

# Perioperacijski poremećaji kognitivne funkcije

---

**Kuzmić, Romana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:859284>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Romana Kuzmić**

**Perioperacijski poremećaji kognitivne funkcije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## KRATICE KORIŠTENE U TEKSTU

aMCI - amnestično blago kognitivno oštećenje (engl. *amnesic mild cognitive impairment*)

APACHE II – Akutna fiziološka procjena i procjena kroničnog zdravlja (engl. *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation Systems II*)

ASA PS – Bodovni sustav ocjenjivanja fizičkog statusa prema Američkom društvu za anesteziologiju (engl. *The American Society of Anesthesiologists physical status classification system*)

BIS – bispektralni indeks (engl. *bispectral index*) CABG - premosnica koronarne arterije (engl. *Coronary artery bypass graft*)

DSM-5 – Dijagnostički i statistički priručnik z mentalne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fifth edition*)

CODA - kognitivna disfunkcija nakon anestezije (engl. *Cognitive dysfunction after anesthesia*)

COX-2 – ciklooksigenaza 2 (engl. *cyclooxygenase-2*)

DM - *diabetes mellitus*

EEG – elektroencefalogram (engl. *electroencephalogram*)

EP1- prostaglandinski E2 receptor 1 (engl. *prostaglandin E2 receptor 1*)

FIB – blok *fasciae iliaca* (engl. *fascia iliaca block*)

HMGB1 - high-mobility group box 1

HO-1 – hem-oksidaza 1 (engl. *Heme-oxygenase 1*)

IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$  (engl. *interleukin-1 $\beta$* )

IL-6 - interleukin 6 (engl. *interleukin-6*)

IV – intravenski (engl. *intravenous*)

JIL- jedinica intenzivnog liječenja (engl. *Intensive Care Unit, ICU*)

MAC – minimalna alveolarna koncentracija (engl. *Minimum alveolar concentration*)

MCI – blagi kognitivni poremećaj (engl. *mild cognitive impairment*)

MMSE – Mini mental test (engl. *Mini-Mental State Examination*)

NCD – neurokognitivni poremećaj (engl. *neurocognitive disorder*)

NFL – laki lanac neurofilamenta (engl. *neurofilament light*)

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kappa pojačivač aktiviranih B stanica (engl. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

NIRS – infracrvena spektroskopija (engl. *Near-infrared spectroscopy*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PADIS - Smjernice za bol, agitaciju/sedaciju, delirij, nepokretnost i poremećaj spavanja kod odraslih pacijenata na intenzivnoj njezi (engl. *The Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult*)

*Patients in the ICU)*

PBA - paravertebralni blok analgezija kontroliranu od strane pacijenta (engl. *patient-controlled paravertebral block intravenous analgesia*)

PIA - intravenska analgezija kontrolirana od strane pacijenta (enlg. *patient-controlled intravenous analgesia*)

PGE2 - prostaglandin E2 (engl. *prostaglandin E2*)

PHFD – postoperativni delirij nakon operacije frakture kuka (engl. *Post-hip fracture surgery delirium*)

PND – perioperacijski neurokognitivni poremećaj (engl. *Perioperative neurocognitive disorder*)

PONV – postoperacijska mučnina i povraćanje (engl. *Postoperative nausea and vomiting*)

POCD- postoperacijski neurokognitivni poremećaji (engl. *postoperative neurocognitive disorders*)

RAGE - receptor za napredne krajnje produkte glikacije (engl. *Receptor for advanced glycation endproducts*)

RCT – randomizirana kontrolirana studija (engl. *Randomized controlled trials*)

ROC krivulja - krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti (engl. *Receiver Operating Characteristic curve*)

SŽS- središnji živčani sustav (engl. *Central nervous system*)

VATS – video-asistirana torakoskopija (engl. *Video-assisted thoracoscopic surgery*)

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizirajući faktor- $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor- $\alpha$* )

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. SAŽETAK</b>   |    |
| <b>2. SUMMARY</b>   |    |
| 3. UVOD .....   | 1  |
| 4. NOMENKLATURA KOGNITIVNIH POREMEĆAJA POVEZANIH S ANESTEZIJOM I KIRURGIJOM.....      | 2  |
| 5. PREOPERACIJSKI NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJ .....                                     | 4  |
| 6. POSTOPERACIJSKI DELIRIJ .....  | 6  |
| 6.1. PREOPERACIJSKA STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA NASTANAK POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA ..... | 6  |
| 6.2. PREOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE .....   | 8  |
| 6.3. INTRAOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE.....  | 9  |
| 6.4. POSTOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE .....  | 13 |
| 6.5. DETEKCIJA I DIJAGNOSTICIRANJE DELIRIJA .....                                     | 14 |
| 6.6. TERAPIJA POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA .....   | 16 |
| 7. POSTOPERACIJSKA KOGNITIVNA DISFUNKCIJA .....                                       | 17 |
| 7.1. PREOPERACIJSKA STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA POCD .....                               | 17 |
| 7.2. INTRAOPERACIJSKI ČIMBENICI RIZIKA .....  | 19 |
| 7.3. POSTOPERACIJSKI ČIMBENICI RIZIKA .....   | 21 |
| 7.4. ALATI ZA KOGNITIVNU PROCJENU .....   | 22 |
| 8. ZAKLJUČAK .....  | 24 |
| ZAHVALE .....   | 25 |
| LITERATURA .....  | 26 |
| ŽIVOTOPIS .....   | 33 |

# 1. SAŽETAK

## Perioperacijski poremećaji kognitivne funkcije

Perioperacijski neurokognitivni poremećaji ili PND (engl. *perioperative neurocognitive disorders*), temin koji opisuje kognitivne poremećaje ili promjene identificirane u preoperacijskom ili postoperacijskom periodu. Uključuje kognitivne poremećaje dijagnosticirane preoperacijski, blagi ili teški neurokognitivni poremećaj (engl. *neurocognitive disorder*, NCD), bilo kakvo akutno zbivanje (postoperacijski delirij) i kognitivno opadanje dijagnosticirano do 30 dana postoperacijski (odgođeni neurokognitivni oporavak) i do 12 mjeseci, postoperacijski kognitivni poremećaj (engl. *postoperative cognitive disorder*, POCD), blagi ili teški . Etiologija perioperacijskih NCD-a je multifaktorijalna i uključuje predisponirajuće i precipitirajuće čimbenike. Identificiranje ovih čimbenika ključno je tijekom stratifikacije rizika preoperacijski zbog mogućnosti utjecaja preventivnih mjera na perioperacijski rizik. Prevencija perioperativnih neurokognitivnih poremećaja trebala bi uključivati izbjegavanje mogućih uzroka i provođenje nefarmakoloških i farmakoloških preventivnih mjera. Izbjegavanje benzodiazepina, antikolinergika, antidepresiva, barbiturata i drugih, izbjegavanje intraoperacijske nekontrolirane hipotenzije, teških dugotrajnih operacija, duboke anestezije i cerebralne desaturacije kisikom preporučeno je za smanjenje perioperacijskog rizika jer trenutni dokazi ukazuju na potonje kao čimbenike rizika. Međutim uporaba paracetamola, nesteroidnih antireumatskih lijekova, deksmedetomidina te kombiniranje neuraksijalne anestezije i opće anestezije pokazali su se kao protektivni čimbenici čije uvrštavanje u preventivne mjere smanjuje perioperativni rizik. Također ključno je provođenje nefarmakoloških preventivnih mjera koje uključuju poboljšanje higijene spavanja i prehrane, brzo vraćanje naočala i slušnih pomagala te obiteljski angažman i strategije reorijentacije. Perioperacijski neurokognitivni poremećaji važan su javnozdravstveni problem, imaju ozbiljan utjecaj na kvalitetu života te dugoročno djeluju na morbiditet i mortalitet bolesnika.

Ključne riječi: PND, delirij, rizični faktor, prevencija, deksmedetomidin, BIS



## 2. SUMMARY

### Perioperative cognitive dysfunction

Perioperative neurocognitive disorders or PND, is a term that describes neurocognitive disorders or changes identified in the perioperative period. It includes neurocognitive disorders diagnosed preoperatively (mild or severe NCD), any acute events (postoperative delirium), and cognitive decline diagnosed up to 30 days postoperatively (delayed neurocognitive recovery) and up to 12 months postoperatively (postoperative mild or severe POCD). The etiology of perioperative NCDs is multifactorial and includes predisposing and precipitating factors. Identifying these factors is crucial during preoperative risk stratification due to the possibility of the influence of preventive measures on perioperative risk. Prevention of perioperative neurocognitive disorders should include avoiding possible causes and implementing non-pharmacological and pharmacological interventions. Avoidance of benzodiazepines, anticholinergics, antidepressants, barbiturates and others, avoidance of intraoperative uncontrolled hypotension, difficult and long operations, deep anesthesia, and cerebral oxygen desaturation have been recommended to reduce perioperative risk owing to the fact that current evidence points to the latter as risk factors. However, the use of paracetamol, non-steroidal anti-rheumatic drugs, dexmedetomidine and the combination of neuraxial anesthesia and general anesthesia proved to be protective factors whose inclusion in preventive measures reduces the perioperative risk. Also crucial is the implementation of non-pharmacological preventive measures, which include improving sleep and diet hygiene, quick return of glasses and hearing aids, and family engagement and reorientation strategies. Perioperative neurocognitive disorders are an important public health problem, they have a serious impact on the quality of life and have a long-term effect on patient morbidity and mortality.

Key words: PND, delirium, risk factor prevention, dexmedetomidin, BIS

### 3. UVOD

Utjecaj opće anestezije i kirurškog zahvata na kognitivno oštećenje kontroverzna je i kompleksna tema. Velik broj dokaza podupire povezanost između izloženosti utjecajima anestezije i kirurškog zahvata i razvoja određenog stupnja kognitivnog oštećenja. U postojećoj literaturi i dalje se raspravlja o tome mogu li se ovi kratkoročni učinci na kogniciju pripisati samim anestheticima ili su drugi uzroci uočenih promjena u kogniciji. Velik problem u zaključivanju o posljedično-uzročnim vezama je i činjenica da ne postoji dovoljna količina kvalitetnih studija i čvrstih dokaza, no u novije vrijeme porastao je interes u znanstvenoj zajednici za ovu temu. Djelomice jer predstavlja postoperacijsku komplikaciju koju je teško zbrinuti, a djelomice jer se uvidio njezin javnozdravstveni problem. Poboľjšani trendovi u globalnoj zdravstvenoj skrbi rezultirali su stalnim porastom gerijatrijske populacije. Međutim, kako populacija stari, kirurški zahvati se sve češće izvode kod sve starijih pacijenata i onih s većom prevalencijom komorbiditeta. Značajan postotak starijih pacijenata doživi prolazni postoperacijski delirij nakon operacije ili dugotrajne postoperacijske kognitivne disfunkcije. U pacijenata kojima se u postoperacijskom periodu dijagnosticira određena razina kognitivnog oštećenja povećan je mortalitet i morbiditet, produljen je boravak u bolnici te smanjena kvaliteta života u nekih skupina pacijenata, prvenstveno gerijatrijskih pacijenata. Starija životna dob, razina obrazovanja, postojeće mentalno zdravlje i komorbiditeti doprinose tome.

## 4. NOMENKLATURA KOGNITIVNIH POREMEĆAJA POVEZANIH S ANESTEZIJOM I KIRURGIJOM

Prisutnost kliničkih tegoba potaknula su istraživanja u području kognitivnih promjena nakon kirurških zahvata i anestezije, a 1980-ih ta istraživanja su postala učestalija kada su brojne studije izvodile detaljna neuropsihološka testiranja kako bi procjenile kogniciju nakon kardiokirurškog zahvata. Ovaj skup radova dosljedno je dokumentirao pad kognitivne funkcije kod starijih pacijenata u kratkom (7 dana) i srednjem (1-3 mjeseca) razdoblju nakon anestezije i operacije, čak i u odsutnosti simptoma <sup>(1-3)</sup>. No iako su kognitivne promjene evidentirane i do 7,5 godina nakon zahvata, uzročno-posljedične veze bile su nejasne zbog nedostatka dobro definiranog osnovnog statusa, nedostatka kontrolne grupe i drugih metodoloških ograničenja prijašnjih radova. Iako u novije vrijeme postoji značajan broj kvalitetnih radova te je interes za temu porastao, i dalje nije u potpunosti jasno postoji li i gdje je uzročno-posljedična veza. Daljnje razumijevanje je komplicirano značajnom heterogenošću u vrsti i broju primijenjenih testova, kriterijima ili definicijama za promjenu u kognitivnom statusu te vremenskom rasporedu provođenja testova. Do 2018. godine nije postojala formalna klasifikacija, dijagnostički okvir ni preporuke na koje bi se kliničar mogao uputiti u slučaju kognitivnog pada nakon kirurškog zahvata i anestezije. Uvidjevši potrebu za jasnim preporukama autori Evered, Silbert, Knopman i drugi izdali su „Preporuke za nomenklaturu kognitivnih promjena povezanih s anestezijom i kirurškim zahvatom“ 2018. godine i objavili u časopisu *British Journal of Anaesthesia*<sup>(4)</sup>. One su prikazane u tablici 1.

Tablica 1. Sažetak nomenklature perioperacijskog kognitivnog poremećaja (POCD) (prema: Evered, Silbert, Knopman i sur.,2018.)

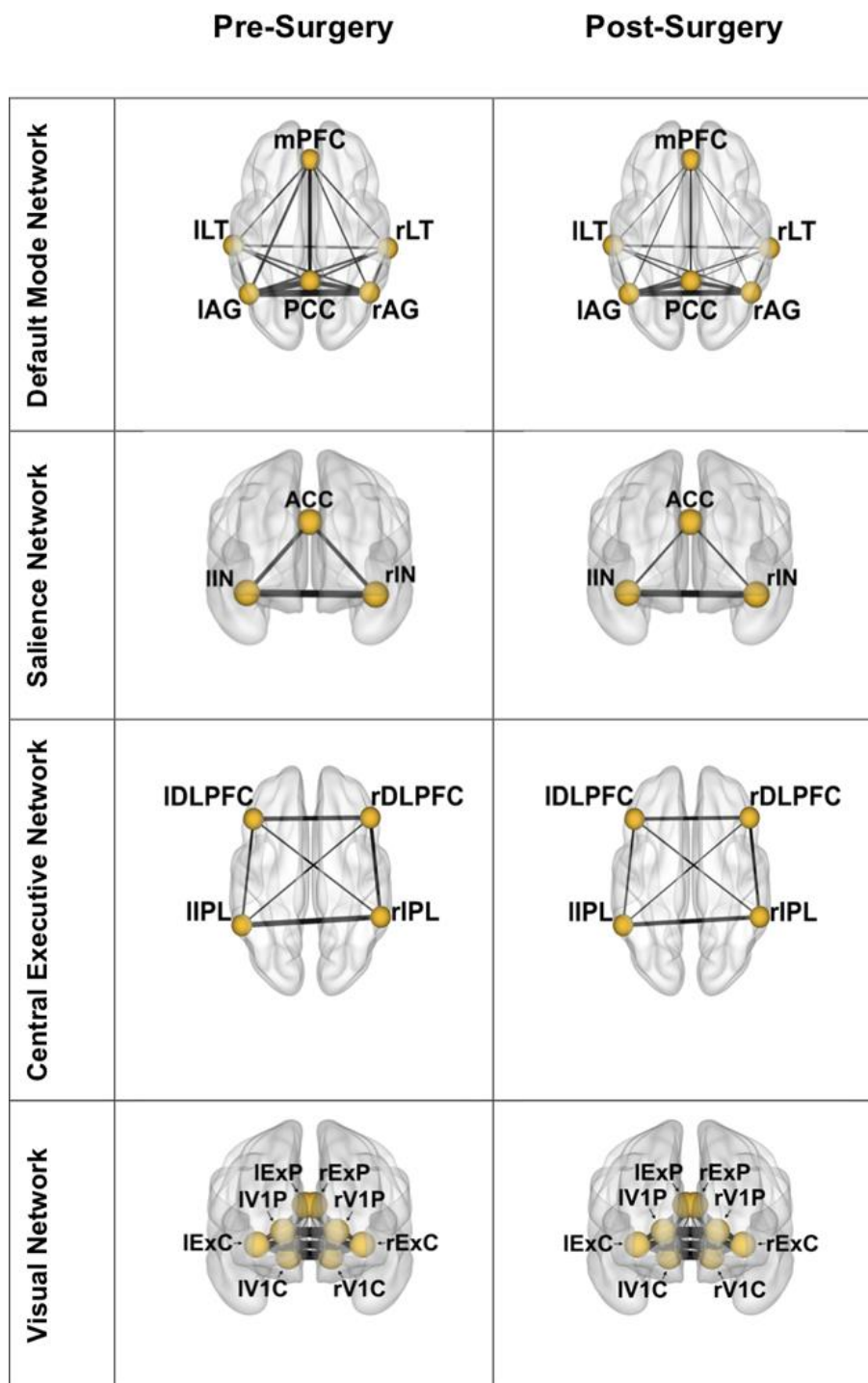
| Time period  | Term and definition  | Comments   |
|--|--|--|
| Preoperative   | Perioperative cognitive disorders  | As in community  |
| Emergence from anaesthesia<br>From: immediately postoperative<br>Until: expected recovery (to 30 days) | Emergence excitation or delirium<br>Delirium (postoperative) <sup>1</sup><br>OR<br>delayed neurocognitive recovery | Delayed neurocognitive recovery <sup>‡</sup><br>Delayed neurocognitive recovery <sup>‡</sup><br>The time for expected resolution is based on perioperative conditions, e.g. complications/ infection/prolonged hospitalisation |
| From: expected recovery (30 days)<br>Until: 12 months  | Mild NCD postoperative (POCD)  | Major NCD postoperative (POCD)<br>POCD is an indicator of the temporal association with the anaesthesia/ surgery event   |
| Beyond 12 months   | Mild NCD   | Major NCD<br>As in community if a new diagnosis after this time  |

Autori smatraju kako je formalna klasifikacija ključna zbog nekoliko razloga. Prvi je razlog to što se broj pacijenata starijih od 60 godina, a koje je potrebno podvrgnuti utjecajima anestezije, znatno povećao te se predviđa daljnji porast. Također dijagnostički kriteriji za kognitivne promjene povezane s anestezijom i kirurškim zahvatom otkriveni psihometrijskim testiranjem ne bi se trebali razlikovati od neurokognitivnih poremećaja u općoj populaciji, te bi stoga trebali biti usklađeni s kliničkim dijagnostičkim kriterijima neurokognitivnih poremećaja poput onih koji se već koriste u DSM-5, a i drugih kako bi promovirali komunikaciju među raznim specijalnostima te visoko-kvalitetna istraživanja. Dodatan razlog je taj da se neurokognitivni poremećaji pojavljuju često, te kod pojedinaca kojima je potreban zahvat, kognitivni poremećaji javit će se i prije samog izlaganja utjecajima anestezije. Prema preporukama iz 2018. uveden je novi termin. Perioperacijski neurokognitivni poremećaji ili PND (engl. *perioperative neurocognitive disorders*), termin koji opisuje kognitivne poremećaje ili promjene identificirane u preoperacijskom ili postoperacijskom periodu. Uključuje kognitivne poremećaje dijagnosticirane preoperacijski, blagi ili teški neurokognitivni poremećaj (engl. *neurocognitive disorder*, NCD), bilo kakvo akutno zbivanje (postoperacijski delirij) i kognitivno opadanje dijagnosticirano do 30 dana postoperacijski (odgođeni neurokognitivni oporavak) i do 12 mjeseci, postoperacijski kognitivni poremećaj (engl. *postoperative cognitive disorder*, POCD), blagi ili teški.<sup>(4)</sup>

## 5. PREOPERACIJSKI NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJ

Preoperacijski neurokognitivni poremećaj je termin koji se referira na pacijente s objektivno mjerljivim suptilnim kognitivnim oštećenjem (obično u usporedbi s populacijskim normama), izmjerenim neovisno od ili tijekom preoperacijske procjene, stoga se ova mjera oštećenja ne može povezati s neposrednim izlaganjem anestetskim učincima ni samom kirurškom zahvatu.<sup>(4)</sup> Pacijenti mogu imati blagi neurokognitivni poremećaj (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) i teški neurokognitivni poremećaj (demenciju). Neovisno o težini kognitivnog oštećenja, MCI i demencija mogu negativno utjecati na mogućnost anesteziologa da prikupi detaljnu anamnezu i ostvari odgovarajuću suradnju s pacijentom. Mogućnost zabune i ograničenja u suradnji mogu učiniti pristupe kao što su neuraksijalna anestezija, periferni živčani blokovi ili sedacija većim izazovom. Što se tiče farmakološkog liječenja, općenito je prihvaćeno korištenje lijekova kratkog djelovanja, te izbjegavanje lijekova koji mogu povećati rizik od razvijanja POCD-a. Također uvijek je potrebno na umu imati interakcije lijekova koji će biti administrirani tijekom anestezije i onih koji su u trajnoj terapiji pacijenta. Donepezil, često propisivan lijek za demenciju, reverzibilni je nekompetitivni inhibitor kolinesteraze. Nekoliko objavljenih prikaza slučaja upućuju da pacijenti na donepezilu mogu imati visoke intraoperacijske potrebe za nedepolarizirajućim neuromuskularnim blokatorima kao što su rokuronij, atakurij i vekuronij. Suprotno tome opisano je da davanje sukcinilkolina (suksametonij) može produljiti paralizu u pacijenata na donepezilu<sup>(5)</sup>. Također važno je uzeti u obzir potencijalni učinak anestezije na kogniciju, morbiditet i mortalitet pacijenata s preoperacijskim NCD-om. U pacijenata s preoperacijskim MCI-jem manja je vjerojatnost podvrgavanja elektivnom zahvatu, iako imaju slične postoperacijske ishode u usporedbi s pacijentima normalne kognicije<sup>(6)</sup>. Međutim pacijenti s postojećom demencijom imaju značajno veći postoperacijski 90-dnevni mortalitet, veću incidenciju smrtonosnih komplikacija i stope readmisije u odnosu na pacijente bez demencije<sup>(6,7)</sup>. U osoba s već postojećim kognitivnim oštećenjem postoji ograničen broj dokaza koji pokazuju povećava li izloženost anesteziji rizik od daljnjeg pada kognitivnih sposobnosti. U jednoj starijoj prospektivnoj randomiziranoj studiji, 180 pacijenata s amnestično blagim kognitivnim oštećenjem (engl. *amnesic mild cognitive impairment*, aMCI) koji su bili podvrgnuti operaciji lumbalne kralježnice randomizirano je u tri skupine, one koji primaju sevofluran, propofol ili epiduralnu anesteziju. Nakon dvogodišnjeg praćenja, nije bilo razlike u riziku od razvoja Alzheimerove bolesti između skupina, međutim u grupi koja je primala sevofluran došlo je do ubrzane regresije aMCI-a u progresivni MCI<sup>(8)</sup>. U novijoj studiji istraživači su uspoređivali povezanost određenih moždanih mreža u pacijenata s MCI, točnije mrežu zadanog načina rada (engl. *default mode network*, DMN), mrežu istaknutosti (engl. *salience network*, SN), središnju izvršnu mrežu (engl. *central executive network*, CEN), vizualnu mrežu (engl. *visual network*, VN), prije i poslije totalne artroplastike koljena. Rezultati su im ukazali na statistički značajnu smanjenu funkcionalnu povezanost u kognitivnim

mrežama DMN i SN, manje u CEN, dok promjene u VN nisu zabilježene<sup>(9)</sup>. Ovi su rezultati prikazani na slici 1.



Slika 1. Promjenjena srednja povezanost čvorova kirurške grupe prije u usporedbi sa poslije kirurškog zahvata. Debljina linije između čvorova ponderirana je korelacijom između čvorova (prema Hardcastle i Huang, 2019.)

## 6. POSTOPERACIJSKI DELIRIJ

Delirij je akutni kvalitativni poremećaj stanja svijesti karakteriziran smanjenom sposobnošću fokusiranja, fluktuirajućom razinom svijesti i dezorganiziranim mišljenjem. Postoperacijski delirij kao termin se koristi kada se simptomi delirija pojavljuju tijekom hospitalizacije, nakon anestezije i kirurškog zahvata, u slučajevima kada su drugi uzroci koji se mogu utvrditi isključeni<sup>(4)</sup>. Uobičajeno se pojavljuje između postoperacijskih dana 2-5. Iako je incidencija u općoj kirurškoj populaciji 2-3 %, pojavljuje se i do 50-70 % u visokorizičnim skupinama pacijenata. Također postoperacijski mortalitet usko je povezan s povećanjem morbiditeta i mortaliteta (30-dnevni mortalitet 7-10 %), produženim boravkom u bolnici (za 2-3 dana) te značajno većim troškovima zdravstvene zaštite. Osim toga, postoperacijski delirij povezan je sa značajnim funkcionalnim padom i dva do tri puta većim rizikom od potrebe za njegom nakon otpusta. S odgovarajućom stratifikacijom rizika, terapijski postupak postoperacijskog delirija temeljio bi se na prevenciji i mjerama redukcije rizika koje uključuju preoperacijske preventivne mjere, intraoperacijske preventivne mjere i postoperacijske preventivne mjere. Provedba predloženog preventivnog programa smanjit će učestalost i ozbiljnost postoperacijskog delirija, skratiti trajanje delirija, a također je povezana s poboljšanjem ukupnog morbiditeta i mortaliteta.

(10)

### 6.1. PREOPERACIJSKA STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA NASTANAK POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

Poznato je da je starija životna dob jedan od faktora koji utječe na incidenciju pojavnosti postoperacijskog delirija, pa je tako ona u osoba starijih od 60 godina 10-20 %, što je značajno više imajući na umu da je incidencija u općoj kirurškoj populaciji 2-3 %. Također, vrsta kirurškog zahvata značajno utječe na incidenciju, pa tako kompleksniji i hitni zahvati imaju znatno veću incidenciju od elektivnih, minimalno invazivnih zahvata. Elektivna operacija ekstremiteta povezana je s 2,5-3 % rizikom od postoperacijskog delirija, kompleksniji zahvat u području toraksa povezan je s 10-20 % rizikom. Hitna operacija povezana je s rizikom od 10-20 %, kompleksni zahvati koji zahtjevaju postoperacijsko liječenje u JIL-u, kao što su kardiorakalne i veće abdominalne operacije, povezane su s rizikom od 20-50 %. Ovdje bi trebalo istaknuti da su pacijenti koji su podvrgnuti operacijama frakture femura ili kuka pod najvećim rizikom za nastanak postoperacijskog delirija, koji iznosi i do 70% . Nekoliko je objašnjenja koje možemo povezati s povećanjem rizika u odnosu na vrstu kirurškog zahvata: prijelom vrata bedrene kosti obično se povezuje s krhkim starijim pacijentima; perioperacijska bol je

značajan problem; a operacija se obično izvodi u hitnim slučajevima s ograničenom mogućnošću preoperacijske optimizacije. Osim toga, širok je raspon faktora od strane pacijenta koji su snažno povezani s povećanim rizikom od postoperacijskog delirija. Zbog potrebe za kvantificiranjem rizika, razvijeno je nekoliko bodovnih tablica za predviđanje tog rizika.<sup>(10)</sup> Jedna od njih je temeljena na karakteristikama tijekom prijema, odnosno bodovima na ocjenskim ljestvicama Mini mental test (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) i Akutna fiziološka procjena i procjena kroničnog zdravlja II (*Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation*, APACHE II), omjera urea/kreatinin u krvi i procjene vida. Ta tablica validirana je na pacijentima koji su bili podvrgnuti operaciji frakture kuka, pa shodno tome pacijenti bez čimbenika rizika imali manje od 1 % rizika, dok su pacijenti s više od dva čimbenika rizika imali > 30 % rizika od razvoja postoperacijskog delirija.<sup>(10-12)</sup> U jednom novijem kohortnom istraživanju, autori su razvili sustav bodovanja temeljen na multivarijabilnoj analizi mogućih rizičnih faktora. Kohortu pacijenata starijih od 60 godina (n=8871) randomizirali su u derivacijsku i validacijsku kohortu. Ukupno 32 varijable bile su od interesa kao rizični faktor, uklanjale su se varijable s malim efektom te efektom bez statističkog značaja. Konačni logistički regresijski model uključivao je sljedećih 9 varijabli: preoperacijski delirij, preoperacijska demencija, dob, multipli komorbiditeti, kategorije III-V prema Bodovnom sustavu ocjenjivanja fizičkog statusa Američkog društva za anesteziologiju (*American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*, ASA PS), funkcionalna ovisnost, pušenje, sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS)/sepsa/septički šok i prijeoperacijska uporaba pomagala za kretanje te im se prema razini efekta na incidenciju dodijelio određen broj bodova. Predviđeni rizik za nastanak postoperativnog delirija nakon operacije frakture kuka (engl. *post-hip fracture surgery delirium*, PHFD) kretao se od 4,5 % pri zbroju bodova 0 pa i do 92,0% s ocjenom rizika od 20 %, s osjetljivosti testa 74 %, a specifičnosti 83 %. Iz priloženog možemo zaključiti kako postojanje preoperacijskog rizika, preoperacijske demencije te životna dob starija od 80 godina predstavljaju značajan rizik u razvoju postoperacijskog delirija.<sup>(13)</sup> Ovo je prikazano u tablici 2. Jedno od glavnih ograničenja korištenja ovakvih bodovnih sustava procjene rizika je taj što su svi bodovni sustavi razvijeni na taj način da su validirani u određenoj populaciji pacijenata ili validirani za određeni kirurški zahvat te stoga nisu toliko primjenjivi za drugu populaciju pacijenata ili kirurškog zahvata zbog slabljenja predvidivosti i pouzdanosti rezultata.



Tablica 2. Bodovni sustav procjene rizika za razvoj postoperacijskog delirija nakon operacije frakture kuka (prema Kim E.M., Li, Kim M., 2020.)

| Variables                        | Points Assigned |
|----------------------------------|-----------------|
| Preoperative delirium            | 8               |
| Preoperative dementia            | 3               |
| Age, y                           |                 |
| 60–69                            | 0               |
| 70–79                            | 2               |
| ≥80                              | 3               |
| Medical comanagement             | 1               |
| ASA physical status III–V        | 1               |
| Functional dependence            | 1               |
| Smoking                          | 1               |
| SIRS/sepsis/septic shock         | 1               |
| Preoperative use of mobility aid | 1               |

Abbreviations: ACS-NSQIP, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; ASA, American Society of Anesthesiologists; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

## 6.2. PREOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE

Trenutno većina studija fokusirana je na intraoperacijske i postoperacijske preventivne mjere u tretiranju postoperacijskog delirija. Manji interes za preoperacijsko razdoblje rezultirao je manjim brojem kvalitetnih studija iz kojih se ne može donijeti zaključak o značajnosti pojedine preventivne mjere. No usprkos tome jedna meta-analiza iz 2022. godine analizirala je dostupne radove vezane za značaj preoperacijskih preventivnih mjera na prevenciju delirija u pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji frakture kuka. U totalu analizirano je 13 RCT studija koje su pružile podatke o 2 222 pacijenta izloženih 11 različitih preventivnih mjera. Četiri preventivne mjere značajno su reducirale incidenciju delirija: preoperacijsko davanje metilprednizolona (125mg intravenozno), blok *fasciae iliaca* (engl. *fascia iliaca block*, FIB), primjena hipertonične tekućine te rivastigminskih flastera. Preoperacijska administracija metilprednizolona temelji se na činjenici da neuroinflamacija ima ulogu u nastanku i težini postoperacijskog delirija. Iako dokazi nisu u potpunosti utemeljeni i mogućnost postojanja biasa je velika, preoperacijska administracija metilprednizolona pokazuje potencijal u pacijenata podvrdnutih operaciji frakture kuka, gdje se vjeruje da neuroinflamacija i operacijski stres imaju značajniju ulogu u usporedbi s drugim kirurškim preventivnim mjerama, kod kojih se davanje metilprednizolona nije pokazalo kao značajno u redukciji incidencije postoperacijskog delirija. O FIB-u nije bilo dovoljno podataka kako bi se zaključilo o efektu preventivnih mjera na smanjenje ozbiljnosti delirija, no postoje neki dokazi da bi mogla smanjiti trajanje delirija. Također pokazalo se kako FIB i femoralni blok imaju

pozitivni utjecaj u pacijenata bez preoperacijskog kognitivnog poremećaja. FIB može smanjiti učestalost preoperacijskog delirija smanjenjem boli i konzumacije opioida, ali ovaj učinak može biti relevantan samo u slučaju produljenog razdoblja čekanja od dolaska na odjel hitne pomoći do operacije. Administracija hipertonične otopine temelji se na pretpostavci da delirij u podlozi može imati organske uzroke kao što su hipovolemija i hipotenzija, no potrebna su dodatna istraživanja vezana na ovu temu. Rivastigminski flasteri korišteni su u istraživanjima na pacijentima s aktivnim delirijem, pokazali su obećavajuća farmakološka svojstva, no jedno je istraživanje stopirano zbog povećanog mortaliteta u rivastigminskoj grupi u odnosu na placebo grupu. Iako se studijska populacija sastojala od kritično bolesnih pacijenata, ta saznanja dovode u pitanje korisnost i sigurnost ove preventivne mjere.<sup>(14)</sup> Neke meta-analize nisu pronašle jasnu korist ili štetu povezanu s rivastigminskim flasterima<sup>(15,16)</sup>, međutim jedna je asocijala rivastigmin s produljenim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja (JIL)u<sup>(17)</sup>. Također velika kohortna studija otkrila je da je duže izbjegavanje unosa tekućine, dulje od 6 sati, neovisni faktor rizika za razvoj postoperacijskog delirija, što rezultira dehidracijom, nepotrebnom uporabom intravenske tekućine i drugim perioperacijskim komplikacijama poput mučnine i povraćanja, pa bi tako izbjegavanje te prakse moglo pridonijeti smanjenju individualnog rizika pacijenta za nastanak postoperacijskog delirija.<sup>(10)</sup>

### 6.3. INTRAOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE

Prepoznavanje rizičnih faktora, smanjenje individualnog rizika pacijenta i intraoperacijske preventivne mjere koje vode smanjenju rizika od velike su važnosti pri zbrinjavanju postoperacijskog delirija. Visoki interes u istraživanjima postoperacijskog delirija pripao je upravo intraoperacijskim preventivnim mjerama, objavljeno je mnoštvo studija koje su identificirale brojne preventivne mjere koje se mogu poduzeti kako bi se rizik smanjio. Preventivne mjere dokazane kao korisne jesu neuraksijalna anestezija, korištenje paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), deksmedetomidina te izbjegavanje benzodiazepina i gabapentnoida perioperacijski<sup>(10)</sup>.

Bol je najčešća postoperacijska komplikacija, a veća razina boli povezana je s povećanim rizikom za razvoj delirija, usporedno tome uporaba opoida (pogotovo dugodjelujućih) također povećava taj rizik. Sukladno, zaključujemo kako je multimodalni pristup analgeziji koji izbjegava opoide optimalan pri minimaliziranju pojave postoperacijskog delirija. Jedna od temeljnih strategija smanjenja potrebe za opioidima je regionalna i neuraksijalna anestezija. Nisu u potpunosti jasni dokazi koji govore u korist neuraksijalne anestezije u usporedbi s općom anestezijom. Patel i sur. 2018. proveli su meta-analizu o regionalnoj anesteziji u pacijenata sa frakturom kuka te nisu naišli na statistički značajne rezultate koji bi govorili u korist regionalnoj anesteziji<sup>(18)</sup>, takvi rezultati pokazali su se i u nekoliko novijih studija<sup>(19,20)</sup>. Međutim dvije veće studije provedene u SAD-u govore u korist regionalne anestezije gdje

su pacijenti na regionalnoj anesteziji imali manji rizik od razvijanja postoperacijskog delirija u odnosu na pacijente podvrgnutih generalnoj anesteziji<sup>(21,22)</sup>. Novija istraživanja okreću se kombinaciji regionalne i opće anestezije. Jedna RCT istraživala je na 1 802 pacijenta starijih od 60 godina kombinaciju epiduralne-opće anestezije i uspoređivala s ishodima pacijenata pod utjecajem samo opće anestezije kod većih torakalnih i abdominalnih kirurških zahvata. Rezultati te studije pokazuju da su pacijenti koji su primili kombinaciju epiduralne i opće anestezije imali značajno manji rizik od razvitka postoperacijskog delirija, štoviše delirij se pojavio samo u 1,8 % pacijenata, u usporedbi s grupom pod utjecajem samo opće anestezije gdje se pojavio kod 5 % pacijenata<sup>(23)</sup>. U sličnoj studiji ukupno 338 starijih pacijenata, u dobi od 65 do 80 godina, koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu video-potpomognute torakoskopske lobektomije (engl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS) nasumično je raspoređeno ili u skupinu za intravensku analgeziju kontroliranu od strane pacijenta (engl. *patient-controlled intravenous analgesia*, PIA) ili u skupinu za paravertebralnu blok analgeziju kontroliranu od strane pacijenta (engl. *patient-controlled paravertebral block intravenous analgesia*, PBA). Delirij se pojavio u 28 % pacijenata u PIA grupi, a u 16,5 % pacijenata u PBA grupi. PBA je također bila povezana s višom stopom ukupne kvalitete oporavka 7. dana nakon operacije 27,1 % naspram 17,3 % u usporedbi s PIA. Također mjereći markere stresa i neurodegeneracije primjetili su kako je inkrementalna promjena u tumor nekrotizirajućem faktoru  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) i lakom lancu neurofilamenta (engl. *neurofilament light*, NFL) izazvana operacijom bila veća u PIA skupini nego u PBA skupini. Analgezija torakalnom paravertebralnom blokadom povezana je s nižom incidencijom postoperacijskog delirija, vjerojatno zbog njezinih protoneuroupalnih učinaka<sup>(24)</sup>.

NSAID i paracetamol se obično koriste kao dio multimodalne analgezije nakon operacije, štoviše, sugerirano je da bi ti lijekovi mogli spriječiti postoperacijski delirij izravnim ublažavanjem neuroinflamacije. Cilj studije 2019. godine bio je procijeniti učinak postoperacijskog IV acetaminofena (paracetamola) u odnosu na placebo u kombinaciji s IV propofolom u odnosu na deksmedetomidin na postoperacijski delirij kod starijih pacijenata koji su podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu. Pacijenti kojima je administriran paracetamol imali su značajno smanjenje incidencije delirija u odnosu na placebo grupu, s 28 na 10%. Postojale su značajne razlike u korist acetaminofena u odnosu na placebo za 3 unaprijed određena sekundarna ishoda: trajanje delirija, duljina boravka u intenzivnoj njezi i kvaliteta analgezije<sup>(25)</sup>. Nekoliko istraživanja bilo je usmjereno na primjenu parekoksiba, ciklooksigenaza 2 inhibitora, u prevenciji postoperacijskog delirija. Jedna studija na životinjskim modelima pokazala je da parekoksib poboljšava kognitivnu funkciju POCD štakora putem inhibicije prekomjerne ekspresije ciklooksigenaze-2 (engl. *cyclooxygenase-2*, COX-2) u mozgu štakora, patološke promjene neurona hipokampusu bile su manje s rijetkim apoptotičnim stanicama, a razine proupalnih citokina interleukin-1 $\beta$  (engl. *interleukin-1 $\beta$* , IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (engl. *interleukin-6*, IL-6), tumor nekrotizirajući faktor- $\alpha$  (engl. *Tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) prostaglandin E<sub>2</sub> (engl. *prostaglandin*

$E_2$ ,  $PGE_2$ ), COX-2 i prostaglandin  $EP_1$  (engl. *prostaglandin EP<sub>1</sub>*,  $EP_1$ ) su bile značajno manje u testnoj grupi štakora u odnosu na kontrolu<sup>(26)</sup>.

Parekoksib osim u životinjskim modelima, pokazao je pozitivan učinak i kod ljudi. Nekoliko studija provelo je istraživanje efekta paroksiba na delirij, pronašle su statistički značajan rezultat koji govori o pozitivnom efektu koji bi mogao smanjiti postoperacijsku bol, smanjiti plazmatske razine upalnih i čimbenika povezanih s neurodegeneracijom, regulirati razine antioksidativnog faktora hem-oksidaze 1 (engl. *Heme-oxygenase-1*, HO-1) i smanjiti incidenciju POD-a<sup>(21,27)</sup>, ali i da bi parekoksib mogao imati mjesto u terapiji POCD-a<sup>(28,29)</sup>.

Deksmedetomidin je visoko selektivan agonist  $\alpha_2$ -adrenoreceptora. Iako je u početku bio odobren za sedaciju u JIL-u, novije studije sugeriraju da bi mogao imati neuroprotektivni učinak. Studije na životinjskim modelima zaključile su da bi deksmedetomidin mogao ostvariti svoj neuroprotektivni učinak reguliranjem polarizacije mikroglije M1/M2 i inhibicijom signalnog puta HMGB1 (engl. *High-mobility group box 1*) / Receptora za napredne krajnje produkte glikacije (engl. *Receptor for advanced glycation endproducts*, RAGE) / Nuklearnog faktora kappo pojačivača aktiviranih B stanica (engl. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- $\kappa$ B) u upalno promjenjenom hipokampusu<sup>(30)</sup>. Također, rezultati brojnih meta-analiza ukazali su da je primjena deksmedetomidina smanjila prevalenciju i incidenciju postoperacijskog delirija u populaciji pacijenata koji su bili podvrgnuti ne-kardiokirurškim zahvatima i kod pacijenata u JIL-u. Primjena deksmedetomidina kod pacijenata u JIL-u također je bila povezana sa smanjenom učestaloću agitacije, hipertenzije, tahikrageardije, hipoksemije i ishemičnih događaja, te je bila povezana s kraćim trajanjem potrebe za mehaničkim ventiliranjem. Međutim, pacijenti koji su primali deksmedetomidin učestalije su imali bradikardiju i hipotenziju<sup>(16,17,30,31)</sup>.

Benzodiazepini često se koriste u anesteziološkoj praksi za premedikaciju i anksiolizu<sup>(32)</sup>, no nekoliko velikih studija i meta-analiza ukazuje da je korištenje benzodiazepina nezavisan faktor rizika za razvitak postoperacijskog delirija<sup>(21,22,32,33)</sup>. Gabapentinoidi, kao što su pregabalin i gabapentin, često su uključeni u perioperacijske režime multimodalne analgezije u pokušaju smanjenja akutne, subakutne i kronične boli nakon operacije, no rezultati velike kohortne studije pokazali su da su perioperacijski gabapentinoidi povezani s blago povećanim rizikom od delirija<sup>(21)</sup>. Također nedavna meta-analiza dovela je u pitanje korisnost gabapentionida u smanjenju boli jer u analizi nije našla statistički značajnu razinu smanjenja boli pri njihovoj primjeni<sup>(34)</sup>.

Preventivne mjere čija uporaba nije u potpunosti dokazana kao korisna, čiji su rezultati dvosmisleni ili manje kvalitete te su potrebna daljnja istraživanja su monitoriranje dubine anestezije, minimalno invazivni kirurški zahvat te stroga hemodinamska kontrola.

Smatra se da pretjerano duboka anestezija u kombinaciji s pacijentovim i kirurškim čimbenicima rizika može povećati rizik od postoperacijskog delirija. Kao rezultat toga, nekoliko je studija istraživalo

povezanost između praćenja dubine anestezije, koristeći elektroencefalografiju (EEG) ili bispektralni indeks (BIS index) i postoperacijskog delirija. Neke studije i meta-analize sugeriraju da bi ciljana plića anestezija smanjila rizik od postoperacijskog delirija, kognitivnog oštećenja, skratila boravak u bolnici i smanjila mortalitet<sup>(35-37)</sup>, međutim također postoje studije i meta-analize koje nisu pronašle statistički značajan rezultat koji bi ukazivao na korist lagane sedacije i smanjene dubine anestezije<sup>(38-40)</sup>.

Poznato je da kirurška trauma može rezultirati i akutnim odgovorom na stres i sustavnom upalom, osim toga, veća učestalost postoperacijskog delirija uglavnom se prijavljuje u vezi sa složenijim zahvatima. Sukladno tome preferiranje minimalno invazivne kirurgije smanjilo bi stres i upalnu reakciju. Međutim, trenutni klinički dokazi koji se odnose na delirij su proturječni, s nekim opservacijskim studijama koje izvješćuju o nižem riziku od delirija s minimalno invazivnom kirurgijom<sup>(41)</sup>, dok istovremeno druge izvješćuju kako njihovi rezultati nisu našli statistički značajnu povezanost<sup>(42)</sup>.

Intraoperacijska hipotenzija često se javlja tijekom operacije, što potencijalno smanjuje dotok kisika ili krvi u vitalne organe i potencijalno uzrokuje ozljede srca, bubrega i mozga. Hipotenzija tijekom određenog razdoblja tijekom operacije može oštetiti mozak pacijenata i rezultirati neurološkim komplikacijama, uključujući i postoperacijski delirij. No postoje dvosmisleni dokazi o povezanosti intraoperacijske hipotenzije i postoperacijskog delirija<sup>(43-46)</sup>. Međutim randomizirana kontrolirana studija 2021. uspoređivala je učinke restriktivne terapije tekućinom (RF) s onima „goal-directed“ terapije tekućinom (GDT) na postoperacijski delirij. Rezultati te studije pokazali su smanjenu incidenciju postoperacijskog delirija u GDT skupini u usporedbi s RF skupinom, štoviše duljina boravka u bolnici bila je kraća u GDT skupini u odnosu na RF skupinu<sup>(47)</sup>.

#### 6.4. POSTOPERACIJSKE PREVENTIVNE MJERE

Preventivne mjere prve linije za postoperacijski delirij su nefarmakološke preventivne mjere, one ciljaju na čimbenike rizika kao što su nedostatak sna, nepokretnost, dehidracija i oštećenje osjetila. Reorijentacija je strategija koja pomaže pacijentima da se upoznaju s okolinom i ljudima, to se postiže minimiziranjem promjena osoblja i premještanja pacijenata, dosljednim predstavljanjem članova osoblja, pristupom prirodnom svjetlu i uređajima za mjerenje vremena, podsjetnicima o prethodnim događajima i budućim planiranjem. Postoje dokazi umjerene sigurnosti koji se odnose na dobrobit višekomponentnih nefarmakoloških preventivnih mjera za prevenciju delirija u hospitaliziranih odraslih osoba, te se procjenjuje da smanjuju učestalost za 43 % u usporedbi s uobičajenom njegovom. Pojavljuju se dokazi da ove preventivne mjere mogu smanjiti duljinu boravka u bolnici, s trendom prema smanjenom trajanju delirija, iako učinak na težinu delirija ostaje neizvjestan<sup>(48)</sup>. Farmakološke preventivne mjere uključuju melatonin, hormon uključen u regulaciju sna, a koristi se farmakološki za normalizaciju i konsolidaciju cirkadijalnog ritma. Nedavna meta-analiza izvijestila je da je perioperacijska primjena melatonina povezana s 40 % manjim rizikom od razvoja postoperacijskog delirija<sup>(49)</sup>. Slično tome, ramelteon, visoko selektivan sintetski agonist melatoninskog receptora, i suvorexant, antagonist oreksinskog receptora, također su pokazali učinkovitost u smanjenju rizika od postoperacijskog delirija regulacijom sna i cirkadijalnog ritma<sup>(50,51)</sup>. Sljedeća moguća farmakološka preventivna mjera za prevenciju delirija je profilaktička primjena antipsihotika druge generacije kao što su olanzapin i risperidon te profilaktička primjena deksmedetomidina. Nekoliko studija i meta-analiza pokazalo je kako profilaktička primjena antipsihotika i deksmedetomidina može smanjiti učestalost postoperacijskog delirija<sup>(16,51,52)</sup>.

## 6.5. DETEKCIJA I DIJAGNOSTICIRANJE DELIRIJA

U kliničkom okruženju dijagnoza postoperacijskog delirija može biti izazovna, budući da se delirij može manifestirati kao agitacija (hiperaktivan) ili povlačenje (hipoaktivan) i ima tendenciju značajnog variranja. Smjernice za bol, agitaciju/sedaciju, delirij, nepokretnost i poremećaj spavanja kod odraslih pacijenata na intenzivnoj njezi (engl. *The Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*, PADIS) iz 2018. preporučuju rutinsku evaluaciju i praćenje delirija kod odraslih pacijenata na intenzivnoj njezi. Identificirali su 3 jake psihometrijske studije čiji je cilj bio predvidjeti delirij u JIL-u<sup>(53)</sup>. Dvije studije koncentrirale su se na razvijanje modela predviđanja delirija unutar 24 sata od prijema u JIL. Studija 2012. godine, autora Boogaard, Pikkers i drugi razvila je PRE-DELIRIC (engl. *PREdiction of DELIRium in ICu patients*) model. PRE-DELIRIC model uključuje 10 prediktora [dob, rezultat APACHE II, prijemna skupina (medicinska, kirurška, traumatološka, neurološka), hitni prijem, infekcija, koma, sedacija, uporaba morfija, razina ureje i metabolička acidoza]. PRE-DELIRIC pokazao područje ispod ROC krivulje od 0,85, no u drugoj multinacionalnoj studiji 2014. autori su uvidjeli potrebu za rekalkibracijom i tada je, nakon rekalkibracije, područje ispod ROC krivulje iznosilo 0,77 (95 % CI, 0.74–0.79). Rizične skupine podijeljene su u nisko rizičnu skupinu (0-20 %), srednje (> 20-40 %), visoko (> 40-60 %) i vrlo visoko rizičnu skupinu (> 60 %)<sup>(54,55)</sup>. Ovo je prikazano na slici 2.

|  |
|--|
| Formula for the PRE-DELIRIC model  |
| Risk of delirium = $1/(1+\exp(-4.0367))$   |
| +0.0183 × age  |
| +0.0272 × APACHE-II score  |
| +0 for non-coma, or 0.2578 for drug-induced coma, or 1.0721 for miscellaneous coma, or 1.3361 for combination coma   |
| +0 for surgical patients, or 0.1446 for medical patients, or 0.5316 for trauma patients, or 0.6516 for neurology/neurosurgical patients                    |
| +0.4965 for infection  |
| +0.1378 for metabolic acidosis   |
| +0 for no morphine use, or 0.1926 for 0.01–7.1 mg/24 h morphine use, or 0.0625 for 7.2–18.6 mg/24 h morphine use, or 0.2414 for >18.6 mg/24 h morphine use |
| +0.6581 for the use of sedatives   |
| +0.0141 × urea concentration (mmol/L)  |
| +0.1891 for urgent admission   |

Slika 2. Formula za izračunavanje PRE-DELIRIC rizika (prema van den Boogaard, Schoonhoven i sur. 2014.)<sup>(56)</sup>

U još jednoj kvalitetnoj multinacionalnoj studiji iz 2015., razrađen je model koji će predviđeti mogućnost razvitka delirija na temelju karakteristika pacijenta pri prijemu u JIL. Rani odnosno early (E)-PRE-DELIRIC model uključuje devet prediktora (dob, povijest kognitivnog oštećenja, povijest zlouporabe alkohola, koncentracija uree u krvi, kategorija prijema, hitan prijem, srednji arterijski BP, uporaba kortikosteroida i respiratorno zatajenje) i utvrđeno je da je područje ispod ROC krivulje 0,76 (95 % CI, 0,73-0,77). Ova je baza podataka podijeljena u skupine na temelju kvartila predviđenih vjerojatnosti za razvoj delirija: vrlo nizak (0-10 %), nizak (10-20 %), umjeren (20-35 %) i visok rizik za delirij (> 35 %)<sup>(57)</sup>. Ovo je prikazano u tablici 3.

Tablica 3. Varijable modela E-PRE-DELIRIC, regresijski koeficijenti i formula za model E-PRE-DELIRIC (prema Wassenaar A van den Boogaard M, 2015.)

| Variable                         | Regression coefficient | Odds ratio (95 % CI) |
|----------------------------------|------------------------|----------------------|
| Age                              | 0.025                  | 1.025 (1.017–1.033)  |
| History of cognitive impairment  | 0.878                  | 2.406 (1.700–3.404)  |
| History of alcohol abuse         | 0.505                  | 1.657 (1.170–2.347)  |
| Admission category               |                        |                      |
| Surgery                          | RC                     | RC                   |
| Medical                          | 0.370                  | 1.448 (1.058–1.982)  |
| Trauma                           | 1.219                  | 3.384 (1.997–5.735)  |
| Neurology/neurosurgery           | 0.504                  | 1.655 (1.064–2.575)  |
| Urgent admission                 | 0.612                  | 1.843 (1.326–2.563)  |
| MAP at the time of ICU admission | –0.006                 | 0.994 (0.988–1.001)  |
| Use of corticosteroids           | 0.283                  | 1.327 (0.996–1.768)  |
| Respiratory failure              | 0.982                  | 2.670 (2.099–3.396)  |
| BUN at time of ICU admission     | 0.018                  | 1.018 (1.006–1.031)  |

Data development set. Formula for the E-PRE-DELIRIC model: Risk of delirium =  $1/[1 + \exp - (-3.907 + 0.025 \times \text{age} + 0.878 \text{ for history of cognitive impairment} + 0.505 \text{ for history of alcohol abuse} + 0 \text{ for surgery or } 0.370 \text{ for medical or } 1.219 \text{ for trauma or } 0.504 \text{ for neurology/neurosurgery} + 0.612 \text{ for urgent admission} - 0.006 \times \text{MAP at the time of ICU admission} + 0.283 \text{ for use of corticosteroids} + 0.982 \text{ for respiratory failure} + 0.018 \times \text{BUN in mmol/l at time of ICU admission})]$

RC reverence category

Za rutinsko praćenje i kvantificiranje težine delirija PADIS-ove smjernice iz 2018. preporučile su korištenje ili CAM-ICU metodu (engl. *Confusion Assessment Method for the ICU*) ili ICDSC check-listu (engl. *Intensive Care Delirium Screening Checklist*). Pozitivne strane CAM-ICU i ICDSC-a su mogućnost brzog provođenja testa (2-5 min.), uključujući i neverbalne pacijente, a CAM-ICU modificiran je i validiran za pedijatriju, hitni prijem i neurokritične pacijente te je preveden na više od 30 jezika. No osjetljivost i specifičnost alata za probir delirija u usporedbi s kliničkom procjenom, te njihova ponovljivost i pouzdanost kada se alati za probir zamijene kliničkom dijagnozom razlikuju se



među populacijama JIL-a (npr., u JIL-u kardiokirurških odjela ili neurološki ozlijeđeni pacijenti). Također lažno pozitivan probir, iako rijedak s CAM-ICU ili ICDSC, može rezultirati nepotrebnim farmakološkim ili nefarmakološkim liječenjem<sup>(53)</sup>.

## 6.6. TERAPIJA POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

Prva linija liječenja postoperacijskog delirija temelji se na procjeni i upravljanju temeljnim uzrocima delirija. Potrebno je revidirati terapiju, isključiti delirij kao nuspojavu nekog lijeka, isključiti intoksikaciju ili sindrom ustezanja ili neke druge uzroke kao što su infekcija, bol, dehidracija, metabolički poremećaj, opstipacija ili retenciju urina. Također treba započeti s nefarmakološkim liječenjem, bez obzira je li uzrok identificiran. Na primjer, potrebno je eliminirati buku iz okoliša, omogućiti pacijentu da spava noću i poduzeti mjere reorijentacije. Do danas postoje ograničene mogućnosti farmakoterapije za liječenje delirija. Benzodiazepini su se u prošlosti koristili kao simptomatski tretman za agitaciju u hiperaktivnom deliriju, međutim sve više se uviđa kako benzodiazepini mogu negativno djelovati na duljinu trajanja simptoma i ishod postoperacijskog delirija<sup>(10)</sup>. Antipsihotici se koriste kao prva linija liječenja hiperaktivnog oblika delirija. Studija iz 2019. pokazala je da je kombinacija haloperidola i lorazepama ili haloperidol samostalno imaju puno bolju stopu odgovora u odnosu na placebo/kontrolu. Međutim ista ta studija pokazala je kako rivastigmin tartarat, klorpromazin hidroklorid, lorazepam, kvetiapin fumarat, amisulprid, ziprasidon hidroklorid, olanzapin, deksmedetomidin hidroklorid, haloperidol plus rivastigmin tartarat, risperidon i ondansetron hidroklorid nisu pokazali značajno bolje stope odgovora u usporedbi s placebo/kontrolom<sup>(51)</sup>. Međutim istovremeno neke studije dovode u pitanje korisnost haloperidola i njegovu sigurnost, tvrdeći da nema značajne razlike u duljini trajanja simptoma delirija, težini simptoma te duljini boravka u JIL-u ili bolnici u odnosu na placebo/kontrolu te da apsolutni učinak antipsihotika na mortalitet kod starijih bolesnika s demencijom može biti veći nego što je prethodno prijavljeno<sup>(58-61)</sup>.

## 7. POSTOPERACIJSKA KOGNITIVNA DISFUNKCIJA

Postoperacijski kognitivni poremećaj (engl. *postoperative cognitive disorder*, POCD) opisuje se kao objektivno mjerljiv pad kognitivne funkcije u različitim intervalima nakon anestezije i operacije, s prevalencijom od 10-54 % tijekom prvih nekoliko tjedana nakon operacije, 12-17 % nakon 3 mjeseca, te se taj broj smanjuje na 4-6 % do 12. mjeseca. Interesantno je kako prevalencija može ponovno porasti nakon 12 mjeseci na 9 %, te od 12. mjeseca do 5-7,5. godine raste na 30-42 %<sup>(62)</sup>. Procjena simptoma prije otpusta iz bolnice često je problematična. Ovo razdoblje može biti dodatno otežano postoperacijskim delirijem, smanjenom pokretljivošću i farmakološkim preventivnim mjerama, kao što su analgetici ili sedativi, te potonje može biti značajniji razlog neurološke disfunkcije u odnosu na „endogene“ kognitivne poremećaje. Preporuka je da se u razdoblju od 30 dana nakon izlaganja anesteziji i stresu kirurškog zahvata, pad kognitivne funkcije naziva „odgođeni neurokognitivni oporavak“ odnosno „delayed neurocognitive recovery“. To je u skladu s podacima koji ukazuju na prolazak akutnih učinaka lijekova, anestezije, boli, loše kvalitete spavanja, loše higijene prehrane te emocionalnog stresa hospitalizacije obično kroz 30 dana. Također učestalost delirija obično se smanjuje 30 dana nakon operacije. Kriteriji za kognitivni pad bi trebali biti usklađeni s DSM-5, točnije kognitivni pad trebao bi biti 1-2 standardne devijacije ispod norme za blagi POCD i 2 standardne devijacije ispod norme za teški NCD. Ukoliko znakovi i simptomi kognitivne disfunkcije potraju nakon očekivanog vremenskog perioda za fizički, fiziološki i emocionalni oporavak od operacije, tada termin postaje blagi ili teški POCD<sup>(4)</sup>. Longitudinalne studije na osobama koje su bile podvrgnute kardijalnim ili nekardijalnim operacijama otkrile da su pacijenti s POCD-om imaju znatno dužu duljinu boravka u bolnici, veću incidenciju smrtnosti 1 godinu nakon zahvata<sup>(63)</sup> te također povećan rizik od dugoročnog kognitivnog pada<sup>(62)</sup>.

### 7.1. PREOPERACIJSKA STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA POCD

S obzirom na to da je POCD povezan s produljenom duljinom boravka, povećanom smrtnošću i povećanim rizikom od dugotrajnog kognitivnog oštećenja, te da preventivne mjere na promjenjive čimbenike rizika mogu smanjiti incidenciju POCD-a za čak do 40 %<sup>(64)</sup>, ključno je pri preoperacijskom pregledu napraviti procjenu čimbenika koji su povezani s visokim rizikom od POCD-a. Procjena rizika i identificiranje pacijenata s povećanim rizikom pomoći će u planiranju strategije preventivnih mjera i ciljanih preventivnih mjera preoperacijski, tijekom zahvata i postoperacijski. Treba tako i naglasiti kako je iznimno bitno informirati pacijenta o mogućim rizicima koje nosi sam zahvat i utjecaj anestetika, kako bi i sam pacijent mogao donijeti informiranu odluku o svojoj skrbi, te potencijalno izbjeći

nepotrebno izlaganje riziku. Nekolicina faktora rizika za POCD dosljedno se pojavljuju u opservacijskim studijama te zahtjevaju optimiziranje skrbi su starija životna dob, stupanj obrazovanja i kognitivni status<sup>(65)</sup>. Starija životna dob identificirana je kao faktor rizika u početnim fazama istraživanja PND-a kao entiteta<sup>(1,66)</sup>. Starenje uzrokuje degenerativne promjene na mozgu koje stvaraju predispoziciju za POCD tijekom duljeg postoperacijskog razdoblja te bi se uvijek trebalo uzeti u obzir pri indiciranju i planiranju potrebnog zahvata. Bolesnici s razinom obrazovanja višom od srednje škole imaju manju incidenciju POCD-a u usporedbi s onima s nižom razinom obrazovanja. U obrazovanoj populaciji mozak je izložen kontinuiranim izazovnim mentalnim aktivnostima koje bi mogle odgoditi manifestacije demencije korištenjem neuronskih rezervi i povećanjem učinkovitosti sinapsi za preusmjeravanje oko oštećenih područja. Hipotetski konstrukt nazvan „kognitivna rezerva“ korišten je za opisivanje modela kognitivnog starenja. Surogati kognitivne rezerve uključuju obrazovnu rezervu, stručna postignuća i uspješnost na testovima znanja kao što je vokabular<sup>(67)</sup>. Također, unutar razdoblja praćenja od 6 mjeseci, jednogodišnje povećanje obrazovanja bilo je povezano s 10% smanjenjem rizika od POCD-a<sup>(68)</sup>. Međutim, literatura također navodi kao značajne, čimbenike kao što su vaskularni faktori koji koleriraju s razvojem demencije, depresija, visok ASA status<sup>(69)</sup>, povijest kardiovaskularnog i neurovaskularnog incidenta, te prisutnost komorbiditeta primjerice DM ili arterijska hipertenzija<sup>(69,70)</sup>. Meta-analize ukazale su da je hipertenzija, u kohortama koje su se pretežito sastojale od muškaraca, povezana s povećanjem rizika od 27 %<sup>(71)</sup>. Također identificirale su prisutnost preoperacijske depresije kao umjereno povećanje rizika od delirija, ranog i kasnog POCD-a<sup>(72,73)</sup>. Konkretno, svi su faktori povezani s pojavnošću odgođenog neurokognitivnog oporavka te ranog POCD-a, no starija životna dob i depresija su također asocirani i s pojavnošću kasnog POCD-a. Optimiziranje terapije hipertenzije, depresije, diabetes mellitusa i drugih komorbiditeta u preoperacijskom okruženju može rezultirati smanjenjem incidenata delirija i POCD-a<sup>(73)</sup>.

## 7.2. INTRAOPERACIJSKI ČIMBENICI RIZIKA

Dugo se pretpostavljalo da intraoperacijski čimbenici doprinose rizicima za POCD. Pridonose li anestezija i kirurški zahvati riziku za dugotrajno kognitivno propadanje, međutim, ostaje kontroverzno, zbog ograničenog broja studija. Međutim, iako iz ograničen broj kvalitetnih studija, neki čimbenici su uspješno identificirani. Učestalost POCD-a značajno varira između nekardijalnih i kardijalnih operacija. Manji kirurški zahvati koji se izvode ambulantno s minimalnom postoperacijskom hospitalizacijom imaju mali rizik za razvoj POCD-a u starijih osoba. Kako se trajanje i složenost operacije povećavaju, tako rastu i učestalost i težina POCD-a. Prethodne studije su pokazale da je u kognitivno normalnih odraslih osoba koje su bile podvrgnute nekardijalnoj operaciji, incidencija od 3,9 % (totalna artroplastika koljena ili kuka) i 12 % (nespecifične nekardijalne operacije) primijećena nakon 2-3 tjedna, odnosno 3 mjeseca. Nasuprot tome, incidencija POCD-a kod odraslih koji se podvrgavaju kardiokirurškom zahvatu može biti čak 60 %, s tim da se u 33-83 % slučajeva POCD razvio nakon operacije srca s kardiopulmonalnom prenosnicom. Osim toga, uočeno je da oko 10-50 % POCD-a traje mjesecima nakon kardiokirurške operacije. To može biti djelomično zbog činjenice da kardiokirurški zahvati, posebice prenosnica koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG), često dovode do dinamičnije promjene protoka krvi i hipoperfuzije mozga tijekom zahvata, kao i duljeg trajanja anestezije<sup>(62)</sup>. Međutim neke studije teoretiziraju oslobađanje endotoksina i cerebralne embolije kao razlog težeg POCD-a pri kardiokirurškim zahvatima. Endotoksini stimuliraju otpuštanje interleukina koji su odgovorni za sustavni upalni odgovor. Kombinacija triju čimbenika koji dovode do cerebralnih posljedica nakon kardiokirurških zahvata su embolija, hipoperfuzija i upalni odgovor. Studije na pacijentima koji su bili podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu pokazuju vezu između niskih prijeoperacijskih razina anti-endotoksinskog jezgri protutijela i POCD-a. Ovo sugerira da smanjeni imunološki odgovor na endotoksin može biti odgovoran za razvoj POCD-a<sup>(67,74)</sup>.

Intraoperacijska hipotenzija povezivana je s povećanom učestalošću postoperacijskih kognitivnih promjena, no ta povezanost nije bila dosljedna u svim studijama. Zbog limitacija kao što su nekvalitetne ili oskudne studije, ne može se zaključiti o čvrstoj uzročno-posljedičnoj povezanosti, pa tako ni preporučiti smjernice o tretiranju intraoperacijske hipotenzije. Važno je napomenuti da su neke studije sugerirale da bi definicija hipotenzije trebala biti individualizirana za procjenu korelacije između hipotenzije i POCD-a unutar pojedinca<sup>(45,64,75,76)</sup>.

Mozak igra središnju i kritičnu ulogu u kogniciji, a svaka potencijalna promjena u mozgu može utjecati na njegove funkcije. Infracrvena spektroskopija (engl. *near-infrared spectroscopy*, NIRS) se obično koristi tijekom kardiokirurgije kao kontinuirani nadzor cerebralne perfuzije u stvarnom vremenu. U nekoliko studija, intraoperacijski pad vrijednosti NIRS-a povezan je s postoperacijskim delirijem i/ili kognitivnom promjenom. Također jedna studija otkrila je kako kombinacija titracije anestetika temeljene na BIS-u i cerebralne oksimetrije smanjuje POCD u starijih odraslih osoba.<sup>(64)</sup> Interes

nekolicine studija bio je ispitati može li titracija anestezije kao odgovor na praćenje obrađenom elektroencefalografijom (EEG) ili BIS indeks monitorom smanjiti rizik od delirija ili POCD-a. Neke studije dale su odgovor da je statistički značajno smanjenje stope delirija kada je "dubina" anestezije titrirana na temelju praćenja s BIS indeks monitorom<sup>(36,77,78)</sup>. Također jedna studija je pokazala da anestezija vožena obrađenim EEG indeksima može smanjiti učestalost postoperacijskih kognitivnih deficita<sup>(79)</sup>. Istovremeno jedna meta-analiza nije pronašla statistički značajan rezultat i ne povezuje monitoriranje „dubine anestezije“ BIS indeks monitorom s smanjenjem incidencije od POCD-a<sup>(40)</sup>.

Dugo se smatralo da su anestetici potencijalno uključeni u patogenezu POCD-a, pri čemu se volatilni anestetici smatraju potencijalnim uzročnicima POCD-a, vjerojatno kroz promjenu tubulina i fosforilacije tau proteina, jer su identificirana višestruka mjesta vezivanja za hlapljive anestetike na  $\alpha$  i  $\beta$ -tubulinu. Budući da volatilni anestetici imaju jedan od najužih terapijskih indeksa, izbjegavanje predoziranja volatilnim anestheticima pomnim praćenjem frakcije minima alveolarne koncentracije (engl. *minimum alveolar concentration*, MAC) frakcije prilagođene dobi ključno je za izbjegavanje nuspojava ovih lijekova i može čak pomoći u smanjenju stope POCD-a. Primjerice, u ispitivanju kognitivne disfunkcije nakon anestezije (engl. *cognitive dysfunction after anesthesia*, CODA), 39 %-tno smanjenje dobnog prilagođene MAC frakcije (tj. inhalirane doze anestetika koju su pacijenti primili) bilo je povezano sa 31 %-tnim smanjenjem kognitivne disfunkcije u 3 mjeseca nakon operacije i 35 % smanjenje postoperacijskog delirija<sup>(80)</sup>. Iako postojeće meta-analize nisu ukazale da određeni volatilni anestetik povećava rizik za POCD, studije na životinjama ukazale su da je jednokratno izlaganje isofluranu dovelo do apoptoze neurona u hipokampusu starijih životinja<sup>(81)</sup>.

Američko gerijatrijsko društvo 2019. obnovilo je „Beers Criteria“ smjernice za potencijalno neprikladnu upotrebu lijekova kod starijih odraslih osoba. U tim smjernicama nalazi se popis lijekova potencijalno neprikladnu za uporabu u starijih ljudi, lijekova koji bi se trebali koristiti s opreznošću te lijekovi čija bi se međusobna interakcija trebala uzeti u obzir pri primjeni. Na toj listi se nalaze antihistaminici prve generacije, fenotiazinski antiemetici, antispazmolitici, benzodiazepini, antidepresivi, antipsihotici, barbiturati i mnogi drugi<sup>(82)</sup>.

Smatralo se kako bi tehnika regionalne anestezije kao zamjena općoj anesteziji mogla pomoći u smanjenju primjene sistemskih intravenskih anestetika i time smanjiti incidenciju POCD-a. Trenutno ostaje kontroveržno pitanje razlikuje li se incidencija POCD-a između regionalne i opće anestezije. U velikoj mjeri razlika između regionalne i opće anestezije s obzirom na rizik od razvitka POCD-a nije potkrepljena podacima, jer većina studija koje su ispitivale ovo pitanje nisu pronašle povećan rizik kod opće anestezije u usporedbi s regionalnom<sup>(83,84)</sup>. Međutim novija istraživanja ukazuju na korisnost kombiniranja opće i regionalne anestezije, gdje regionalna anestezija ima funkciju kontrole boli te omogućava smanjenu primjenu intravenskih opioida te tako smanjuje rizik od razvitka POCD-a i postoperacijskog delirija<sup>(85)</sup>.

### 7.3. POSTOPERACIJSKI ČIMBENICI RIZIKA

U usporedbi s preoperacijskim i intraoperacijskim čimbenicima rizika, postoperacijski čimbenici rizika manje su istraživani. Prethodno je pokazano da su pacijenti, koji su bili podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu i razvili postoperacijski delirij, pokazali značajniji kognitivni pad tijekom prvog mjeseca nakon kirurškog zahvata, što može ukazati kako je postoperacijski delirij čimbenik rizika za POCD<sup>(86)</sup>. Također, rezultat druge studije koja je procjenjivala pacijente koji su bili podvrgnuti nekardijalnom kirurškom zahvatu, objavila je jednak rezultat, odnosno postoperacijski delirij je čimbenik rizika za razvijanje POCD-a 1 mjesec nakon kirurškog zahvata<sup>(87)</sup>. Meta-analiza iz 2020. godine procjenjivala je delirij kao čimbenik rizika za dugoročno kognitivno opadanje, kod kirurških i nekirurških pacijenata. Rezultat meta-analize pokazao je da je delirij čimbenik rizika za dugoročno kognitivno opadanje i kod kirurških i kod nekirurških pacijenata<sup>(88)</sup>. Sukladno tome, optimiziranjem postoperacijskog perioda u smislu poduzimanja preventivnih mjera koje potencijalno mogu spriječiti nastanak delirija istovremeno smanjujemo rizik za nastanak POCD-a. Kao što je prije u tekstu spomenuto, optimiziranje postoperacijskog perioda uključuje regulaciju postoperacijske boli, brigu o higijeni spavanja, uvođenje enteralne prehrane čim to stanje pacijenta dopusti, strategije reorijentacije te što ranija mobilizacija pacijenta. Liječenje boli važan je dio postoperacijskog perioda. Primjena jake analgezije (postoperacijska intravenska primjena velikih doza opoida) može nositi dodatni rizik za razvoj POCD-a, iako ne postoji dovoljno kvalitetnih dokaza. Studija iz 2020. godine uspoređivala je incidenciju POCD-a između skupina koje su primale PIA oksikodon i PIA sufentanil. Zaključak studije bio je da oksikodon primijenjen za PIA u starijih bolesnika nakon totalne artoplastike kuka mogao bi smanjiti incidenciju POCD-a, poboljšati postoperacijsku kognitivnu funkciju i smanjiti nuspojave. Za razliku od tradicionalnih opoida, oksikodon je polusintetski agonist  $\mu$ -opioidnih receptora s dodatnim učinkom na  $\kappa$ -receptor, što može ublažiti incidenciju postoperacijske mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) zbog slabijeg afiniteta  $\mu$ -receptora u usporedbi s sufentanilom, no ova studija nije ukazala na moguć mehanizamprotektivnog djelovanja na POCD, trenutna pretpostavka je da bi oksikodon mogao imati svoje protektivno djelovanje smanjenjem oksidativnog stresa u mozgu<sup>(89)</sup>. Međutim, uz općenitije klinički procijenjene čimbenike rizika, počele su se pojavljivati i studije o biomarkerima koje su pokazale da više razine IL-6 i TNF- $\alpha$  6 h nakon operacije, kao i smanjene razine postoperacijskog hematokrita, mogu pridonijeti riziku za POCD<sup>(62)</sup>.

#### 7.4. ALATI ZA KOGNITIVNU PROCJENU

Važno je napomenuti kako postoji mnoštvo raznih testova i alata za kognitivnu procjenu, no kako bi ustanovili postoji li značajan kognitivni pad kod pacijenta te postavili dijagnozu ranog ili kasnog, blagog ili teškog POCD-a, korisno je znati kognitivni *baseline* pacijenta, odnosno osnovnu razinu kognitivnog funkcioniranja pacijenta. Budući da je središnji živčani sustav (SŽS) ciljani organ gotovo svih anestetika i analgetika, a disfunkcija SŽS-a igra središnju ulogu u PND-u, ima smisla napraviti preoperacijsku procjenu. Također ima smisla napraviti preoperacijsku procjenu kako bi identificirali pacijente koji su pod povećanim rizikom za razvitak bilo kojeg oblika PND-a. Demencija, kao značajan čimbenik rizika za razvitak postoperacijskog delirija pa tako i POCD-a ne mora uvijek biti dijagnosticirana u pacijenata na preoperacijskog pregledu, pa je tako preoperacijska kognitivna procjena starijih osoba ključna u stratifikaciji rizika. Također, identificiranje pacijenata s blagim prijeoperacijskim kognitivnim oštećenjima (koji su pod povećanim rizikom od PND-a), ali koji još uvijek zadržavaju sposobnost donošenja odluka, moglo bi omogućiti razgovore s tim pacijentima o riziku od PND-a. Međutim, procjena osnovne funkcije središnjeg živčanog sustava složena je zbog široke raznolikosti kognitivnih procesa koje izvodi mozak. Također nije praktično niti prikladno provoditi dugotrajnu neuropsihološku procjenu tijekom rutinskog preoperacijskog pregleda. Unatoč tome, kratki testovi kognitivnog probira izvedivi su za korištenje u klinici za preoperacijski probir i mogu pomoći u otkrivanju kognitivnog oštećenja i time identificirati pacijente s povećanim rizikom od postoperacijskih komplikacija<sup>(90,91)</sup>. Identifikacija visokorizičnih pacijenata može privući fokus anesteziologa na provedbu protektivnih mjera i smanjenje rizika od PND-a optimizacijom preoperacijskih, intraoperacijskog i postoperacijskog perioda. Takve preventivne mjere mogu uključivati poboljšanje higijene spavanja i prehrane, izbjegavanje određenih lijekova, specifične intraoperacijske strategije, brzo vraćanje naočala i slušnih pomagala te obiteljski angažman i strategije reorijentacije<sup>(64)</sup>. U tablici 4. navedeni su najčešće korišteni instrumenti za procjenu kognitivnog funkcioniranja.

Tablica 4. Kratki alati za kognitivnu procjenu (prema International Perioperative Neurotoxicity Working Group; Berger, Schenning i sur., 2018.)

| Brief Cognitive Screening Tools      |   |   |                          |                          |                    |
|--------------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Tool/Test                            | Advantage   | Disadvantage                                      | Sensitivity <sup>a</sup> | Specificity <sup>a</sup> | Time to Administer |
| Minicog <sup>14-18</sup>             | Brief, minimal language, education, race bias                           | Use of different word lists may affect scoring    | 76-100 (54-100)          | 54-85.2 (43-88.4)        | 2-4 min            |
| MoCA <sup>19-22</sup>                | Can identify mild cognitive impairment, available in multiple languages | Education bias, limited published data            | n/a                      | n/a                      | 10-15 min          |
| MMSE <sup>18,23,24</sup>             | Widely used and studied   | Subject to age and cultural bias, ceiling effects | 88.3 (81.3-92.9)         | 86.2 (81.8-89.7)         | 7-10 min           |
| Clock-drawing test <sup>18,25</sup>  | Very brief  | No standards for administration and scoring       | 67-97.9 (39-100)         | 69-94.2(54-97.1)         | <2 min             |
| Verbal Fluency Test <sup>18,26</sup> | Brief   | Cut point not obvious                             | 37-89.5 (19-100)         | 62-97 (48-99)            | 2-4 min            |
| CODEX <sup>27-29</sup>               | Brief   | Less well studied                                 | 81%-93%                  | 81%-85%                  | ≤3 min             |

Abbreviations: CODEX, Cognitive Disorder Examination; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA; Montreal Cognitive Assessment; n/a, not applicable.

<sup>a</sup> Sensitivity and specificity values are for the detection of cognitive impairment or dementia



## 8. ZAKLJUČAK

Perioperacijske kognitivne disfunkcije ili PND predstavljaju javnozdravstveni i ekonomski problem povećavajući morbiditet, mortalitet te produžuju boravak u bolnici ili JIL-u. Također povišena stopa morbiditeta i mortaliteta te promijenjene kognitivne funkcije mogu perzistirati i nakon otpusta iz bolnice ili JIL-a nekoliko mjeseci, godina pa čak i do 7,5 godina od operacije. Potonje može imati ozbiljan utjecaj na kvalitetu života, kao i radnu sposobnost i ekonomsku neovisnost pacijenta. Najbolji tretman za POCD je prevencija, uz rano prepoznavanje i upravljanje potencijalnim perioperacijskim čimbenicima rizika. Preventivne strategije trebale bi uključivati blisku suradnju između kirurga, anesteziologa i ostalog medicinskog osoblja koje sudjeluje u skrbi ovakvih pacijenata kako bi se smanjio ukupni boravak u bolnici odabirom optimalne kirurške tehnike kratkog trajanja kao sredstva za smanjenje upalnog odgovora. Preoperacijsko razdoblje ključno je u stratifikaciji rizika i predviđanja mogućih komplikacija te sukladno djelovanje na potencijalno modificirajuće čimbenike rizika kroz optimizaciju skrbi u preoperacijskom, intraoperacijskom i postoperacijskom razdoblju.

## ZAHVALE

Najprije zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću, na povjerenju, savjetima, strpljenju i stručnom vodstvu pri izradi diplomskog rada.

Nadalje želim zahvaliti svojoj obitelji na njihovoj ljubavi, podršci, navijanju, smijehu i suzama koje su dijelili sa mnom kroz studij, i unaprijed zahvaliti na istome kroz budućnost.

Posljednje, ali ne imalo manje vrijedno, želim zahvaliti svojim prijateljima, onima koji su ušetali u moj život ranije i onima koji su ušetali kasnije, hvala vam na super druženjima, podršci i ljubavi koju smo dijelili i dalje dijelimo.

## LITERATURA

1. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond Engl.* 1998 Mar 21;351(9106):857–61.
2. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* 2011 May;112(5):1179–85.
3. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke.* 2009 Mar;40(3):880–7.
4. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018 Nov;121(5):1005–12.
5. Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol.* 2019 Dec 27;19(1):241.
6. Blair EM, Levine DA, Hu HM, Langa KM, Kabeto MU, Waljee J. The Influence of Cognitive Impairment on Postoperative Outcomes. *Ann Surg.* 2023 Jan 1;277(1):e212–7.
7. Kassahun WT. The effects of pre-existing dementia on surgical outcomes in emergent and nonemergent general surgical procedures: assessing differences in surgical risk with dementia. *BMC Geriatr.* 2018 Jul 3;18(1):153.
8. Liu Y, Pan N, Ma Y, Zhang S, Guo W, Li H, et al. Inhaled sevoflurane may promote progression of amnestic mild cognitive impairment: a prospective, randomized parallel-group study. *Am J Med Sci.* 2013 May;345(5):355–60.
9. Hardcastle C, Huang H, Crowley S, Tanner J, Hernaiz C, Rice M, et al. Mild Cognitive Impairment and Decline in Resting State Functional Connectivity after Total Knee Arthroplasty with General Anesthesia. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;69(4):1003–18.
10. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth.* 2020 Oct;125(4):492–504.
11. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med.* 1993;119(6):474–81.
12. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, De Jonghe JFM, Van Der Ploeg T, Van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: Implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):817–22.
13. Kim EM, Li G, Kim M. Development of a Risk Score to Predict Postoperative Delirium in Patients With Hip Fracture. *Anesth Analg.* 2020 Jan;130(1):79.
14. Virsøe-Frandsen CD, Skjold C, Wildgaard K, Møller AM. Preoperative intervention to prevent delirium in patients with hip fracture - a systematic review. *Dan Med J.* 2022 Jun 9;69(7):A09210679.

15. Yu A, Wu S, Zhang Z, Dening T, Zhao S, Pinner G, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 28;6(6):CD012494.
16. Liu Y, Li XJ, Liang Y, Kang Y. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2019;2019:9607129.
17. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S, Adhikari NK, Cheng W, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 11];(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011749.pub2/full>
18. Patel V, Champaneria R, Dretzke J, Yeung J. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review. *BMJ Open*. 2018 Dec 1;8(12):e020757.
19. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, et al. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA*. 2022 Jan 4;327(1):50–8.
20. Zhu X, Yang M, Mu J, Wang Z, Zhang L, Wang H, et al. The Effect of General Anesthesia vs. Regional Anesthesia on Postoperative Delirium-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022;9:844371.
21. Memtsoudis S, Cozowicz C, Zubizarreta N, Weinstein SM, Liu J, Kim DH, et al. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Oct 1;44(10):934–43.
22. Weinstein SM, Poultsides L, Baaklini LR, Mörwald EE, Cozowicz C, Saleh JN, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth*. 2018 May 1;120(5):999–1008.
23. Li YW, Li HJ, Li HJ, Zhao BJ, Guo XY, Feng Y, et al. Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2021 Aug 1;135(2):218–32.
24. Wei W, Zheng X, Gu Y, Fu W, Tang C, Yao Y. Effect of general anesthesia with thoracic paravertebral block on postoperative delirium in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy: a randomized-controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jan 3;22(1):1.
25. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O’Gara B, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):686.
26. Wang YB, Chen Z, Li J, Shi J. Parecoxib improves the cognitive function of POCD rats via attenuating COX-2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun;23(11):4971–9.
27. Wang JH, Liu T, Bai Y, Chen YQ, Cui YH, Gao XY, et al. The effect of parecoxib sodium on postoperative delirium in elderly patients with hip arthroplasty. *Front Pharmacol*. 2023;14:947982.
28. Huang S, Hu H, Cai YH, Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13812.

29. Du X, Song F, Zhang X, Ma S. Protective efficacy of combined use of parecoxib and dexmedetomidine on postoperative hyperalgesia and early cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy for elderly patients. *Acta Cir Bras.* 2019;34(9):e201900905.
30. J W, Y X, T C, C L, A X. Dexmedetomidine attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother* [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Jun 12];150. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486975/>
31. Zeng H, Li Z, He J, Fu W. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2019;14(8):e0218088.
32. Arizumi F, Maruo K, Kusuyama K, Kishima K, Tachibana T. Efficacy of Intervention for Prevention of Postoperative Delirium after Spine Surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2021;5(1):16–21.
33. Cui Y, Li G, Cao R, Luan L, Kla KM. The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020 Feb;59:89–98.
34. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinar AM, et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2020 Aug;133(2):265–79.
35. Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* 2021 Nov;127(5):704–12.
36. Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, et al. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLOS ONE.* 2020 velj;15(2):e0229018.
37. Pérez-Otal B, Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Martínez-Ubieto J, Ramírez-Rodríguez JM. Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium. *Sci Rep.* 2022 Jul 26;12:12703.
38. Sieber FE, Neufeld KJ, Gottschalk A, Bigelow GE, Oh ES, Rosenberg PB, et al. Effect of Depth of Sedation in Older Patients Undergoing Hip Fracture Repair on Postoperative Delirium: The STRIDE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2018 Nov 1;153(11):987–95.
39. Brown CH, Edwards C, Lin C, Jones EL, Yanek LR, Esmaili M, et al. Spinal Anesthesia with Targeted Sedation based on Bispectral Index Values Compared with General Anesthesia with Masked Bispectral Index Values to Reduce Delirium: The SHARP Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2021 Dec 1;135(6):992–1003.
40. Miao M, Xu Y, Sun M, Chang E, Cong X, Zhang J. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Dec 1;32(12):2449–58.
41. Ito K, Suka Y, Nagai M, Kawasaki K, Yamamoto M, Koike D, et al. Lower risk of postoperative delirium using laparoscopic approach for major abdominal surgery. *Surg Endosc.* 2019 Jul 1;33(7):2121–7.
42. Saravana-Bawan B, Warkentin LM, Rucker D, Carr F, Churchill TA, Khadaroo RG. Incidence and predictors of postoperative delirium in the older acute care surgery population: a prospective study. *Can J Surg.* 2019 Feb;62(1):33–8.

43. Maheshwari K, Ahuja S, Khanna AK, Mao G, Perez-Protto S, Farag E, et al. Association Between Perioperative Hypotension and Delirium in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesth Analg*. 2020 Mar 1;130(3):636–43.
44. Duan W, Zhou CM, Yang JJ, Zhang Y, Li ZP, Ma DQ, et al. A long duration of intraoperative hypotension is associated with postoperative delirium occurrence following thoracic and orthopedic surgery in elderly. *J Clin Anesth*. 2023 Sep 1;88:111125.
45. van Zuylen ML, Gribnau A, Admiraal M, ten Hoope W, Veelo DP, Hollmann MW, et al. The role of intraoperative hypotension on the development of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *J Clin Anesth*. 2021;72.
46. Langer T, Santini A, Zadek F, Chiodi M, Pugni P, Cordolcini V, et al. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial. *J Clin Anesth*. 2019 Feb 1;52:111–8.
47. Wang DD, Li Y, Hu XW, Zhang MC, Xu XM, Tang J. Comparison of restrictive fluid therapy with goal-directed fluid therapy for postoperative delirium in patients undergoing spine surgery: a randomized controlled trial. *Perioper Med*. 2021 Dec 15;10:48.
48. Burton JK, Craig LE, Yong SQ, Siddiqi N, Teale EA, Woodhouse R, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 12];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013307.pub2/full>
49. Campbell AM, Axon DR, Martin JR, Slack MK, Mollon L, Lee JK. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019 Oct 16;19(1):272.
50. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Hashimoto N, Suda K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry*. 2019 Dec 17;81(1):19m12865.
51. Wu YC, Tseng PT, Tu YK, Hsu CY, Liang CS, Yeh TC, et al. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 1;76(5):526–35.
52. Li X, Wang Y, Liu J, Xiong Y, Chen S, Han J, et al. Effects of perioperative interventions for preventing postoperative delirium: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 23;100(29):e26662.
53. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825.
54. Boogaard M van den, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, Voort PHJ van der, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ*. 2012 Feb 9;344:e420.
55. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2014 Mar 1;40(3):361–9.

56. Linkaitė G, Riauka M, Bunevičiūtė I, Vosylius S. Evaluation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for the patients in the intensive care unit. *Acta Medica Litu.* 2018 May 14;25(1):14–22.
57. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJC, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2015 Jun;41(6):1048–56.
58. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2506–16.
59. Marra A, Vargas M, Buonanno P, Iacovazzo C, Kotfis K, Servillo G. Haloperidol for preventing delirium in ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Feb;25(3):1582–91.
60. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017 Jan 1;177(1):34–42.
61. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry.* 2015 May 1;72(5):438.
62. Yang X, Huang X, Li M, Jiang Y, Zhang H. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221114356.
63. Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzer AH, Shaefi S. Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e208931.
64. Berger M, Schenning KJ, Brown CH, Deiner SG, Whittington RA, Eckenhoff RG. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg.* 2018 Dec;127(6):1406–13.
65. Brown C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth.* 2016 Dec 1;117:iii52–61.
66. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth.* 1998 Sep;81(3):449–62.
67. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2267–73.
68. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2017 Feb 17;114(7):110–7.
69. Ozalp Horsanali B, Ozkalkanli MY, Tekgul ZT, Yilmaz F. Effect of preoperative hospitalisation period on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing hip surgery under regional anaesthesia. *Int J Clin Pract.* 2021 May;75(5):e14032.
70. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017 Dec 1;119:i115–25.

71. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 2017 May 18;13:27–42.
72. Bhushan S, Li Y, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. *Int J Surg Lond Engl*. 2021 Nov;95:106163.
73. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2020 Nov 7;9(22):e017275.
74. Hindman BJ. Emboli, inflammation, and CNS impairment: an overview. *Heart Surg Forum*. 2002;5(3):249–53.
75. Krzych ŁJ, Pluta MP, Putowski Z, Czok M. Investigating Association between Intraoperative Hypotension and Postoperative Neurocognitive Disorders in Non-Cardiac Surgery: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 30;9(10):3183.
76. Feng X, Hu J, Hua F, Zhang J, Zhang L, Xu G. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2020 Aug 5;20(1):193.
77. Chen X, Li L, Yang L, Li A, Wu M, Yu D. A randomized trial: bispectral-guided anesthesia decreases incidence of delayed neurocognitive recovery and postoperative neurocognitive disorder but not postoperative delirium. *Am J Transl Res*. 2022;14(3):2081–91.
78. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i98-105.
79. Windmann V, Koch S. [Intraoperative Neuromonitoring: Electroencephalography]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. 2021 Dec;56(11–12):773–80.
80. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jan;25(1):33–42.
81. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, Joseph B, Hughes EA, Jiang C, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):695–704.
82. Panel B the 2019 AGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
83. 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 Nov;113(5):784–91.
84. Tzimas P, Samara E, Petrou A, Korompilias A, Chalkias A, Papadopoulos G. The influence of anesthetic techniques on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip fracture surgery: General vs spinal anesthesia. *Injury*. 2018 Dec;49(12):2221–6.
85. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, et al. Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty:



recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2021 Nov;46(11):971–85.

86. Brown CH, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, et al. Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018 Sep;129(3):406–16.
87. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology.* 2019 Sep;131(3):477–91.
88. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1373–81.
89. Gan J, Tu Q, Miao S, Lei T, Cui X, Yan J, et al. Effects of oxycodone applied for patient-controlled analgesia on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Feb;32(2):329–37.
90. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, et al. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients. *Anesthesiology.* 2017 Nov;127(5):765–74.
91. Culley DJ, Flaherty D, Reddy S, Fahey MC, Rudolph J, Huang CC, et al. Preoperative Cognitive Stratification of Older Elective Surgical Patients: A Cross-Sectional Study. *Anesth Analg.* 2016 Jul;123(1):186–92.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.11.1998. u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala sam u OŠ Milke Trnine u Križu. Kasnije upisujem smjer opća gimnazija u SS Ivan Švear Ivanić-Grad, područna škola Križ. 2017. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci gdje završavam 3 godine fakulteta, a potom Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija volontiram na OHBP-u KB Sveti Duh, sudjelujem u kongresima (kao XI. hrvatsko-europsko-američka anesteziološka konferencija i dr.), također uspješno polažem nekoliko tečaja (Tečaj otvaranja dišnog puta u KB Sveti Duh, 7. tečaj mehaničke ventilacije u Slavonskom Brodu) u funkciji vodstva Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu.