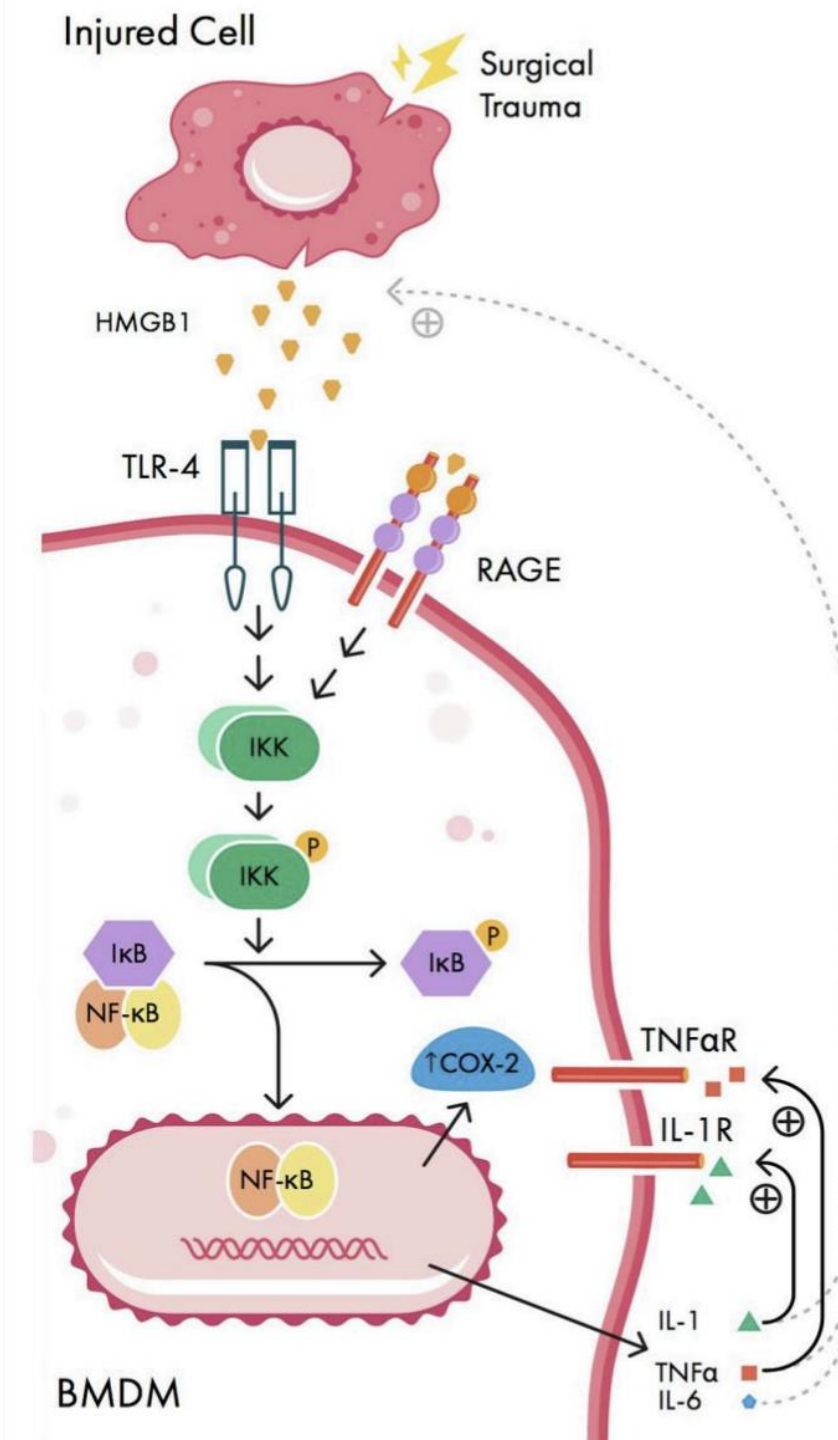
- V současné době přesné mechanismy PND zůstávají nejasné.
- Je nepravděpodobné, že by existoval jediný odpovědný faktor.
 - Nezjištěna souvislost mezi hypoxií, hypotenzí nebo změněnou mozkovou perfuzí a
↑ POCD, účinek samotné anestezie na PND je minimální

Systémová imunitní reakce včetně CNS vyvolaná chirurgickým traumatem

- Genetická predispozice k neurodegenerativním poruchám, autoimunita
- Senescence

Iniciace zánětu

- Chirurgické aseptické trauma – **alarmin**
HMGB1 (High-mobility group box 1), vazba na **TLR4**
- **NF-κB** v „Bone Marrow-Derived Macrophage“ (**BMDM**) – prozánětlivé **cytokiny**
- Posilující se zpětná smyčka

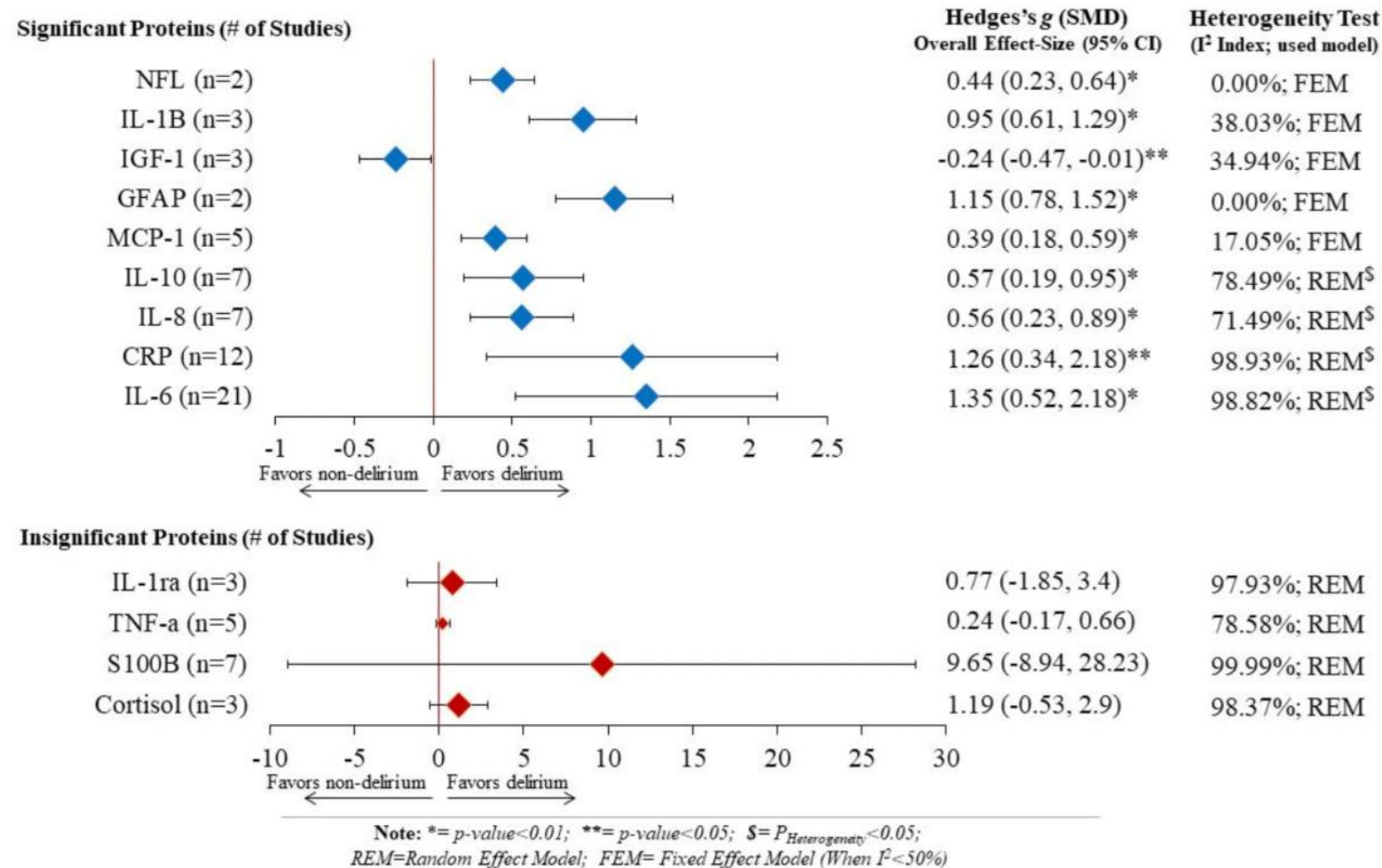


Cytokines and inflammatory biomarkers and their association with post-operative delirium: a meta-analysis and systematic review

Md Parvez Mosharaf , Khorshed Alam, Jeff Gow & Rashidul Alam Mahumud

From: [Cytokines and inflammatory biomarkers and their association with post-operative delirium: a meta-analysis and systematic review](#)

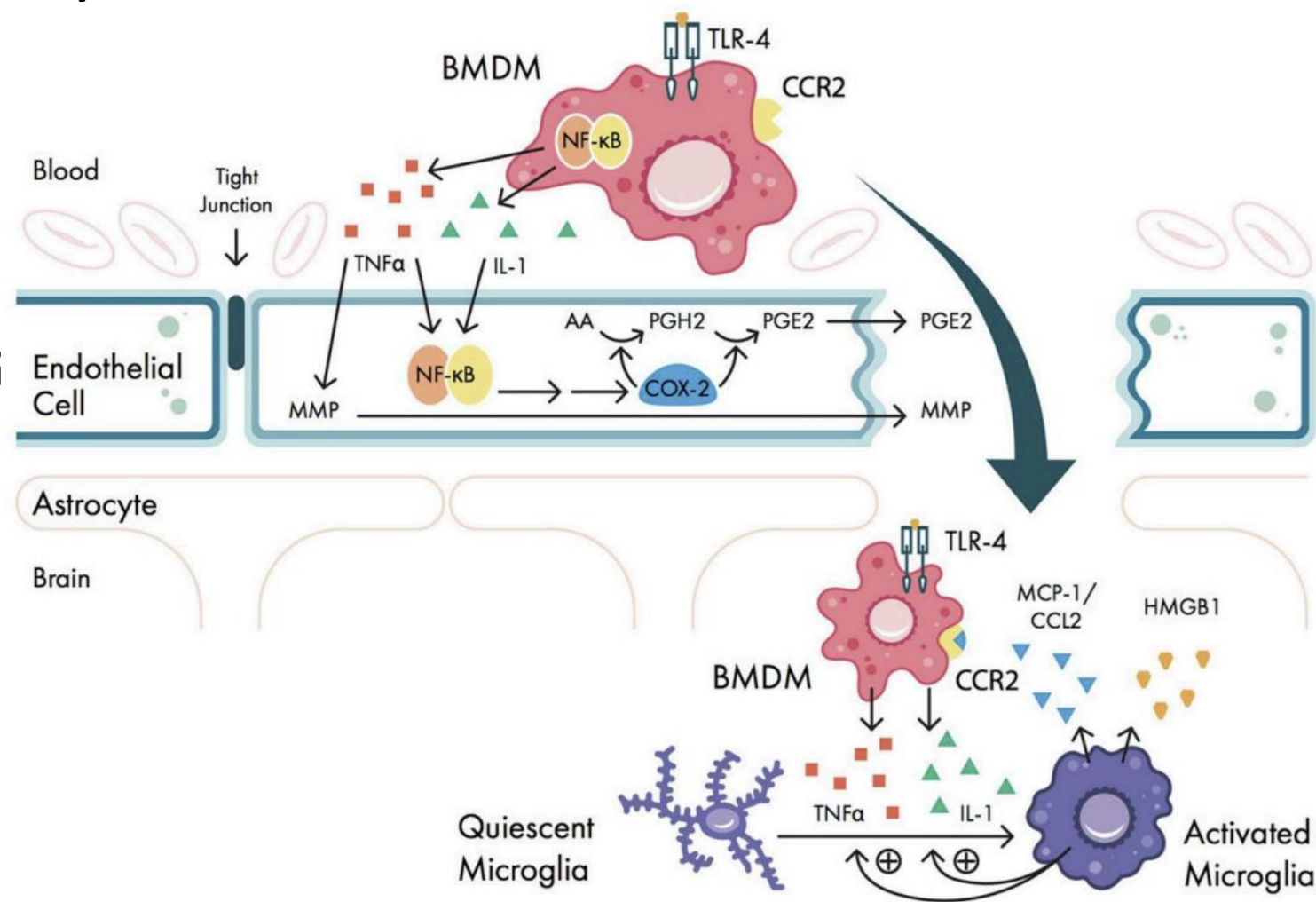
- 40 studií
- 9 z 13 cytokinů a zánětlivých bílkovin signifikantní zahrnuty do patofyziologie deliria
- ↑ zánětlivých cytokinů v séru a MMM



Meta-analysis results (forest plot) for the association of the cytokines and inflammatory biomarkers proteins with delirium. The positive overall effect-size values indicate greater concentration levels among the delirium patients and negative values indicate higher concentration levels among the non-delirium.

Průnik zánětlivých cytokinů do mozku

- **DAMPS** - IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α v krvi
- Zvýšená regulace **COX2** - tvorba **PG** a **MMP** - $\uparrow$ propustnost BBB
- Makrofágy (**BMDM**) vstupují do mozku – tvorba HMGB1, CCL2 a další migrace do CNS, aktivace **mikroglie** a zesilování neurozánětu



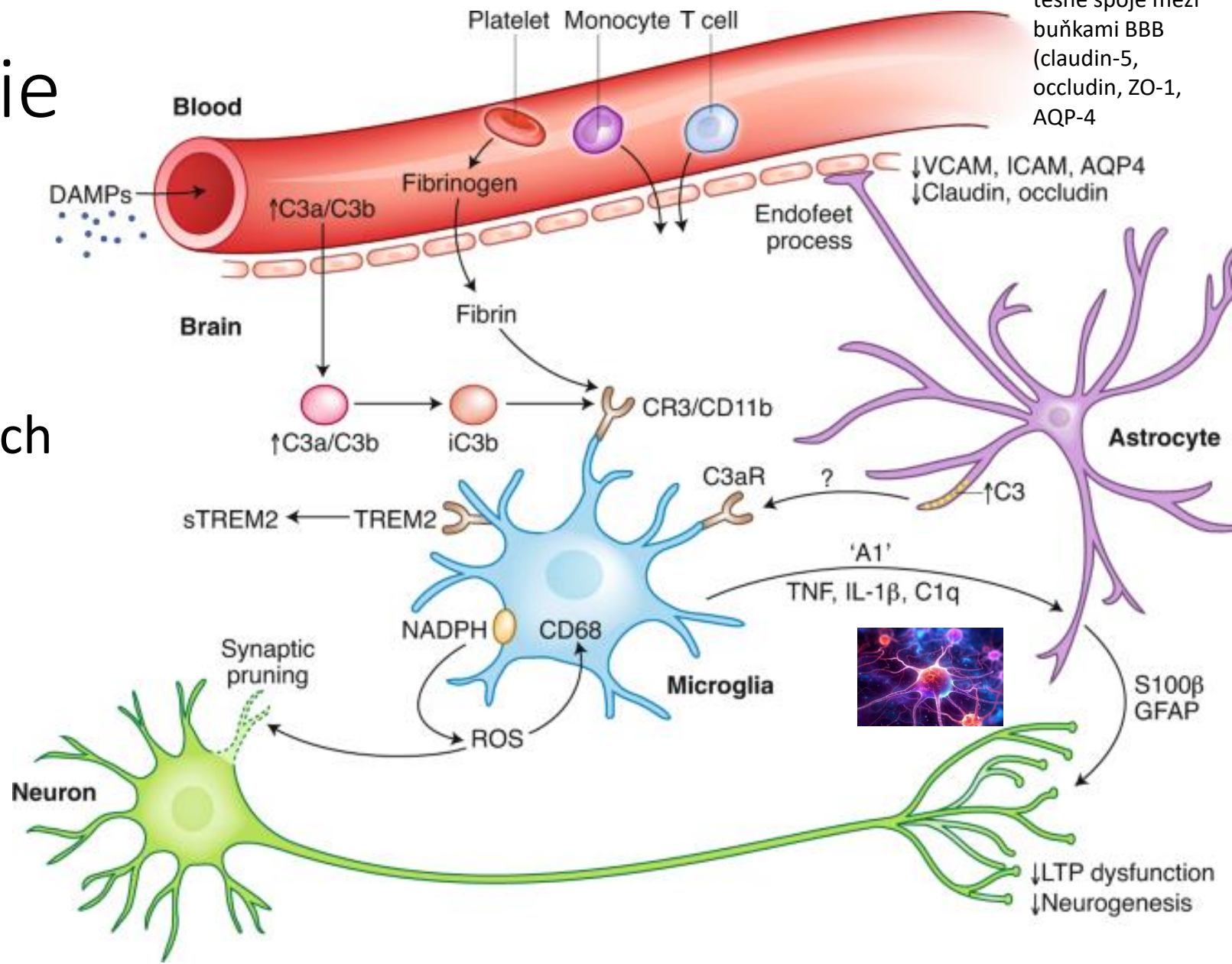
Vliv komplementu na aktivaci mikroglie

https://www.scienceopen.com/document_file/52b21a8d-b8b3-403f-9127-e6b37b7011c4/PubMedCentral/52b21a8d-b8b3-403f-9127-e6b37b7011c4.pdf

Cytokiny oslabují těsné spoje mezi buňkami BBB (claudin-5, occludin, ZO-1, AQP-4)

- **C3a/C3b** do mozku - aktivace receptorů (např. C3aR) na mikroglii → aktivace imunitních procesů v mozku

- **C3a** chemoatraktant, ↑ cévní permeability, mediátor zánětu
- **C3b** opsonizace (zejména po navázání na IgG)



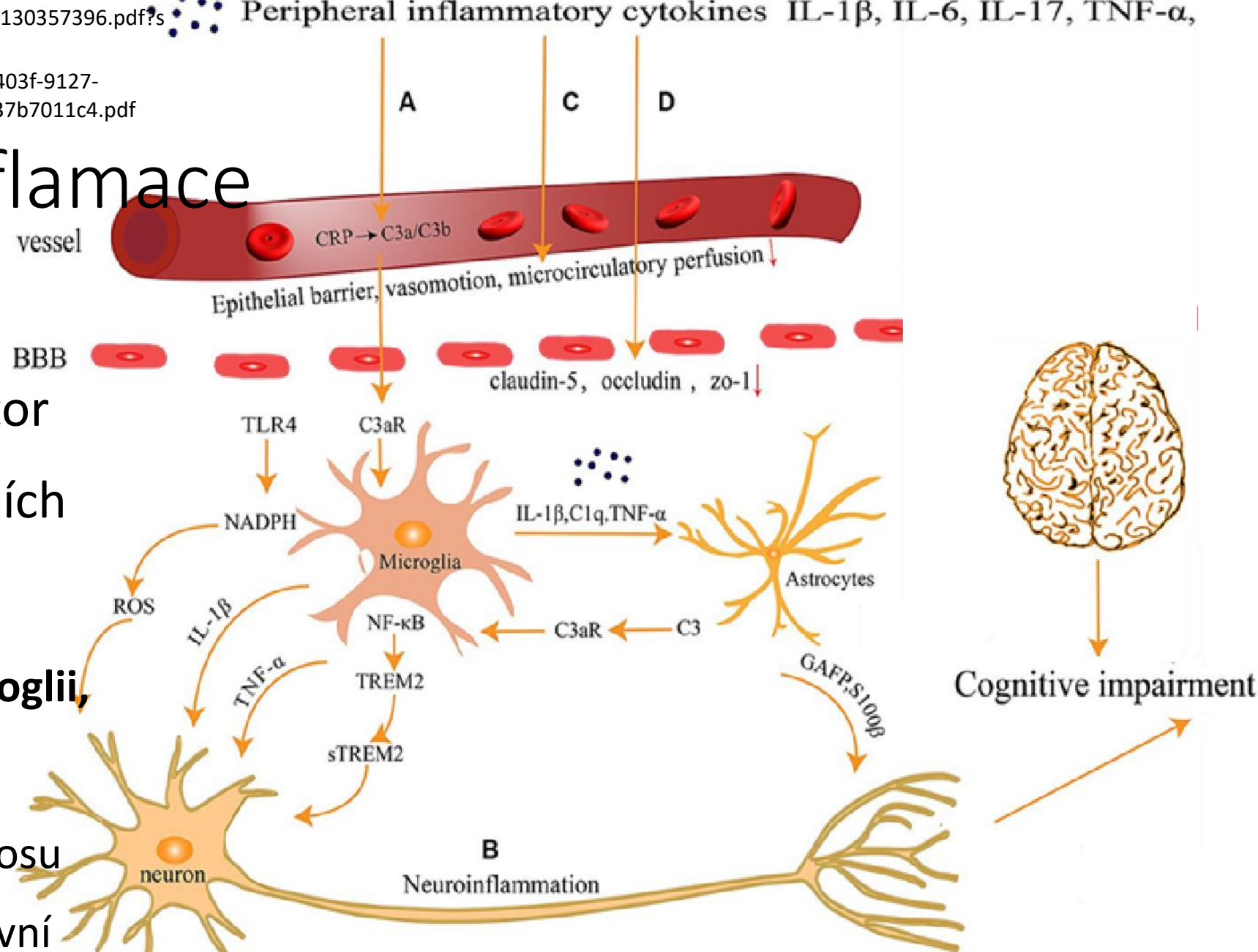
Progrese neuroinflamace

- **Aktivovaná mikroglie**

uvolňuje spouštěcí receptor
exprimovaný na myeloidních
buňkách 2 (**TREM2**)

- TREM2 aktivuje další **mikroglie**,
neurony a astrocyty

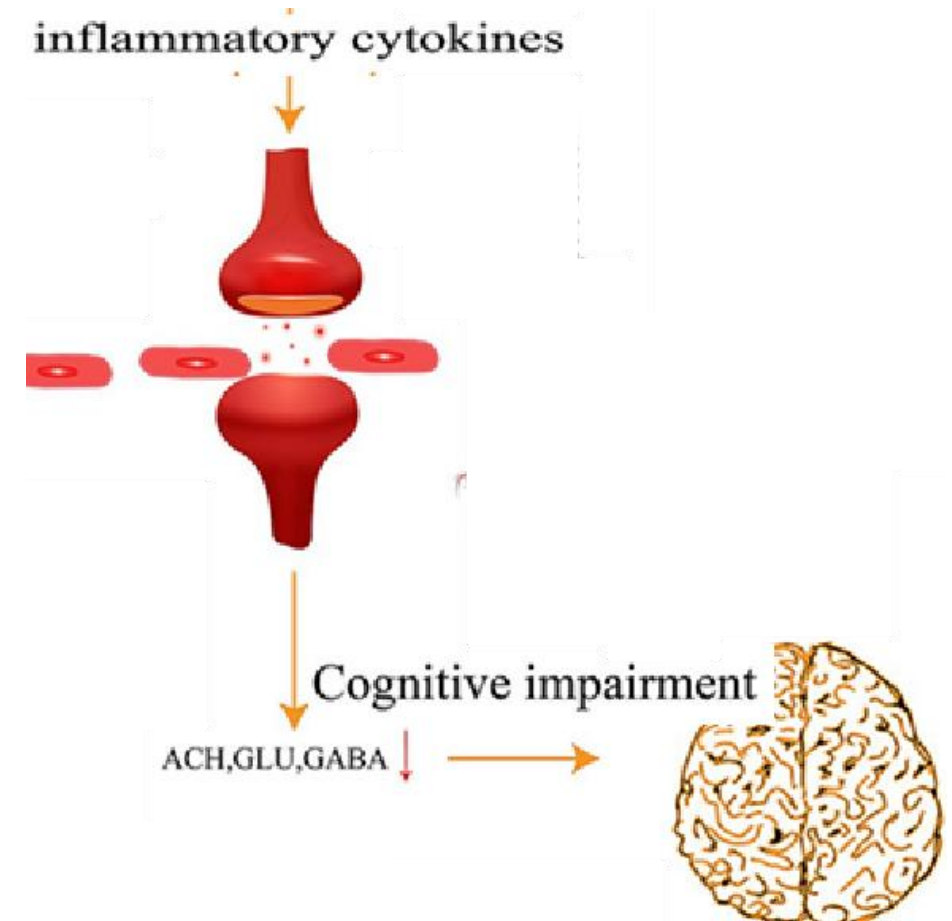
- Poškození neuronů a přenosu
signálu mezi nimi - kognitivní
deficit



Porucha synaptické signalizace

Zánět

- ↓ tvorbu neurotransmiterů:
acetylcholinu, glutamátu, GABA
 - Narušení komunikace mezi neurony + snížené prokrvení a okysličení mozku
- Ovlivnění **mikrocirkulace** mozku
 - ↓ paměť, pozornost a další kognitivní funkce



PND - osa střevo-mozek

Porucha motility střeva

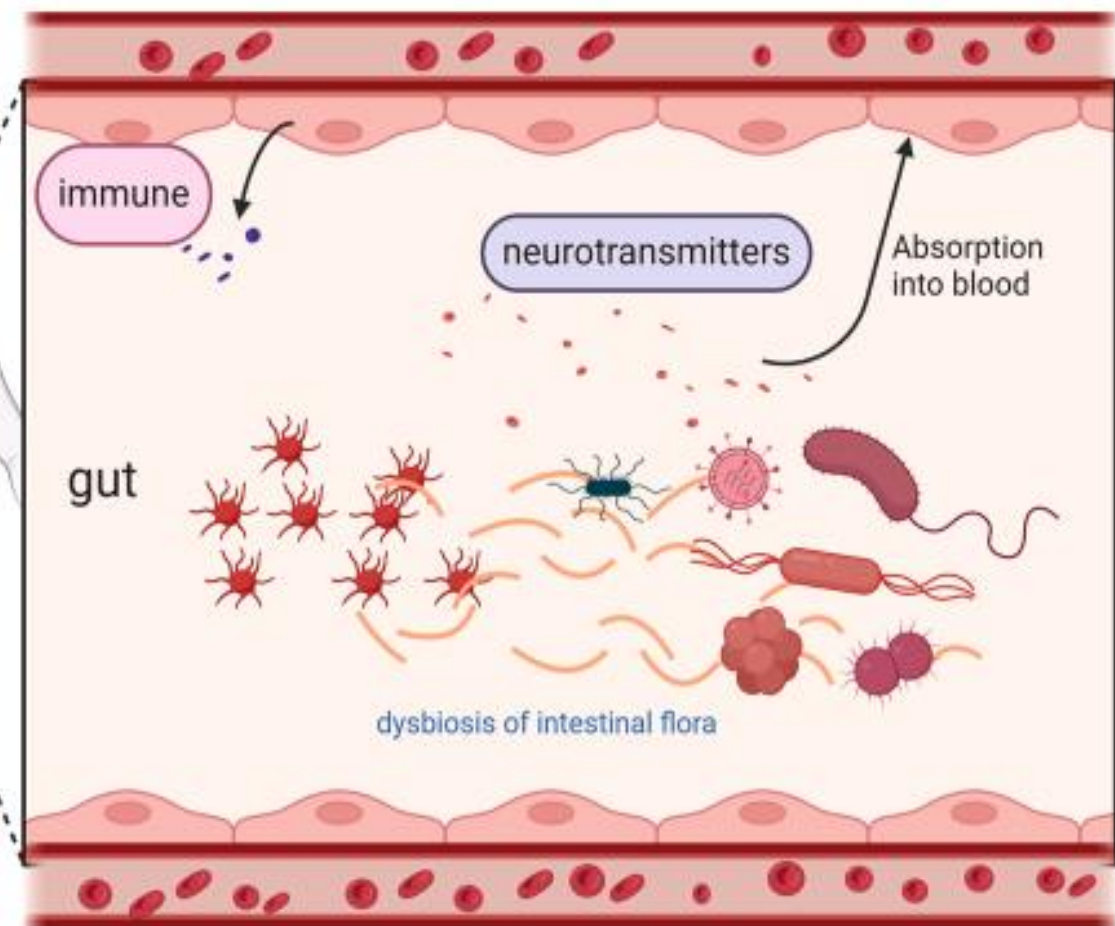
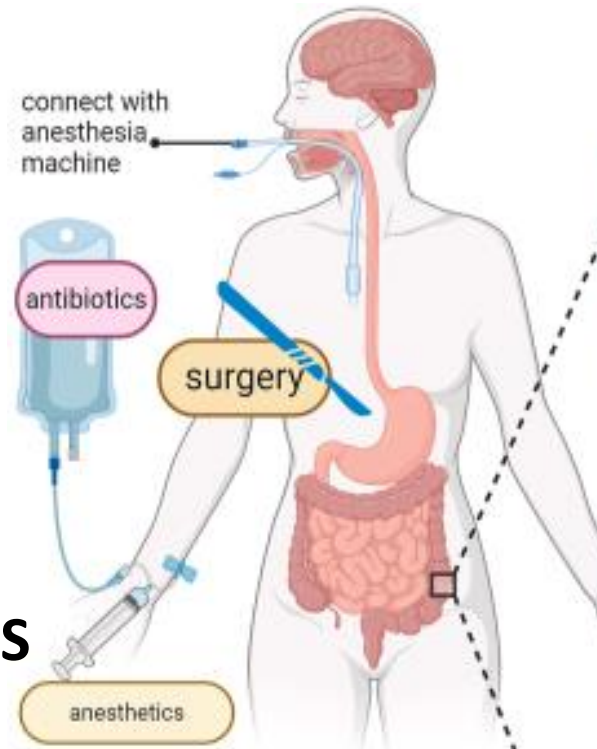
- Opioidy
- Chirurgický výkon
- Stres

• Translokace

• Bakterií nebo bakteriálních LPS přes střevní bariéru

• Aktivace imunitních reakcí, systémový zánět

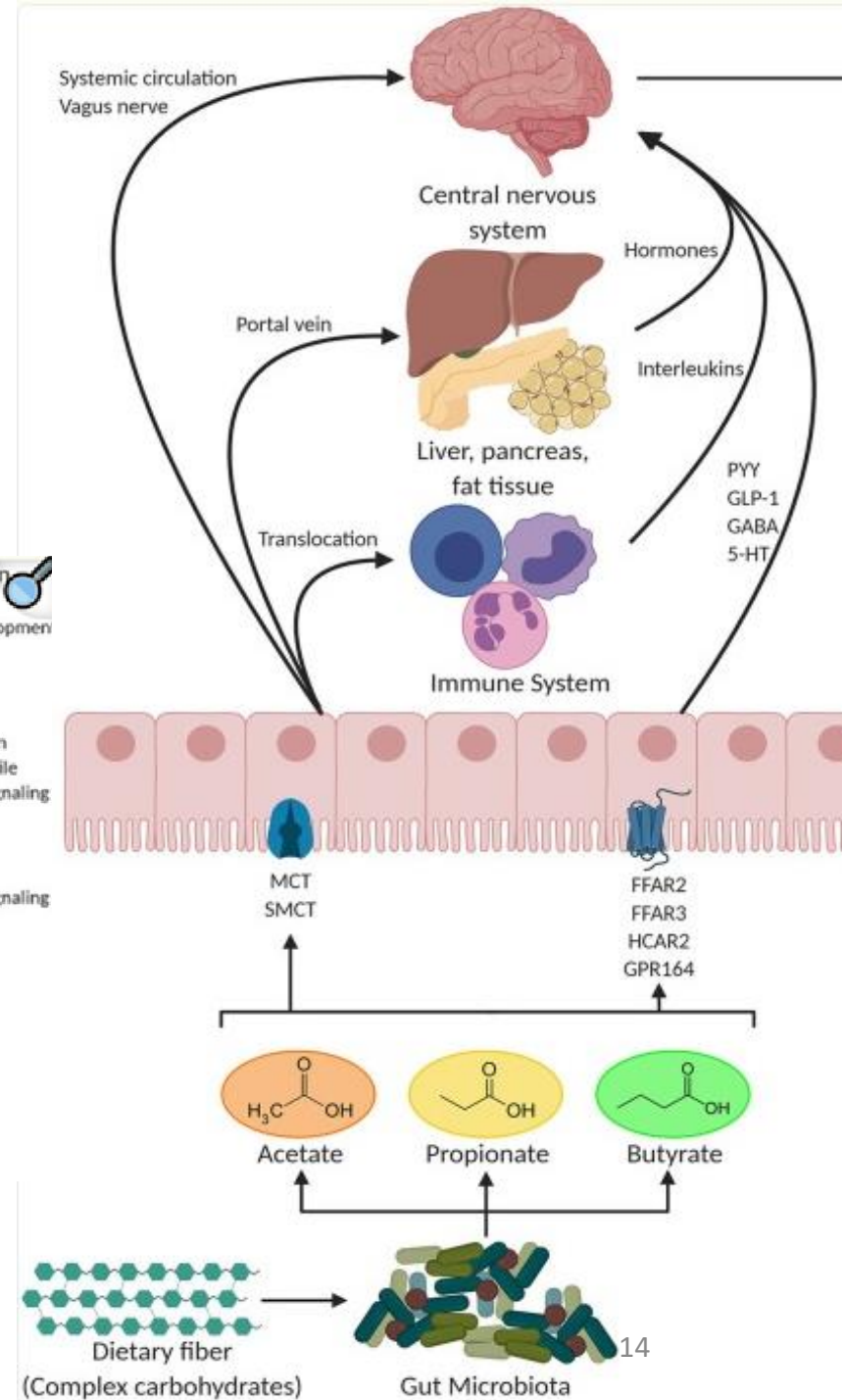
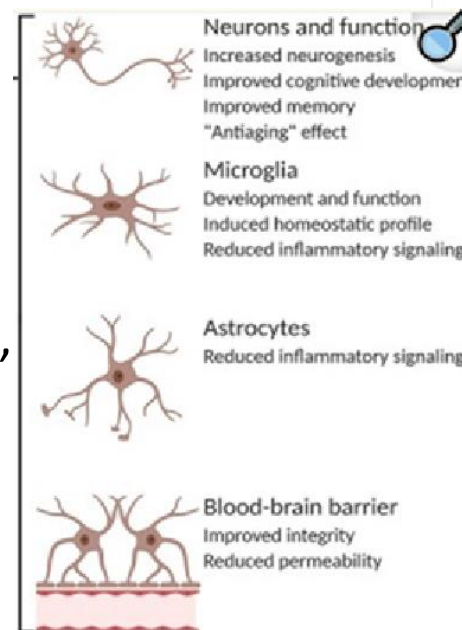
- Zejména v kombinaci s chronickým zánětem



Střevní mikrobiální dysbióza

ATB – dysmikrobie

- ↓ syntézy neurotransmiterů
 - ser, dopa a GABA
- ↓ neuroaktivních látek
 - včetně SCFA, jako je butyrát, acetát a propionát,
přechod BBB
 - ↓ aktivity mikroglie, gliových bb a neuronů, ↓ integrity střevní stěny, porucha integrity BBB
 - ↓ butyrátu poruchy paměti - změna exprese BDNF



Osa střevo-mozek - Fe

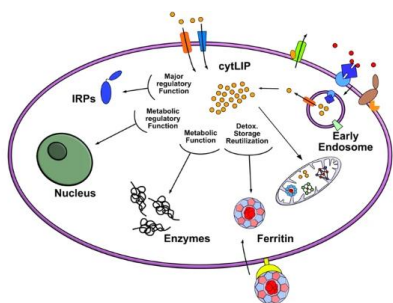
Porucha metabolismu Fe

- ovlivňuje produkci myelinu a neurotransmiterů v CNS

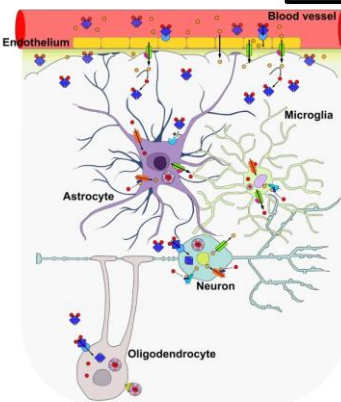
→ Neurozánět, dysfunkce mitochondrií a ztráta

dendritických spinů, porucha

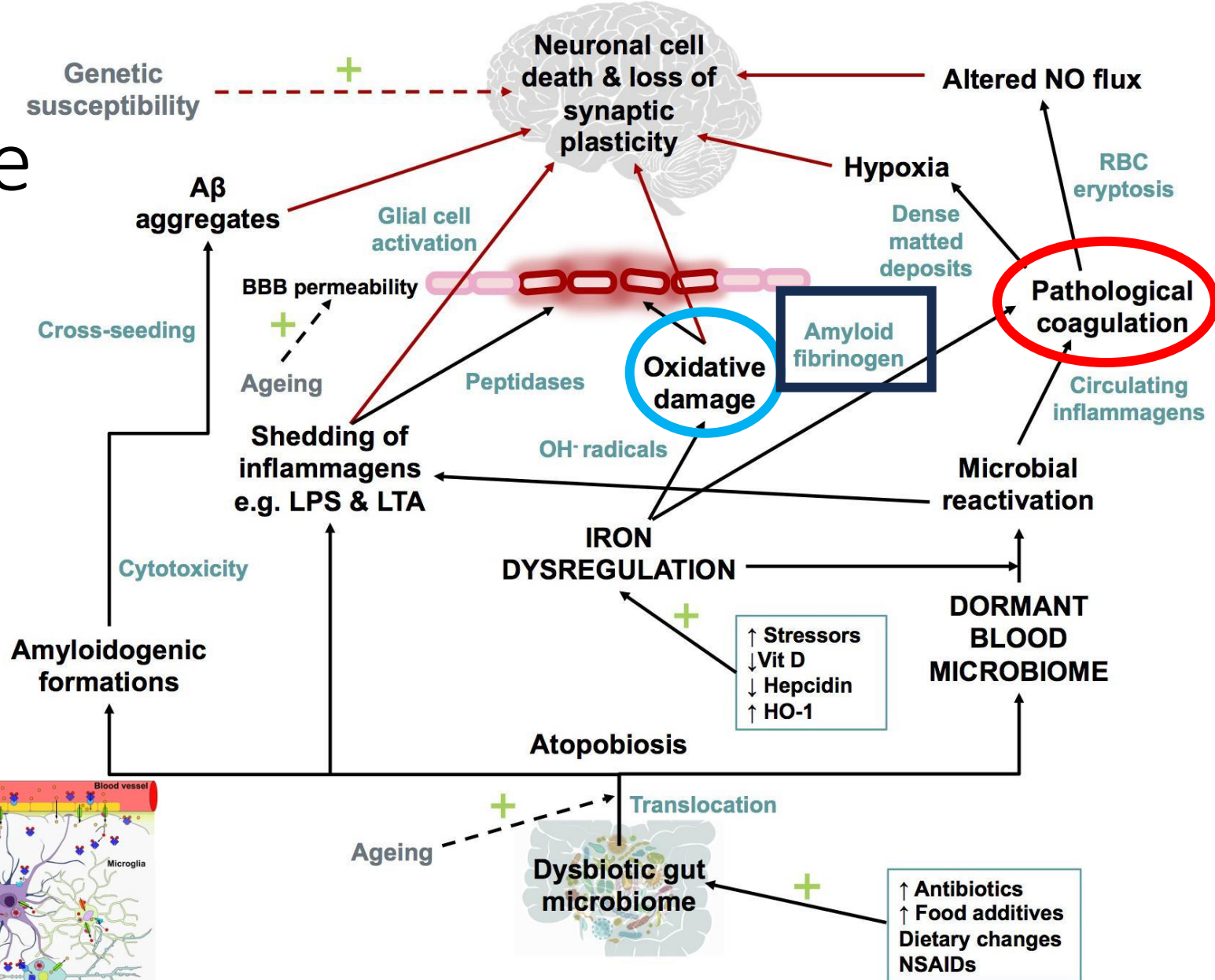
BBB



• Fe^{2+} • Fe^{3+} • Transferrin • DMT1 • TFR1 • TFR2 • Fpn/Cp • Steap2 • ZIPs • Tim2 • HFE • Ferritin



• Fe^{2+} • Fe^{3+} • Transferrin • DMT1 • TFR1 • TFR2 • Fpn/Cp • Zip14 • Fe^{2+} reductive proteins • Ferritin • Tim2



Geneticky podmíněná citlivost k anestetikům

• Polymorfismus CYP 450/CYP2E1*7 genetická

varianta (**34 % východních asiátů** x 2%)

- Metabolismus antidepresiv, antipsychotik, anestetik, neurotoxinů, alkoholu, nikotinu, steroidů, neurotransmiterů v CNS

- Signifikantní interindividuální difference v lékové odpovědi, citlivosti k lékům, anestetikům a toxinům a vedlejších účincích
např. **výskyt deliria u asiátů**

Syndromal delirium

n/N (%)

Asia: BIS 50 35/198 (17.7)

Asia: BIS 35 59/201 (29.4)

Outside Asia: 12/55 (21.8)
BIS 50

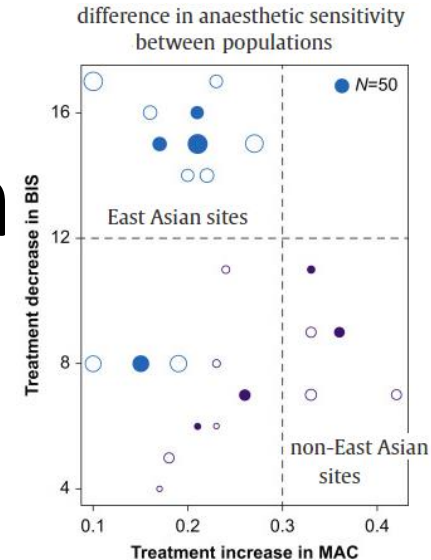
Outside Asia: 15/61 (24.6)
BIS 35

TOTALS 121/515 (23.5)

Analyses

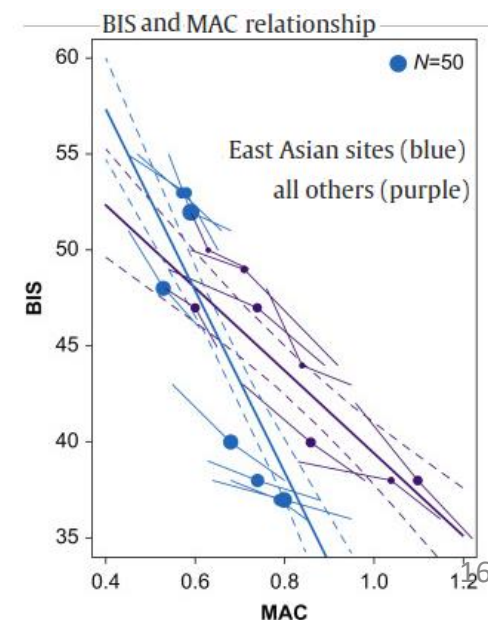
Asia: BIS 35 vs BIS 50, % 29.4 vs 17.7
Difference=11.7 (3.0–20.1; P=0.006)

Outside Asia: 24.6 vs 21.8
BIS 35 vs BIS 50, % Difference=2.8 (–13.9–18.9; P=0.724)



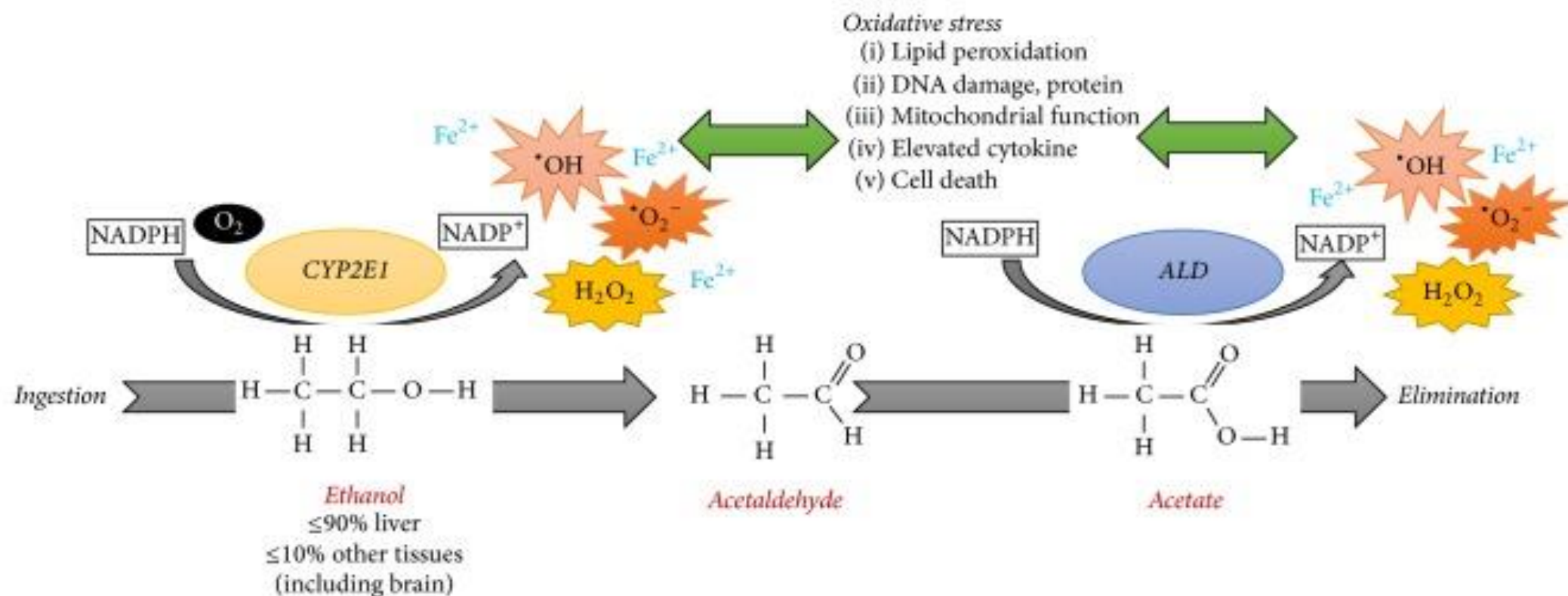
Delirium substudy show for centres located in Asia different relationships between BIS and end-tidal anaesthetic concentrations

smaller changes in MAC were required to effect changes in BIS at Asian sites, small changes in MAC show significant changes in delirium incidence,



CYP 2E1 a delirium po sevofluranu

- Tvorba ROS a neurodegenerace



Vulnerabilní faktory pro pooperační demenci

- **↑ hladiny apolipoproteinů A-I a B a ↓ ApoE v séru byly spojeny s delíriem**
- ApoA-I a ApoE, ale ne ApoB, byly spojeny s přítomností fosforylované těžké podjednotky neurofilament v séru pNF-H (axonální poškození CNS)
- **Apolipoproteiny jako biomarkery pooperačního poškození CNS**
 - Hladiny ApoE mohou předpovídat atrofii mozku během 5 až 9 měsíců po operaci a exacerbaci kognitivního výkonu v akutním pooperačním období (hladiny ApoE negativně korelují s objemem šedé hmoty a pozitivně korelovaly s objemem mozkomíšního moku na MRI)
 - ApoA-I může přímo odrážet exacerbaci axonálního poškození vyvolaného po operaci

What will make a difference?

Strong

Moderate

Weak

Decrease risk

► **Increase risk**

- EEG u bdělých lidí rychlé vlny s nízkou amplitudou (gamma, beta, alfa)
- EEG po podání anestetik nízkofrekvenční vysokoamplitudové vlny

EEG-guided anaesthesia

Dexmedetomidine

Dex + parecoxib snížení POCD inhibicí zánětu CNS

Propofol

Ketamine

NSAIDs

Advanced age

Lower educational status

Previous stroke

POCD at hospital discharge

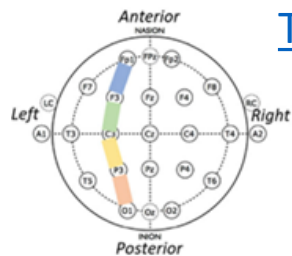
Respiratory complications

Postoperative infection

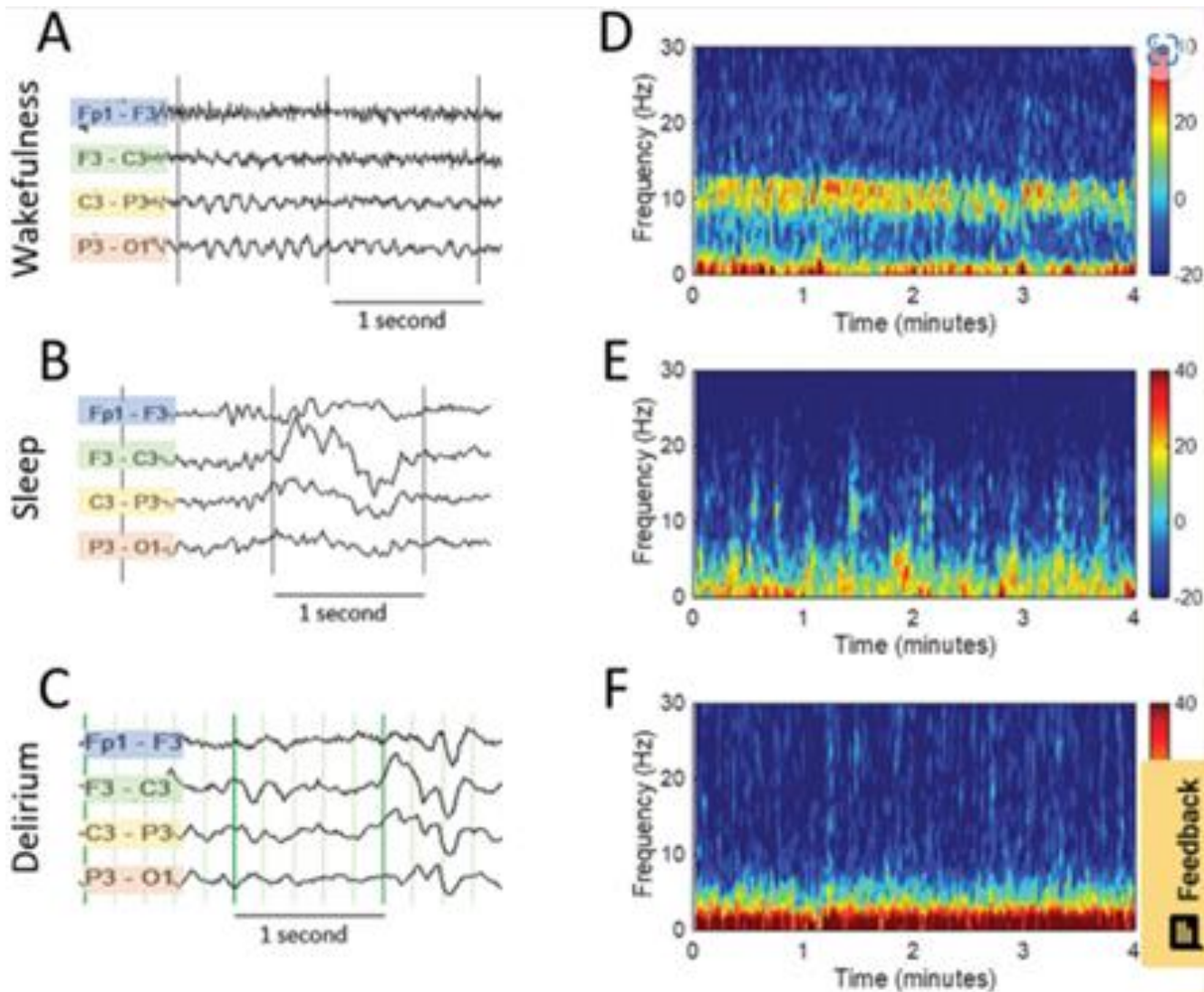
Duration of anaesthesia

Reoperation

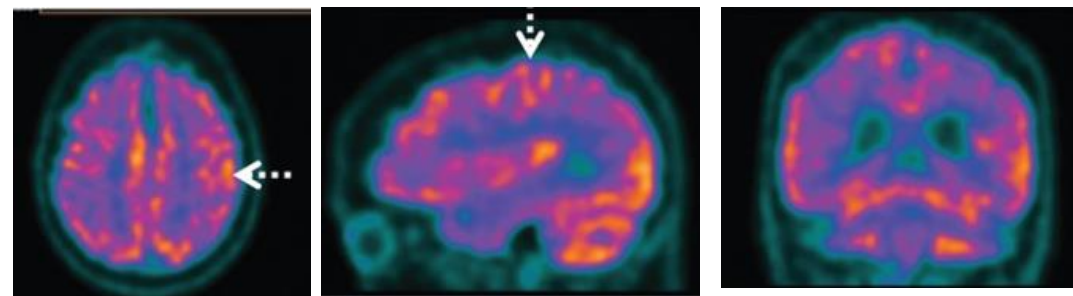
Akutní delirium



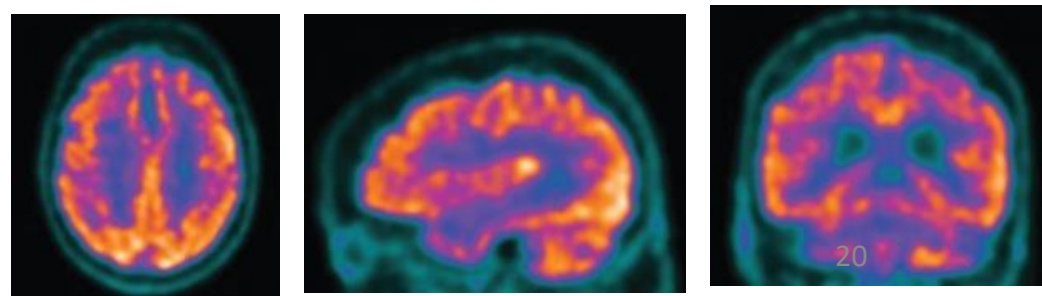
- Incidence akutního deliria až 25 %
- Pokles metabolismu v mnoha částech mozku (biF, T a P)



Hypometabolismus v průběhu deliria



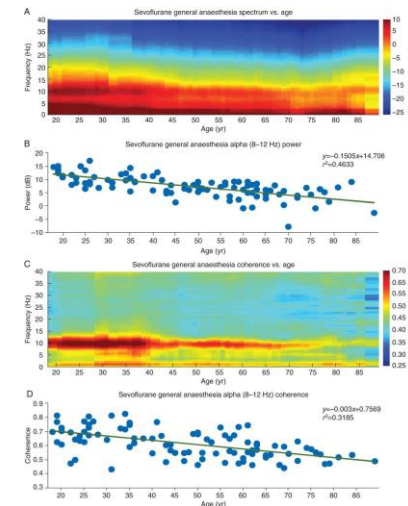
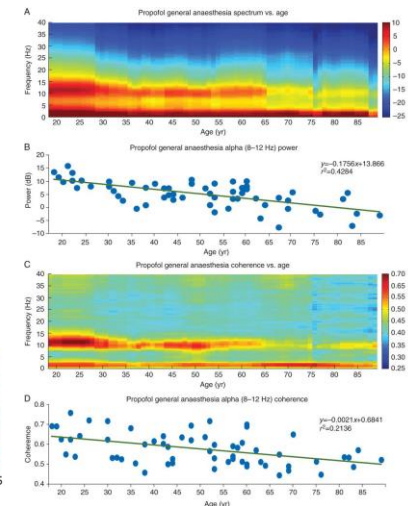
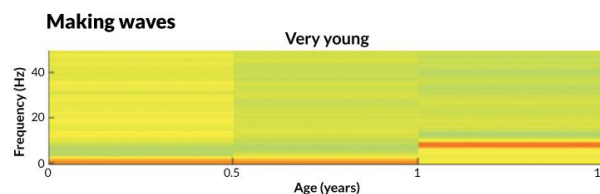
Normalizace po skončení deliria



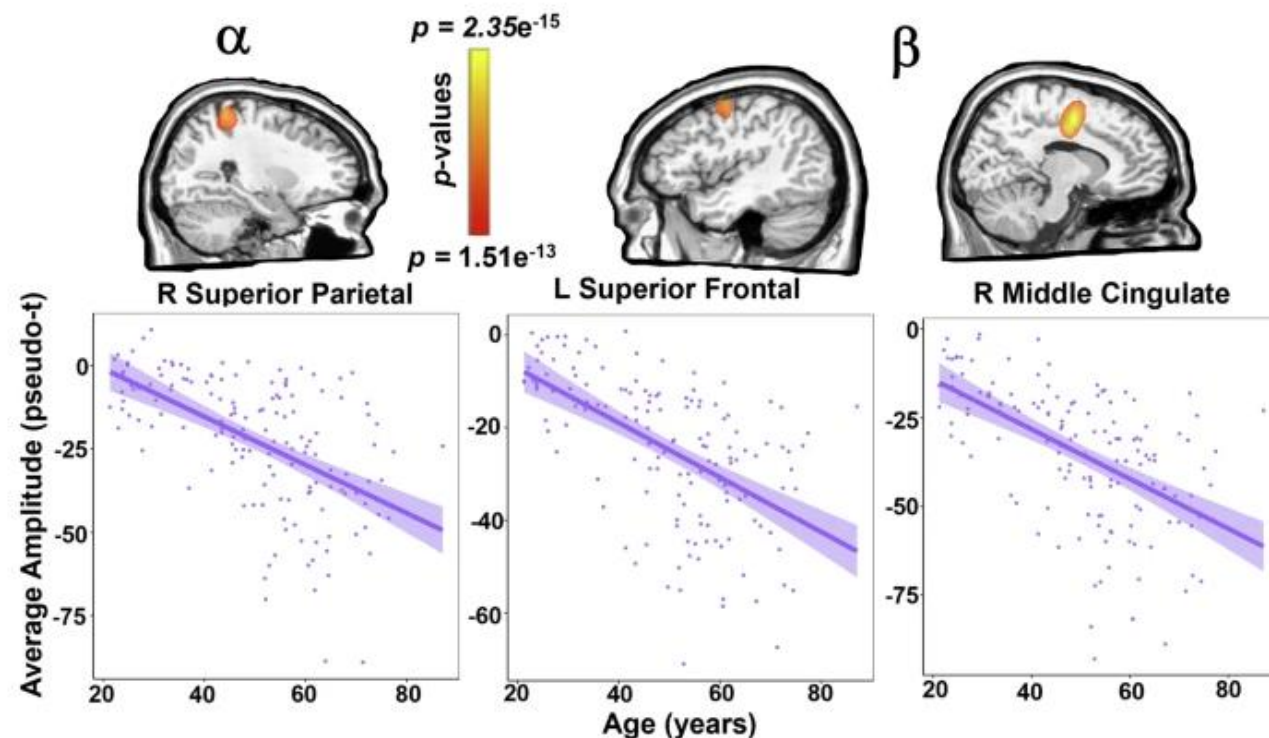
Vliv věku na EEG, PND

S rostoucím věkem

- ↓ výkonu signálu napříč všemi frekvencemi
- ↓ amplitudy a ↓ spektrální hustoty frekvence alfa
 - ↓ vodivosti šedé hmoty
 - patologií amyloid-b i tau proteinu spojena se vrcholů
 - a/nebo lebky

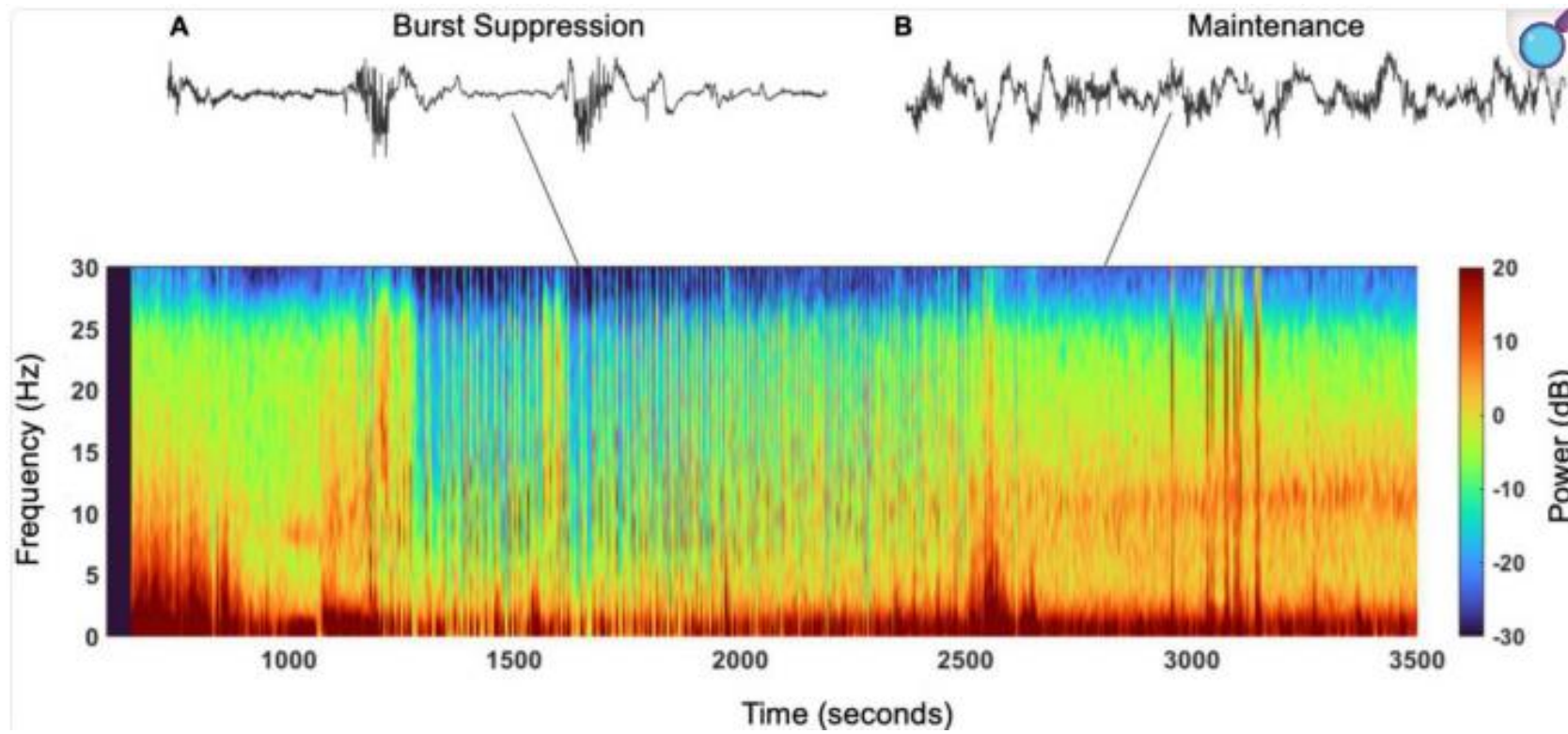


Alpha and beta oscillations increase with age.



Burst suppression

- Snížení 3M smrtnosti, nesignifikantně 1R
- publikovanou prahovou hodnotou pro zvýšené riziko POD je doba trvání BSR ≥ 4 minuty



Zranitelný mozek

- **Zvýšená citlivost CNS k anestezii**

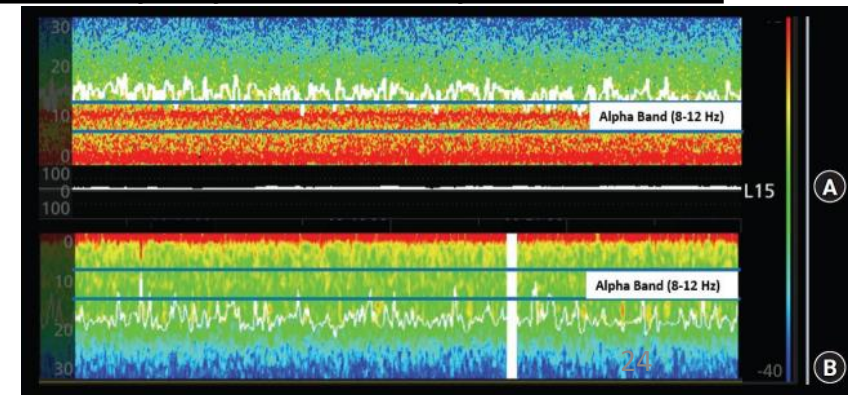
- věk, intrakraniální patologie, TBI, cévní onemocnění, perioperační hypotenze, tromboembolie, reperfuční poškození, narušení BBB, infekce, intoxikace, trauma, metabolické poruchy, ↓ neuronální metabolismus
 - **nižší mitochondriální produkce energetických substrátů** snižuje neuronální elektrickou aktivitu a synaptickou neurotransmisi

- **Zlepšení prognózy PND a následné snížení výskytu PND potenciálně individualizovaným snížením dávky anestezie**

- Ve srovnání s běžnou péčí nesnížila anestezie pod kontrolou pEEG výskyt pooperačního deliria u starších dospělých podstupujících velký chirurgický zákrok.

Elektrofyzilogický fenotyp zranitelného mozku

- BSR ve vztahu ke koncentraci anestetika a změny v alfa pásmu
 - **Nižší alfa aktivita ~ špatnou kognitivní funkcí před operací**
 - Identifikace pacientů, kteří mohou mít prospěch z postupů minimalizujících nebo předcházejících POD a POCD
 - Přínos monitorování EEG během anestezie, **které je nezávislé na naměřených hodnotách**
 - Každým snížením výkonu frontálního alfa v dB se pravděpodobnost výskytu BSR zvýší 1,33krát
 - BSR při nižších koncentracích inhalačního anestetika ~ ↑ POD
 - Méně intraoperačních opioidů ~ ↑ BSR
 - **Doporučené kontinuální podávání opioidů ve vztahu k vyšším ASA**



Budoucnost - prognóza PND

- Rutinní předoperační neuropsychometrické vyšetření pacientů starších 65 let
- **Měření mediánu dominantní frekvence (MDF) zahrnující vnitřní alfa oscilace**
 - z prefrontálních oblastí v klidovém stavu
 - MDF biomarker EEG, který odráží klidový stav kůry
 - Pacienti s Alzheimerovou chorobou nebo mírnou kognitivní poruchou obvykle vykazují pomalou oscilační mozkovou aktivitu, sníženou komplexitu EEG, synchronizaci a koherenci
 - Vztah mezi předoperační (nižší hodnoty) MDF a pooperačním deliriem
 - Alfa síla pozitivně koreluje s atrofií hipokampu a kognitivními funkcemi
- **Prefrontální EEG markery překonávají skóre MMSE v predikci demence, kombinace obou měření může vést k vyšší přesnosti predikce**

Závěr

- Patofyziologie P-NCD zánětlivá
 - Lze odhadnout?
- Další vlivy nepredikovatelné, geno a fenotypy
- Potenciál měření EEG
- Detekce „křehkého“ - vulnerabilního mozku před operací

Děkuji za pozornost

