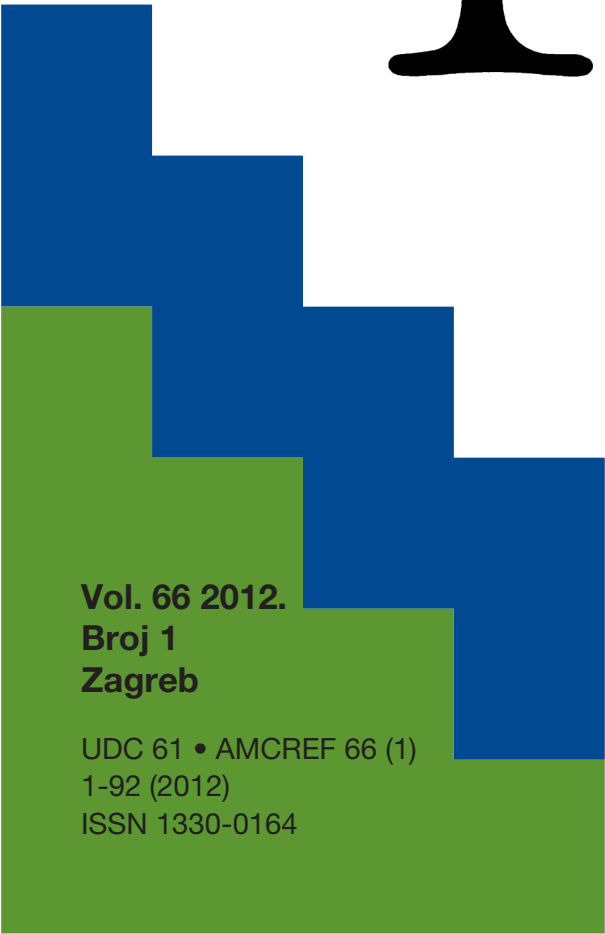




Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.
Broj 1
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (1)
1-92 (2012)
ISSN 1330-0164

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med. Croatica • Vol. 66 No. 1 • pp 1-92, Zagreb, March 2012.

Contents

Leading Article

- 3 Altered mental status in intensive care unit patients**
V. Nesek Adam

Original Article

- 7 Word recognition test after general anesthesia: the influence of previous anesthesia**
I. Skok, A. Sekulić, S. Mikulandra

Reviews

- 11 Medicolegal dilemmas on restraint use of delirious patients in intensive care unit**
I. Šklebar, G. Brozović, D. Šklebar
- 17 Wernicke's encephalopathy as a complication of bariatric surgery**
V. Mršić, V. Nesek Adam, D. Velnić, M. Matolić, E. Grizelj Stojčić, M. Barić
- 23 Postoperative delirium after regional anesthesia**
B. Tripković
- 29 Paraneoplastic limbic encephalitis**
V. Nesek Adam, D. Marin, H. Budinčević, V. Mršić, T. Goranović, D. Tonković
- 33 Delirium assessment scoring scales**
T. Goranović, V. Nesek Adam, D. Tonković, M. Martinac, K. Šakić
- 41 Pain, delirium and sedation in intensive care unit**
B. Mazul Sunko, G. Brozović, T. Goranović
- 45 Delirium incidence in pediatric intensive care unit**
M. Matolić, V. Mršić, D. Butković, M. Karaman Ilić
- 49 Prevention and treatment of the intensive care unit delirium**
D. Bandić Pavlović, D. Tonković, T. Zah Bogović, Ž. Martinović, R. Baronica, S. Sakan
- 55 Does the anesthesiologist sleep soundly?**
A. Sekulić, B. Mazul Sunko, M. Tadinac
- 61 Pathophysiology of delirium**
T. Zah Bogović, D. Tonković, A. Sekulić, D. Bandić Pavlović, R. Baronica, M. Bogović, S. Sakan, I. Filipović Grčić, B. Tomašević
- 67 Postoperative mental disorders in cardiovascular surgery**
D. Tonković, D. Korolija Marinić, R. Baronica, D. Oberhofer, D. Bandić Pavlović, M. Perić
- 73 Perioperative disorders of mental function**
D. Tonković, V. Nesek Adam, M. Kovačević, T. Zah Bogović, Ž. Drvar, R. Baronica
- 81 Neurological disorders in pregnancy**
G. Brozović, I. Šklebar, B. Mazul Sunko, V. Blagaić
- 85 Septic encephalopathy**
M. Kutleša, B. Baršić
- ### Book Review
- 89 V. Nesek Adam: Anesthesia in laparoscopic surgery**
D. Tonković
- 92 Notes for Contributors**

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,
Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gošća urednica – Guest Editor
VIŠNJA NESEK ADAM

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors
Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council
Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account "Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Language Editor
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 66 Br. 1 • Str. 1-92 Zagreb, ožujak 2012.
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

DELIRIJ I PROMJENE STANJA SVIJESTI KOD BOLESNIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

Indexed/abstracted in:
Biosis Previews
Cancerlit
Embase/Excerpta Medica
Health Planning and Administration
Medline/Index Medicus
Toxline

PROMJENE MENTALNOG STANJA BOLESNIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

VIŠNJA NESEK ADAM

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Promijenjeno mentalno stanje bolesnika je čest poremećaj s kojim se susreću liječnici u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) i jedan je od najprepoznatljivijih znakova ozbiljnosti bolesti. Budući da se radi o kompleksnom stanju s brojnim simptomima koji obuhvaćaju poremećaje stanja svijesti te čitav niz kognitivnih poremećaja, osnovni zadatak liječnika u JIL-u je što ranije prepoznati te bolesnike i trenutačno započeti odgovarajućom terapijom. Rano prepoznavanje i pravodobno zbrinjavanje omogućuje izliječenje, dok kasno započeta terapija može dovesti do ireverzibilnih poremećaja. Iznesen je kratki pregled problematike povezane s promjenama mentalnog stanja bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Ključne riječi: poremećaji stanja svijesti, kognitivni poremećaji

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.
Žerjavićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 0913712136; e-pošta:visnja.nesek@hotmail.com

UVOD

Promijenjeno mentalno stanje (Altered Mental Status - AMS) je pojam koji se koristi za opis čitavog niza poremećaja kognitivnih funkcija i/ili poremećaja stanja svijesti, a u literaturi je poznat pod sinonimima kao što su konfuzno stanje, poremećaji stanja svijesti, organska bolest mozga te poremećaji mentalnog stanja. Smatra se da 5-10% bolesnika kod prijma u bolnicu ima neki simptom poremećaja stanja svijesti ili kognitivnih funkcija (1), dok se u 10-50% bolesnika promjene javljaju tijekom hospitalizacije (2). Normalno stanje svijesti označava sposobnost vremenske i prostorne orijentacije, svjesnost prema sebi i okolini, mogućnost usmjeravanja pažnje, preuzimanja i pohranjivanja informacija te mogućnost rasuđivanja i prosudbe. Postoje dvije osnovne komponente mentalnog stanja. Prva komponenta se sastoji od razine svijesti ili budnosti (engl. *level of consciousness or arousal*), dok drugu komponentu čini sadržaj svijesti ili spoznaja (engl. *content of consciousness or cognition*), a promijenjeno mentalno stanje rezultat je promjene razine svijesti i/ili spoznaje (3,4). Poremećaji stanja svijesti dijele se na kvantitativne poremećaje (promjene budnosti) koji obuhvaćaju različite stupnjeve pogoršanja svijesti, od

stupora i somnolencije pa sve do kome, te kvalitativne (poremećaji svjesnosti) kod kojih je kvantitet svijesti očuvan, ali je cjelokupni doživljaj poremećen a javljaju se u velikom rasponu od zbunjenosti i smetenosti do neorijentiranosti, halucinacija i delirija. Svi spomenuti poremećaji gotovo nikada nisu simptom sam za sebe već se razlikuju prema svojoj etiološkoj podlozi i najčešće su odraz ozbiljnosti osnovne bolesti. Budući da se radi o kompleksnim simptomima čija učestalost starenjem populacije stalno raste osnovni zadatak liječnika u JIL-u je što ranije prepoznati te bolesnike i trenutačno započeti odgovarajućom terapijom jer pravodobno zbrinjavanje omogućuje izliječenje, dok kasno započeta terapija može dovesti do ireverzibilnih poremećaja.

ETIOLOGIJA

Poremećaji stanja svijesti posljedica su poremećene interakcije retikularnog aktivacijskog sustava u CNS-u s cerebralnim hemisferama. Retikularni aktivacijski sustav (RAS) je polisinaptički vezana velika skupina neurona koja se proteže od produžene moždine preko ponsa, talamusa i daje talamokortikalnu difuznu iner-

vaciju i odgovoran je za budnost, dok spoznajnim procesima upravlja kortikalna hemisfera. Acetilholin je glavni neurotransmitor koji je odgovoran za stanje svijesti te sva stanja koja izazivaju smanjenje koncentracije acetilkolina (nedostatak tiamina, hipoksija, antikolinergični lijekovi) dovode do poremećaja svijesti.

Kvantitativni uzroci poremećaja stanja svijesti su mnogobrojni i javljaju se isključivo kod organskih poremećaja, dok kvalitativni poremećaji mogu biti i psihogenog podrijetla, kao npr. reakcija na stres. U kvantitativne poremećaje ubrajamo zanesenost koju karakterizira pospanost, rascjepkano i inkohrentno mišljenje, somnolenciju, kod koje bolesnik spava ako nema vanjskog podražaja, te sopor i komu. Soporozni bolesnik je u stanju dubokog sna s otežanim reakcijama na vanjske podražaje te reagira samo kratkim nerazumljivim verbalnim odgovorom. Tijekom sopora poremećen je tijek svijesti pa nastupa amnezija ili se bolesnik tek fragmentarno sjeća razdoblja sopora. Posjeduje adaptivne kretnje kao što su udobnije namještanje u krevet i sl. Koma je najteži kvantitativni poremećaj stanja svijesti u kojem bolesnik, u najtežem stupnju, ne reagira ni na kakve podražaje. Ugašeni su miotatički refleksi i refleks zjenica na svjetlo. Kontinuitet tijeka svijesti je potpuno prekinut. Najčešći uzroci kome su zastoj srca, cerebrovaskularni infarkt ili intracerebralno krvarenje. Koma je vrlo rijetko trajno stanje, ali manje od 10% bolesnika preživi bez trajnih posljedica (5).

Jedan od češćih uzroka poremećaja stanja svijesti u JIL-u može se klasificirati u skupinu poremećaja koje nazivamo encefalopatije. Encefalopatije u širem smislu riječi označavaju svako difuzno oštećenje mozga koje je odraz strukturnog ili funkcijskog oštećenja uzrokovano različitim čimbenicima kao što su infekcije, ishemijske, lijekovi i sl. (6,7) Unatoč brojnim i raznolikim uzrocima poremećeno stanje svijesti je glavni simptom koji je prisutan u svim slučajevima, a ovisno o vrsti i ozbiljnosti encefalopatije, osim promijenjenog stanja svijesti javljaju se kognitivni poremećaji koji uključuju progresivni gubitak memorije, nemogućnost koncentracije, letargiju te neurološke simptome; mioklonus, konvulzije, nistagmus i sl. U prospektivnoj studiji kojom je praćena učestalost neuroloških komplikacija u JIL-u, ishemijski infarkt je bio najčešći uzrok prijma u JIL, dok je septička encefalopatija bila najčešći uzrok promjene stanja svijesti nakon prijma u JIL (8). Smatra se da se septička encefalopatija javlja u 50-70% bolesnika sa sepsom, a može biti i prvi znak sepse posebno kod starijih bolesnika (8). Liječenje ovisi o vrsti i ozbiljnosti encefalopatije i usmjereno je na smanjenje ili eliminaciju uzroka koji je doveo do spomenutog poremećaja. Vrlo čest kvalitativni poremećaj svijesti koji se javlja u JIL-u je delirij. Prema definiciji Američkog udruženja psihijatarata (9) delirij se definira kao fluktu-

irajući poremećaj stanja svijesti i kognitivnih funkcija koji se može razviti unutar nekoliko sati. Učestalost delirija kod kirurških bolesnika iznosi između 20% i 80% (10), a kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji taj postotak iznosi i 87% (11). Iako se može javiti u bilo koje vrijeme tijekom hospitalizacije, najčešće se javlja u ranom poslijeoperacijskom tijeku, a posebno je česta pojava kod starijih bolesnika (12). Rizik mortaliteta je trostruko veći u bolesnika koji razviju delirij (13), ali se nažalost smatra da gotovo dvije trećine delirantnih epizoda proteknu nezapaženo (14).

U literaturi postoje memo-tehnike lakšeg zapamćivanja najčešćih etioloških čimbenika koji dovode do akutnih poremećaja stanja svijesti. Jedan od načina je pristup po organskim sustavima (tablica 1). Neurološka etiologija uključuje cerebrovaskularni infarkt, intracerebralno krvarenje, meningitis, konvulzije i sl.

Tablica 1.

Uzroci promjene stanja svijesti po organskim sustavima

| | |
|----------------------------|---|
| Neurološki sustav | Cerebrovaskularni infarkt, intracerebralno krvarenje, trauma, infekcija, intracerebralna hipertenzija, konvulzije |
| Kardiovaskularni sustav | Akutni srčani infarkt, kongestivno zatajenje srca, aritmije, šok (kardiogeni, hipovolemijski, neurogeni) |
| Respiracijski sustav | Hipoksija, hiperkarbija, respiracijska insuficijencija, embolija |
| Gastroni testinalni sustav | Zatajenje jetre, krvarenje, nedostatak tiamina |
| Endokrini sustav | Glukoza, hormoni štitnjače, adrenalna žlijezda |
| Renalni sustav | Uremija, akutno zatajenje bubrega |
| Hematološki sustav | Anemija, infekcija |
| Egzogeni | Lijekovi (ili susprezanje od lijekova) toksini, alkohol, okolina |

Kardijalna etiologija uključuje srčani infarkt, zatajenje srca i kardiogeni šok, plućna etiologija hipoksiju i hiperkarbiju kao posljedicu pneumonije, plućne embolije i hipoventilacije itd. Iako je lista mogućih uzroka poremećaja svijesti dugačka, cilj je da se uzroci sistematiziraju i na taj način olakšaju postavljanje odgovarajuće dijagnoze. Osim etioloških čimbenika koji su klasificirani po organskim sustavima postoje i akronimi koji ubrzavaju proces dijagnosticiranja, a u literaturi su poznati kao SMASHED (tablica 2) i AEIOU-TIPS (tablica 3).

Bolesnici koji su u posebnom riziku za razvoj poremećaja stanja svijesti su bolesnici s pridruženim bolestima centralnog živčanog sustava kao što su bolesnici s

preboljelim cerebrovaskularnim inzultom, Parkinsonovom bolešću i demencijom te bolesnici starije životne dobi. Čimbenici kao što su polifarmacija i to posebice upotreba psihotropnih lijekova, infekcije, mirovanje, malnutricija te urinarni kateter dodatni su čimbenici za razvoj akutnih poremećaja stanja svijesti.

Tablica 2.

SMASHED - akronim za prepoznavanje najčešćih uzroka poremećaja stanja svijesti

| | | |
|---|---|--|
| S | Supstrat, sepsa | Nedostatak tiamina, glukoze |
| M | Meningitis, mentalne bolesti | Meningitis ili infekcija CNS, psihoza |
| A | Alkohol | Intoksikacija, simptomi sustezanja |
| S | Stimulansi, (<i>seizure</i>) konvulzije | Postiktalno stanje, konvulzije, droga, |
| H | Hiper, hipo | Hipertermija, hiperkarbija, hipertireoidizam, hipoksija, hipotermija |
| E | Elektroliti, encefalopatija | Hiponatrijemija, hipernatrijemija, hiperglikemija, uremija, hipertenzivna encefalopatija |
| D | Lijekovi (<i>drugs</i>) | |

Tablica 3.

AEIOU TIPS akronim za prepoznavanje najčešćih uzroka poremećaja stanja svijesti

| | |
|---|---|
| A | Alkohol |
| E | Endokrini poremećaji, elektroliti, encefalopatija |
| I | Inzulin |
| O | Opijati |
| U | Uremija |
| T | Trauma glave |
| I | Infekcija |
| P | Psihijatrijski poremećaji, otrovanje (<i>poisoning</i>) |
| S | Sinkopa, konvulzije (<i>seizure</i>) |

PROCJENA MENTALNOG STANJA BOLESNIKA

Za procjenu stanja svijesti, ishoda i progresiju bolesti koristi se Glasgow ljestvica kome. Radi se o bodovnom sustavu koji se sastoji od tri dijela usmjerena na otvaranje očiju, verbalni i motorički odgovor. Raspon dobivenih bodova iznosi između 3 i 15. Tri je oznaka za duboku komu, dok 15 označava bolesnika pri punoj svijesti. Promjena za 2 ili više boda označava značajnu promjenu u stanju svijesti promatranog bolesnika.

Kod bolesnika s poremećenim kognitivnim funkcijama prvo se procjenjuje pažnja jednostavnim zahtjevom za ponavljanjem imena triju različitih predmeta ili dana u tjednu. Nakon inicijalne procjene najčešći instrument za praćenje kognitivnog oštećenja je kratka mjera procjene mentalnog stanja (*Mini Mental State Examination* - MMSE) za ispunjenje kojega je potrebno 5 do 10 minuta, a maksimalan broj bodova koji se može postići je 30. Broj bodova iznad 25 upućuje na normalne kognitivne funkcije, a vrijednosti od ≤ 9 bodova teškim, umjerenim (10-20) ili neznatnim (20-25) poremećajem kognitivnih funkcija. No, važno je naglasiti da rezultat postignutih bodova ovisi o stupnju edukacije te životnoj dobi bolesnika. Često korišten test za procjenu kognitivnih funkcija je i *Confusion Assessment Method* (CAM).

ZBRINJAVANJE BOLESNIKA PROMIJENJENOG MENTALNOG STANJA

Prioritetno zbrinjavanje bolesnika s AMS zahtijeva stabilizaciju vitalnih funkcija te zaštitu od daljnjih ozljeda prije početka dijagnostičke obrade. Zbrinjavanje dišnog puta je najvažnija početna terapijska mjera kod respiracijski insuficijentnih bolesnika, kod bolesnika s ugroženim dišnim putom te kod onih bolesnika u kojih dolazi do naglog pogoršanja stanja svijesti. Praćenje vitalnih funkcija, prisutnost pulsa i krvnog tlaka uključujući i tjelesnu temperaturu te inicijalni laboratorijski pokazatelji (glukoza u krvi, elektroliti, kompletna krvna slika, acidobazični status, toksikološki nalazi) sljedeći su koraci u zbrinjavanju spomenutih bolesnika. Slijedi fizički pregled i brzi neurološki pregled (širina i reaktivnost zjenica) te čitav niz dijagnostičkih postupaka koji će uz pomoć anamneze/heteroanamneze u većine bolesnika s promijenjenim mentalnim statusom omogućiti postavljanje pravodobne i odgovarajuće dijagnoze te omogućiti započinjanje ciljane terapije.

ZAKLJUČAK

Brojna istraživanja u posljednje vrijeme ističu važnost ranog prepoznavanja čitavog spektra moždane disfunkcije bolesnika u JIL-u. Poremećaji koji zahvaćaju promjene u mentalnom stanju ozbiljni su znak pogoršanja osnovne bolesti i dobar pokazatelj ishoda liječenja kritičnih bolesnika. Iako je učinjen veliki napredak upravo u brzini prepoznavanja poremećaja stanja svijesti, problem još uvijek ostaje etiologija i patogeneza spomenutih poremećaja. Daljnja istraživanja iz tog razloga moraju biti usmjerena na povezivanje bazičnih znanosti i kliničke simptomatologije kako bi se što je ranije moguće mogla započeti ciljane terapija.

L I T E R A T U R A

1. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, Carter CT. Altered mental status evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 613-7.
2. US Bureau of the Census. Statistical Abstract of the United States. Washington, DC: US Bureau of the Census, 1991.
3. Plum F, Posner JB. The pathologic physiology of signs and symptoms of coma. U: Plum F, Posner JB, ur. The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia: FA Davis, 1980. 1-59.
4. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556-9.
5. Hamel MB, Goldman L, Teno J i sur. Identification of comatose patients at high risk for death or severe disability. SUPPORT Investigators. Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *JAMA* 1995; 273: 1842-8.
6. Brown TM, Boyle MF. Delirium *BMJ* 2002; 325: 644-7.
7. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019-24.
8. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, text revision. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000
10. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
11. Ely EW, Margolin R, Francis J i sur. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
12. Robinson T, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 351-5.
13. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG i sur. The impact of delirium on the prediction of in hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14: R146.
14. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-88.

S U M M A R Y

ALTERED MENTAL STATUS IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

V. NESEK ADAM

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Altered mental status is one of the most common disorders encountered by doctors in intensive care units and one of the most recognizable signs of serious illness. It can be caused by an organic, functional (psychiatric), or mixed disorder. There are two components of altered mental status, i.e. the level of consciousness and the contents of consciousness. The level of consciousness can be easily assessed by simple observation of the patient during routine history and physical examination, while the contents of consciousness can be measured by multiple assessment tools usable by non-psychiatrists. Because it is a complex condition with multiple symptoms, the main task of intensive care unit physicians is to identify patients at risk and to introduce appropriate treatments immediately. Early recognition and timely treatment can result in recovery, while late treatment may be associated with irreversible disorder. In this article, we give a brief overview of the issues related to altered mental status of intensive care unit patients.

Kew words: altered level of consciousness, cognitive disorders

TEST PREPOZNAVANJA RIJEČI NAKON OPĆE ANESTEZIJE: UTJECAJ PRIJAŠNJE ANESTEZIJE

IRA SKOK, ANTE SEKULIĆ¹ i SIMON MIKULANDRA¹

Klinička bolnica "Sveti Duh" i ¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Opća anestezija utječe na pamćenje. U ovoj smo studiji istraživali prepoznavanje riječi prije i poslije opće anestezije, uspoređujući pacijente sa višestrukim anestezijama i pacijente kojima je to bila prva anestezija. U ispitivanje su uključeni samo pacijenti ASA I ili II prosječne dobi od 50 godina, najmanje srednje stručne spreme. Ukupno 51 ispitanik bio je podijeljen u dvije različite skupine. Prva je obuhvaćala pacijente koji nikada prije nisu bili pod anestezijom, dok se druga sastojala od pacijenata koji su barem jednom u životu bili pod anestezijom. Svi su primili iv midazolam 2-3 mg, tiopental 5 mg/kg, fentanil 2 µg/kg i pankuronium 0,1 mg/kg. Ventilirani su mehanički mješavinom kisika i dušičnog oksidula u omjeru 70:30. Kao inhalacijski anestetik koristilo se isofluran 0,5-1%. Pacijenti obih skupina testirani su u dva navrata. Za statističku analizu koristio se χ^2 test (1). Razlike u točnom prepoznavanju ključnih riječi prije i poslije opće anestezije u obje skupine nisu bile statistički značajne. Mnoge studije navode da su anestezija i kirurški zahvati povezani s umanjnjem kognitivnih sposobnosti što u 10%-14% starijih pacijenata traje ≥ 3 mjeseca. Autori zaključuju da prijašnja anestezija zajedno s ovom konkretnom anestezijom ne utječe na rezultat testa prepoznavanja riječi.

Ključne riječi: test prepoznavanja riječi, opća anestezija

Adresa za dopisivanje: Ira Skok, dr. med.
Aleja pomoraca 9
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385913712225; e-pošta: ira.skok@gmail.com

UVOD

Pamćenje nije jedinstveni entitet. Aktualna klasifikacija koja je od posebnog interesa za anesteziologiju razlikuje dva tipa pamćenja: eksplicitno ili svjesno pamćenje te implicitno ili nesvjesno pamćenje. Eksplicitno pamćenje odnosi se na svjesno prisjećanje prijašnjih iskustava, dok se implicitno pamćenje odnosi na promjene u djelovanju ili ponašanju koje su posljedica prijašnjih iskustava, no bez svjesnog prisjećanja tih iskustava (2).

Osim drugih viših funkcija mozga kao što su svijest i učenje, opća anestezija utječe i na pamćenje i to zbog djelovanja anestetika i njihovog doziranja tijekom anestezije. Anestetici značajno djeluju na eksplicitno pamćenje, dok se čini da je implicitno pamćenje otpornije na utjecaje anestetika. Kako bi se utvrdili utjecaji koje anestetici izazivaju u eksplicitnom pamćenju, provedeni su različiti testovi dohvata informacija. Postoje dvije vrste dohvata informacija: prizivanje (informacija se reproducira iz pamćenja) te prepoznavanje (prezentacija informacije daje znanje da se informacija ranije

već vidjela (3). Većina istraživanja na temu pamćenja u anesteziologiji bavi se intraoperativnim prizivanjem događaja, što se rijetko događa. Čini se da je taj fenomen vezan uz dozu, a i najriscantniji je tijekom popratne primjene mišićnih relaksansa. Ova se studija bavi postoperativnim prisjećanjem informacija koje su predstavljene pacijentima prije kirurškog zahvata. Osim anestetika na mehanizam pamćenja utječe i dob pacijenta. Tako je ponašanje, uključujući pamćenje, starijih pacijenata osjetljivije na utjecaj anestetika. Uzrok može biti farmakokinetički (npr. promijenjena brzina distribucije ili eliminacija) ili farmakodinamski (npr. promjene na receptorima ili prijenosnicima) (4). Treći uzrok je niža razina kognitivnih funkcija u starijih pacijenata. U prethodnom smo istraživanju zaključili da dob sudionika u značajnoj mjeri utječe na prepoznavanje riječi.

U ovoj studiji pokušali smo istražiti prepoznavanje riječi prije i poslije opće anestezije, i to u pacijenata koji su već ranije bili pod jednom ili više anestezija te u pacijenata kojima je to bila prva anestezija (5-7).

METODE

Protokol studije bio je ograničen na jednu standardiziranu anesteziološku tehniku, na jedan kirurški zahvat (kirurški zahvati na lumbalnom disku), te na određeni interval studijskog testiranja kako bi se smanjile varijable koje bi mogle utjecati na pamćenje. U studiju su bili uključeni samo pacijenti ASA I ili II, prosječne dobi od 50 godina, najmanje srednje stručne spreme. Ispitanici, kojih je bilo 51, bili su podijeljeni u dvije različite skupine. Prva je obuhvaćala pacijente koji nikada prije nisu bili pod anestezijom, dok se druga grupa sastojala od pacijenata koji su barem jednom u životu bili pod anestezijom prije tog konkretnog zahvata (kirurški zahvat na lumbalnom disku). Studijom nisu obuhvaćeni pacijenti s traumama glave, s psihijatrijskom dijagnozom ili verificiranim poremećajem pamćenja, odnosno pacijenti koji se liječe psihoaktivnim lijekovima. Pacijenti nisu primili oralnu premedikaciju. Svi su pacijenti primili iv. midazolam 2-3 mg, nakon čega je uslijedila indukcijska doza tiopental 5 mg/kg, fentanila 2 µg/kg i pankuroniuma 0,1 mg/kg. Ventilirani su mehanički mješavinom kisika i dušičnog oksidula u omjeru 70:30. Kao inhalacijski anestetik koristilo se isofluran 0,5-1%. Pacijenti sudionici morali su pročitati i zapamtiti kratku priču sastavljenu od pet rečenica o povijesti anestezije koja je sadržavala pet ključnih riječi. Test prepoznavanja riječi predstavljen im je na isti način kao i kratka priča s time da su ključne riječi izostavljene iz teksta, a sudionici su zamoljeni da popune praznine tim ključnim riječima. Tijekom faze testiranja pacijenti sudionici obih skupina testirani su u dva navrata: dan prije kirurškog zahvata (3 minute nakon što su pročitali priču) te unutar sljedećih 36 sati. Oba testiranja sadržavala su sveukupno 255 riječi (51 pacijent x 5 riječi). Metoda testiranja mjerila je broj ključnih riječi koje je svaki pacijent sudionik prepoznao. Za statističku analizu koristio se χ^2 test (1).

REZULTATI

Tablica 1 pokazuje podatke o 51 ispitaniku od kojih je 31 imao prijašnju anesteziju, prosječne dobi od 50 godina. Između dviju skupina nisu postojale značajne razlike ni po dobi i ni po spolu ($\chi^2=0,74$; $p=0,38$).

Tablica 2 prikazuje raspodjelu pacijenata prema broju prijašnjih anestezija. 20 pacijenata nije imalo niti jednu anesteziju prije anestezije uključene u naše ispitivanje, 20 pacijenata imalo je samo 1 anesteziju prije anestezije uključene u naše ispitivanje, 7 pacijenata je imalo 2 anestezije prije anestezije uključene u naše ispitivanje, 2 pacijenta su imala 3 anestezije, 1 pacijent je imao 5 anestezija i 1 pacijent je imao 10 anestezija prije anestezije uključene u naše ispitivanje.

Tablica 1.

Podaci o ispitanicima s obzirom na dob, spol i anesteziju

| | Muškarci | Žene | Ukupno | Prosječna dob (god.) |
|----------------------------------|----------|------|--------|----------------------|
| Podvrgnuti prijašnjoj anesteziji | 18 | 13 | 31 | 47,54±9,96 |
| Bez prijašnje anestezije | 14 | 6 | 20 | 41,80±13,02 |
| Sveukupno | 32 | 19 | 51 | P=0,081 |

Tablica 2.

Raspodjela pacijenata prema broju anestezija

| Broj pacijenata | Broj anestezija |
|-----------------|-----------------|
| 20 | 0 |
| 20 | 1 |
| 7 | 2 |
| 2 | 3 |
| 1 | 5 |
| 1 | 10 |

Tablica 3 prikazuje broj ključnih riječi koje su pacijenti sudionici obiju testnih skupina prepoznali prije i poslije kirurškog zahvata. Od 255 ukupno mogućih prepoznatih riječi, pacijenti sudionici prepoznali su sveukupno 181 riječ prije anestezije i 176 riječi poslije anestezije. Razlike u točnom prepoznavanju ključnih riječi prije i poslije opće anestezije u obje skupine nisu bile statistički značajne.

Tablica 3.

Točno prepoznavanje riječi

| Anestezija | Prije | Poslije | χ^2 test | p |
|-----------------------|---------|---------|---------------|------|
| Ne (N=20, riječi 100) | 70/100 | 66/100 | 0,37 | 0,54 |
| Da (N=31, riječi 155) | 111/155 | 110/155 | 0,02 | 0,90 |
| Sveukupno | 181/255 | 176/255 | 0,23 | 0,62 |

RASPRAVA

Prihvatanje opće anestezije temelji se na pretpostavci da su njezini učinci u potpunosti reverzibilni. Međutim, mnoge studije navode da su anestezija i kirurški zahvati povezani s umanjnjem kognitivnih sposobnosti što u 10-14% starijih pacijenata traje ≥ 3 mjeseca (9). Naša prethodna studija potvrdila je isto, tako da smo u ovoj studiji odabrali samo pacijente prosječne dobi oko 50 godina, što je vidljivo iz tablice 1. Osim ispitivanja utjecaja opće anestezije na kognitivne funkcije, u obzir je uzet i broj prijašnjih anestezija. Većina odabra-

nih pacijenata nije imala ni jednu prethodnu anesteziju, ili je imala jednu anesteziju prije anestezije uključene u naše ispitivanje, a manji broj pacijenata imao više od jedne prethodne anestezije. Takvu raspodjelu prikazuje tablica 2. Bilo bi sigurno uputno uzeti u obzir i vrijeme između pojedinih anestezija, pogotovo ako je veći uzorak pacijenata s višestrukim anestezijama. Tako bi se moglo pratiti i vrijeme oporavka kognitivnih funkcija, što bi moglo biti osobito značajno ako su razmaci između anestezija kraći. U kliničkim studijama teško je razlikovati učinke opće anestezije s jedne strane i učinke operativnog zahvata i hospitalizacije s druge. Postoperativni tijek i bolnički ambijent sami po sebi mogu imati utjecaj na kognitivne funkcije bez obzira na opću anesteziju. Polazna hipoteza je bila da opća anestezija kao takva može uzrokovati dugotrajne kognitivne promjene. Pacijenti s višestrukim anestezijama imaju nešto manji broj zapamćenih riječi u odnosu na pacijente bez prethodnih anestezija, ali, kao što se vidi u tablici 3, ta razlika u ovom ispitivanju nije značajna.

ZAKLJUČAK

Opća anestezija utječe na funkcije mozga na svim razinama, uključujući neuronske membrane, receptore, ionske kanale, neurotransmitere te cerebralni protok krvi i metabolizam. Prijašnja anestezija zajedno s ovom konkretnom anestezijom ne utječe u značajnoj mjeri na rezultat testa prepoznavanja riječi. Kada bi uzorak pacijenata s višestrukim prethodnim anestezijama bio veći, možda bi i rezultati išli značajno u prilog postavljenoj hipotezi. Samo pamćenje je fenomen o kojem se malo zna, a koji ima višestruke vre-

mentske faze, podrazumijeva široko distribuirane neuronske krugove te koji u konačnici traži nove genske ekspresije, sintezu proteina i strukturne promjene unutar neurona. Samo daljnja istraživanja mogu pomoći u određivanju načina na koji opći anestetici utječu na te funkcije (9).

L I T E R A T U R A

1. Hoel, PG. Introduction to Mathematical Statistic. New York, Wiley & Sons, 1984.
2. Ashcraft, Mark H. Human Memory and Cognition, drugo izdanje. New York: Harper Collins College Publishers, 1994.
3. Cahill I, Haier RJ, Fallon J i sur. Amygdala activity at encoding correlated with long-term free recall of emotional information. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8016-21.
4. Ghoneim MM. Drugs and Human Memory. Anesthesiology 2004; 100: 987-1002.
5. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment, četvrto izdanje. Oxford: Oxford University Press, 2004.
6. Kerssens C, Ouchi T, Sebel PS. No Evidence of Memory Function during Anesthesia with Propofol or Isoflurane with Close Control of Hypnotic State. Anesthesiology 2005; 16: 285-8.
7. Veselis R. Memory function during anesthesia. Anesthesiology 1998; 90: 648-50.
8. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. The Memory Effects of General Anesthesia Persist for Weeks in Young and Aged Rats. Anesth Analg 2003; 93: 1004-9.
9. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. Nature 1994; 367: 607-14.

S U M M A R Y

WORD RECOGNITION TEST AFTER GENERAL ANESTHESIA: THE INFLUENCE OF PREVIOUS ANESTHESIA

I. SKOK, A. SEKULIĆ¹ and S. MIKULANDRA¹

Sveti duh University Hospital and ¹Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Among other higher brain functions such as consciousness and learning, general anesthesia also affects memory. A number of information retrieval tests are performed to determine the effects of drugs on explicit memory. In this study, we investigated the recognition of words before and after general anesthesia in subjects having and not having received anesthesia on one or more occasions before the present one. The study included 51 patients, ASA physical status I or II, median age 50, at least high-school graduates, without head trauma, known psychiatric or memory disorder, and taking no psychoactive medication. A standardized anesthesia technique, a single surgical procedure and a defined study-test interval were used. We designed our own test as a combination of story recall test and brief word learning test, both widely used in psychological and psychiatric examination. There was no significant difference in word recognition before and after general anesthesia in either patient group. Many studies indicate that anesthesia and surgery are associated with cognitive impairment lasting for 3 months in 10%-14% of elderly patients. We hypothesized that general anesthetics can cause prolonged cognitive alterations. Study results showed that previous anesthesia in addition to the current one had no significant influence on the word recognition test.

Key words: memory, recognition, general anesthesia, elderly patients, cognitive alterations

MEDIKOLEGALNE DILEME PRIMJENE OGRANIČAVANJA DELIRANTNIH BOLESNIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

IVAN ŠKLEBAR, GORDANA BROZOVIĆ i DUŠKA ŠKLEBAR¹

Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb i ¹Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska

Fizičko ili medikamentno ograničavanje delirantnih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) povezano je s nizom etičkih i medikolegalnih dilema. One najčešće proizlaze iz nedovoljnog poznavanja važećih propisa ili njihove nedorečenosti. Cilj ovoga pregleda je prikazati osnovne stavove medicinske struke povezane s primjenom ograničavanja kao metode u liječenju delirija te pružiti uvid u važeću legislativu na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Prema suvremenim spoznajama ograničavanje bolesnika u deliriju, bez obzira je li u pitanju fizičko ograničavanje ili primjena psihoaktivnih farmaka, ima niz potencijalno štetnih nuspojava te mora biti korišteno uz jasnu indikaciju, strogi nadzor i precizno vođenu medicinsku dokumentaciju. Postupanje s delirantnim bolesnikom mora biti u skladu s medicinskom etikom, međunarodnim konvencijama te zakonima i pravilnicima koji reguliraju prava pacijenata. To uključuje opće principe poštivanja digniteta i autonomnosti bolesnika, njegovu pravodobnu obavještenost i informirani pristanak te poštivanje pravila struke ugrađenih u pisane upute svake bolnice o postupanju s bolesnikom u deliriju. Detaljni medikolegalni okvir primjene ograničavanja delirantnih bolesnika daje Pravilnik o akreditaciji bolničkih zdravstvenih ustanova i to je trenutno najviši važeći standard za primjenu ograničavanja delirantnih bolesnika kako u JIL-u tako i na drugim bolničkim odjelima.

Ključne riječi: delirij, medikolegalne osnove ograničavanja, jedinica intenzivnog liječenja, akreditacija bolnica

Adresa za dopisivanje: Ivan Šklebar, dr. med.
Augusta Šenoje 29 A
43 000 Bjelovar, Hrvatska
E-pošta: isklebar@kbsd.hr

UVOD

Pojava delirija prediktor je lošeg ishoda bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Učestalost njegove pojave procjenjuje se na 25% u onih koji nisu ovisni o respiratornoj potpori, pa do 80% u bolesnika na respiratoru (1). Radi bolje prevencije i liječenja tog akutnog i za život opasnog stanja, u novije je vrijeme provedeno više studija s ciljem razjašnjenja patofiziologije delirija kod kritično oboljelih. Tijekom liječenja delirija koriste se mjere kemijskog (medikamentnog) i fizičkog ograničavanja, stoga se osim terapijskih, u liječnika i ostalih zdravstvenih radnika u JIL-u, javljaju i dileme medikolegalne prirode prilikom primjene pojedinih metoda ograničavanja. Osnovu za postupanje u tim situacijama nalazimo u najnovijim spoznajama i preporukama struke te zakonima i pravilnicima koji u Republici Hrvatskoj reguliraju ova pitanja.

STRUČNE SPOZNAJE I STAVOVI O METODAMA OGRANIČAVANJA BOLESNIKA U DELIRIJU

Prvi opis simptoma delirija kao konfuznog stanja koje varira od "freničnog" do "letargičnog" te nagoviješta lošu prognozu osnovne bolesti nalazimo već kod Hipokrata u četvrtom stoljeću prije Nove ere (1,2). I suvremene definicije opisuju delirij kao sindrom akutnog, konfuznog, obično reverzibilnog, stanja poremećenih kognitivnih funkcija mozga koji može imati brojne uzroke kao i različite oblike kliničkog manifestiranja (2). Produženo trajanje liječenja uz povećanje troškova, kao i povišena stopa mortaliteta te kasnijeg morbiditeta također su povezani s pojavom delirija (3,4). Od precipitirajućih faktora nastanka delirija kod bolesnika liječenih u JIL-u važnu ulogu imaju dob i druge individualne osobine samog bolesnika, postojeće kronične bolesti, štetne životne navike, težina kliničke slike akutne bolesti i faktori okoline (5,6). Osim dizajna

i uređenja fizičkog okoliša posebno je važno u kolikoj mjeri osoblje vlada potrebnim znanjem i vještinama u detekciji, prevenciji i liječenju delirija (6). Nacionalne smjernice za postupanje s bolesnicima u deliriju kakve nalazimo u SAD-u i Velikoj Britaniji koristan su vodič njihovim zdravstvenim djelatnicima pogotovo u situaciji kada se postavljaju pitanja etičke i medikolegalne prirode (7-9). Spomenuti algoritmi uključuju i uporabu validiranih ljestvica za procjenu delirija kao što su: "Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) te Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (10). Upotreba ljestvica za procjenu delirija može pomoći u ranoj detekciji delirija, napose u bolesnika koji su na respiratoru (11). Pravodobni početak terapije usmjeren je na prevenciju eskalacije simptoma i time na poboljšanje kvalitete i ishoda liječenja (12).

Fizičko ograničavanje (mehanička fiksacija), naročito u slučaju agitiranog oblika delirija, tradicionalno je bila predominantna metoda ograničavanja bolesnika u deliriju, a ujedno je to i najveća etička i medikolegalna dilema za liječnike i ostalo medicinsko osoblje. Dilema nije samo u izboru između fizičkog ili medikamentnog ograničavanja već ponajprije u tome kako maksimalno zaštititi bolesnikova prava, a u isto vrijeme spriječiti da svojim nekontroliranim postupcima izazove samoozljeđivanje, pogorša svoje zdravlje ili uzrokuje ozljede osoblja (12-15). Fizičko ograničavanje posebno je predmet kontroverzi. Nedavno istraživanje kliničke prakse u 34 jedinice za intenzivno liječenje u 9 europskih zemalja pokazalo je da su mjere fizičkog ograničavanja korištene u 33% slučajeva u prosjeku uz varijacije od 0-100% (16). Signifikantno je i to da se mjere fizičkog ograničavanja više koriste u jedinicama intenzivnog liječenja u kojima je niži omjer broja osoblja u smjenama u odnosu na broj bolesnika (16). Rezultati ovog, kao i nekih drugih istraživanja pokazuju kako u nekim zemljama liječnici više posežu za uporabom fizičkog ograničavanja (primjerice SAD, Portugal, Italija), u drugima medikamentnog (primjerice u Velikoj Britaniji, Norveškoj, Nizozemskoj), a nameće se i pitanje o utjecaju paramedicinskih razloga u odabiru (16, 17). S medicinskog motrišta obje metode ograničavanja imaju svojih prednosti i nedostataka. Prednost primjene lijekova u kontroli simptoma delirija je u brzom eliminaciji opasnosti od ozljeda kako bolesnika tako i osoblja, ali jednako tako ti lijekovi mogu produbiti delirij te biti toksični za središnji živčani i cirkulatorni sustav (12, 15). Sedirani pacijent izložen je većoj opasnosti aspiracije i razvoja atelektaza i pneumonije (12). Prednost fizičkog ograničavanja je u izbjegavanju negativnih učinaka i nuspojava psihofarmaka te u nižoj cijeni, ali fizičko ograničavanje također može provocirati eskalaciju delirija, izazvati ozljede kože i udova, razvoj dekubitusa i kontraktura, a opisani su i smrtni slučajevi (12-15).

Premda obje metode ograničavanja, uz zakonom definirane uvjete, imaju legalitet u medicinskoj praksi, kemijsko ograničavanje ostavlja dojam humanijeg pristupa te je često prihvatljivije i rodbini i medicinskom osoblju. Novija literatura više daje prednost primjeni medikamentata, te naročito alternativnih metoda umirivanja bolesnika, kako bi se fizičko ograničavanje reduciralo na najmanju potrebnu mjeru i na što kraće vrijeme (13, 15, 18). Sve je više izvještaja o uspješnom tretiranju delirija korištenjem alternativnih pristupa koji uključuju metode razuvjeravanja, bliskog kontakta njegovatelja s bolesnikom, veću prisutnost članova obitelji uz krevet, eliminaciju buke, loše rasvjete i slično (13, 15, 18). Takav pristup podrazumijeva dovoljan broj stručnih djelatnika, koji moraju biti specifično educirani za postupanje s bolesnicima u deliriju (15, 18).

MEĐUNARODNE KONVENCIJE NA PODRUČJU LJUDSKIH PRAVA I PRAVA PACIJENATA

Zakoni koji reguliraju postupanje s oboljelima od duševnih bolesti, kao i onima koji privremeno ili trajno nisu sposobni donositi odluke u većini zemalja pozivaju se na Opću deklaraciju o ljudskim pravima Ujedinjenih naroda iz 1948., te Europsku konvenciju o ljudskim pravima Vijeća Europe iz 1950., uz posljednju dopunu 2010. godine (19-21). U članku 5. Opće deklaracije o ljudskim pravima UN stoji: "Nitko ne smije biti podvrgnut mučenju ili okrutnom, nečovječnom ili ponižavajućem postupku ili kazni" (20). Istu odredbu nalazimo i u europskoj Konvenciji o zaštiti ljudskih prava i temeljnih sloboda u članku 3. (21, 22). U članku 5. koji govori o pravu na slobodu i sigurnost navedene su i iznimke od tog prava, a jedna od njih je "ako se radi o zakonitom lišenju slobode osoba radi sprečavanja širenja zaraznih bolesti, o pritvaranju umobolnika, alkoholičara, ovisnika o drogi ili skitnica" (21, 22).

Principi sadržani u ova dva međunarodna dokumenta odražavaju se u legislativi zemalja potpisnica, odnosno zakonima i propisima koji reguliraju prava pacijenata i posebno prava duševnih bolesnika. Osnovni dokument EU o pravima pacijenata je Deklaracija o promicanju prava pacijenata u Europi Europskog ureda Svjetske zdravstvene organizacije iz 1994. (23). Deklaracija promiče sljedeća prava pacijenata: pravo na zdravstvenu skrb, pravo na dostojanstven postupak, pravo na informaciju, pravo na obaviješteni pristanak, pravo odbijanja tretmana, pravo na slobodu izbora liječnika, pravo na suodlučivanje u zdravstvenoj skrbi, pravo na žalbu, pravo na dostojanstveno umiranje (23). U poglavlju 3. opisane su situacije kada pacijent nije sposoban dati svoj pristanak te kada i u kojim okolnostima to može umjesto njega učiniti zakonski zastupnik (23). Daljnji korak u zaštiti prava pacijenata učinjen je 1997., kada

je na Vijeću Europe usvojena Konvencija o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini (24). Važno je napomenuti da je Konvenciju ratificirao Hrvatski Sabor 2003., a za temu koju obrađuje ovaj članak važno je da se dodatno proširuje i reafirmira institut informiranog pristanka i zaštita osoba koje nisu sposobne dati pristanak kao i zaštita osoba s mentalnim poremećajem (24). Uvodi se institut "ranije izražene želje", a članak 8. regulira postupanje u hitnim situacijama: "Ako se zbog hitne situacije ne može dobiti odgovarajući pristanak, bilo koji medicinski nužan zahvat može se provesti odmah u korist zdravlja dotičnog pojedinca" (24).

ZAKONSKI OKVIR ZA OGRANIČAVANJE BOLESNIKA U DELIRIJU PREMA HRVATSKIM PROPISIMA

Ubrzo nakon ratifikacije konvencije o ljudskim pravima i biomedicini u Hrvatskoj je usvojen Zakon o zaštiti prava pacijenata 2004. g. (25). Zakon sadrži načela i većinu odredbi iz sva četiri međunarodna dokumenta opisana u prethodnom poglavlju čime su uvedeni standardi zaštite prava pacijenata, ali koji još do danas u praksi nisu u cijelosti dosegnuti (25). Naime, u velikom broju bolnica i bolničkih odjela još uvijek se primjenjuju uopćeni obrasci informiranog pristanka koji rijetko sadrže bitne pisane informacije o terapijskim i dijagnostičkim postupcima s opisom očekivane koristi i mogućim komplikacijama te eventualnim alternativama. Što je sve sadržano pod pojmom informiranog pristanka detaljnije je pojašnjeno u Pravilniku o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene (26). U tom pravilniku stoji: "Pisana obavijest o preporučenom visokorizičnom dijagnostičkom, odnosno terapijskom postupku mora sadržavati naziv i opis postupka, dobrobiti, rizike i zamjenske postupke, ako postoje, izjavu pacijenta ili njegovog zakonskog zastupnika, odnosno skrbnika da je postupak bio objašnjen, potpis odgovornog liječnika za obavljanje postupka, potpis pacijenta ili njegovog zakonskog zastupnika, odnosno skrbnika i datum kad je pacijent ili njegov zakonski zastupnik, odnosno skrbnik potpisao pristanak" (26). Brojne etičke i legalne dileme vezane uz postupak ograničavanja bile bi izbjegnute ako bi u obrascu informiranog pristanka bila spomenuta mogućnost pojave delirija kao komplikacije tijekom liječenja i s njime povezane moguće primjene ograničavanja. Budući da su postupci s oboljelima od duševnih bolesti, u koje također spadaju i metode ograničavanja i odvajanja, regulirani posebnim Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama u Zakonu o zaštiti prava pacijenata valjalo je učiniti distinkciju te izrijeком definirati okolnost ograničavanja agitiranog delirantnog

bolesnika koji nije primarno duševni bolesnik, a koji svojim postupcima može ugroziti vlastito zdravlje ili pak uzrokovati tjelesne ozljede osoblju (25,27). Umjesto toga u članku 17. stoji prilično uopćena formulacija okolnosti kada pacijent nije sposoban dati pristanak: "Za pacijenta koji nije pri svijesti, za pacijenta s težom duševnom smetnjom te za poslovno nesposobnog ili maloljetnog pacijenta, osim u slučaju neodgodive medicinske intervencije, suglasnostpotpisuje zakonski zastupnik, odnosno skrbnik pacijenta" (25). Kako pojava agresivnog ponašanja u deliriju često nastupi naglo, većina se kliničara slaže u ocjeni da se tu radi o hitnom stanju i opravdanosti medicinske intervencije i bez prethodnog pristanka bolesnika ili njegovog zakonskog zastupnika (članci 17 i 18) (25). Omogućiti sigurno obuzdavanje agresivnog bolesnika, neovisno o uzroku tog stanja, obveza je poslodavca i prema Zakonu o zaštiti na radu (čl 13: "Za organiziranje i provedbu zaštite na radu odgovoran je poslodavac") (28). Onog momenta, međutim, kada prestanu okolnosti hitnosti daljnja primjena metoda ograničavanja morala bi se legalno oslanjati ili na raniji informirani pristanak bolesnika za primjenu ograničavanja (kada je bio mentalno sposoban) ili, ako takvog pristanka nema, isti bi prema sadašnjim zakonima i pravilnicima trebalo što prije ishoditi od zakonskog zastupnika ili skrbnika. Postupanjem izvan ovog zakonskog okvira liječnik odgovoran za skrb pacijenta može doći pod udar Krivičnog zakona u kojem u članku 241. stoji: "Tko drugoga medicinski neopravdano liječi ili liječi bez njegova pristanka, kaznit će se kaznom zatvora od šest mjeseci do tri godine" (29).

Dakle, osim potrebe da se udovolji formalnom zahtjevu za pristankom na postupke ograničavanja ako se pokažu medicinski opravdanim, liječnik odgovoran za liječenje pacijenta mora voditi brigu da svi postupci ograničavanja budu upisani u medicinskom kartonu uz dekursus o stanju bolesnika kojima se te mjere medicinski opravdavaju.

Idealno bi bilo kada bi postojale hrvatske nacionalne smjernice za postupanje s bolesnikom u deliriju koje bi, kao što je to slučaj u većini razvijenih zemalja, predstavljale balans između stavova struke i postojećih zakonskih odredbi (7-9). S obzirom da nema nacionalnih smjernica, svaka bolnica mora imati svoje interne upute za postupanje s bolesnicima u deliriju (26). Postojanje i postupanje po tim uputama naročito će se kontrolirati u onim bolnicama koje uđu u postupak akreditacije koji je reguliran Zakonom o kvaliteti i akreditaciji (30). Temeljem tog zakona donesen je Pravilnik o akreditacijskim standardima za bolničke zdravstvene ustanove u kojem su u okviru standarda o pravima pacijenata opširno opisani svi bitni elementi u vezi ograničavanja delirantnih i agitiranih bolesnika (31).

U pravilniku o akreditaciji u točki 5.1 stoji: "Pacijent ima pravo biti zaštićen od ograničavanja bilo kojeg oblika, ako to nije medicinski potrebno ili ako se koristi kao sredstvo prisile, stege, pogodnosti ili odmazde od zaposlenika" (31).

Pravilnik definira da je ograničavanje "bilo koja manualna metoda, fizički ili mehanički uređaj, sredstvo ili oprema koja imobilizira ili smanjuje sposobnost pacijenta da slobodno pokreće ruke, noge, tijelo ili glavu. Ograničavanje uključuje drogu ili lijek kad se koristi kao sredstvo za obuzdavanje ponašanja pacijenta ili kad ograničava slobodu kretanja pacijenta i nije redovita terapija u propisanim dozama" (31).

Prema pravilniku o akreditaciji "bolnička zdravstvena ustanova mora imati politiku i postupke kojima štiti prava i dostojanstvo pacijenta u svezi s korištenjem ograničavanja i odvajanja i osigurava sigurnost pacijenta, zaposlenika i drugih. Ovi postupci upućuju zaposlenike kako sigurno koristiti ograničavanje i odvajanje" (31). Nadalje, standard zahtijeva da "zaposlenici moraju biti osposobljeni i sposobni dokazati kompetencije za primjenu ograničavanja i odvajanja te promatranje, procjenjivanje i pružanje skrbi pacijentima koji su ograničeni ili odvojeni." (31). Premda sama akreditacija nije obavezna, svaka bi bolnica trebala primijeniti ove standarde, jer se oni izvode iz već spomenutog Zakona o pravima pacijenata, Zakona o zaštiti na radu (članak 18.) i Zakona o zdravstvenoj zaštiti (poglavlje XI) (25,28,32).

Od važnih detalja koje pravilnik regulira treba se osvrnuti na detalje postupka i načina vođenja i sadržaja medicinske dokumentacije o primjeni ograničavanja. Propisano je da narudžba za ograničavanje mora biti propisana od doktora medicine koji skrbi za pacijenta i to inicijalno u trajanju do 4 sata za bolesnike starije od 18 godina, do 2 sata za djecu i adolescente od 9 do 17 godina i za djecu mlađu od 9 godina do 1 sata. Unutar spomenutog vremena bolesnik mora biti promatran licem u lice (31). Narudžbe se mogu obnavljati najviše do 24 sata, a prije sljedeće narudžbe potrebno je ponovno evaluirati stanje pacijenta. Kad se koristi ograničavanje, u kartonu pacijenta mora postojati dokumentacija o sljedećem:

- Opis ponašanja pacijenta i korištene intervencije,
- Pokušane zamjenske ili manje restriktivne intervencije (ako su primijenjene),
- Stanje ili simptomi pacijenta koji zahtijevaju korištenje ograničavanja ili odvajanja,
- Odgovor pacijenta na intervenciju, uključujući obrazloženje za nastavak korištenja intervencije,
- Pisana promjena plana skrbi ili plana tretmana koja se osniva na procjeni pacijenta,

- Zaposlenici moraju dokumentirati u medicinskom kartonu pacijenta datum i vrijeme kad je o smrti povezano s korištenjem ograničavanja i odvajanja obaviješteno ministarstvo nadležno za zdravstvo (31).

Liječnici, kao i ostalo zdravstveno osoblje, često ne poznaju sve odredbe spomenutih zakona i pravilnika te, premda stručno i u najboljoj namjeri, poduzimaju pojedine mjere ograničavanja na način koji ih može izvrnuti naknadnim neugodnostima i istragama. Najčešći propust bude u nepotpunoj dokumentaciji odnosno striktnom bilježenju svih simptoma, propisanih lijekova i postupaka za ograničavanje kao i učinaka poduzetih mjera i svih ostalih mjera koje propisuje Zakon o zaštiti prava pacijenata i Pravilnik o akreditaciji bolničkih zdravstvenih ustanova (25,31).

ZAKLJUČAK

S medikolegalnog stajališta metode fizičkog i medikamentnog ograničavanja agitiranih bolesnika imaju svoje mjesto kao metoda u liječenju delirantnog bolesnika u JIL-u uz poštivanje hrvatskih zakona i pravilnika koji ponajprije štite temeljna prava bolesnika definirana međunarodnim konvencijama o ljudskim pravima i pravima pacijenata.

Bolesnici bi prilikom prijama u bolnicu morali svojim potpisom potvrditi da su upoznati s mogućom pojavom delirija kao komplikacije osnovne bolesti što može zahtijevati primjenu pojedinih metoda ograničavanja prema striktnim medicinskim indikacijama i uz strogi nadzor i da isto prihvaćaju. Ograničavanje pacijenta bez njegovog pristanka ili pristanka njegovog zastupnika ili skrbnika moguće je, kao i kod drugih intervencija, samo ako stanje zadovoljava kriterije hitnosti.

U nedostatku nacionalnih smjernica za postupanje s delirantnim bolesnikom u JIL-u svaka bi bolnica morala definirati svoje smjernice u pristupu delirantnom bolesniku koje propisuju ovlasti, postupke, sadržaj medicinske dokumentacije i potrebna znanja i vještine osoblja koje provodi liječenje bolesnika u deliriju te im osigurati potrebnu edukaciju.

Metode ograničavanja delirantnih bolesnika u JIL-u, pogotovo metode fizičkog ograničavanja, treba primjenjivati u najmanjem mogućem opsegu i što je moguće kraće te uz striktno vođenje medicinske dokumentacije i zadane vremenske okvire procjene stanja bolesnika i terapijskih učinaka. Kad god je moguće, umjesto metoda ograničavanja treba uvoditi suvremenije alternativne pristupe prevencije i liječenja delirija.

L I T E R A T U R A

1. Page V, Ely W. Delirium in Critical care. Cambridge University Press: New York, 2011.
2. Kannayiram A, Blanchette P. Delirium. U: Memon M, Talavera F. ur. eMedicine. Medscape [medicinski portal na internetu] 15 rujana 2011. Dostupno na URL adresi: <http://emedicine.com/med/topic3006.htm>. Datum pristupa informaciji 15. siječnja 2012.
3. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
4. Salluh J, Soares M, Teles J i sur. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical Care* 14.R210 [elektronički časopis na internetu] 2010; [7 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://ccforum.com/content/14/6/R210>.
5. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationships with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7.
6. Van Rompaey B, Elseviers M, Schuurmans M, Shorridge-Baggett LM, Truijens S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 13.R77 [elektronički časopis na internetu] 2009; [12 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://ccforum.com/content/13/3/R77>.
7. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5 Suppl): 1-20.
8. NICE clinical guideline 103. Delirium: diagnosis, prevention and management. 28. July 2010; [29 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG103/PublicInfo>. Datum pristupa informaciji: 14. siječnja 2012.
9. NICE Clinical Guideline 25. Violence: the short-term management of disturbed/violent behaviour in psychiatric inpatient settings and emergency departments. February 2005; [83 stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.nice.org.uk/CG025NICEguideline>. Datum pristupa informaciji: 15. siječnja 2012.
10. Plaschke K, von Haken R, Scholz M i sur. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34: 431-6.
11. Scott T, Nitin J, Brad R, William D, Marin H. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1260-5.
12. Trivedi M, Shelly M, Park G. Advances in patient comfort: awake, delirious, or restrained. *Br J Anaesth* 2009; 103: 2-5.
13. Learning and Scholarly Technologies University of Washington: Restraint Use in the Elderly. Dostupno na URL adresi: <https://catalyst.uw.edu/workspace/jraetz/19544/116116>. Datum pristupa informaciji: 10. Siječnja 2012.
14. Parker K, Miles SH. Deaths caused by bedrails. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 797-802.
15. Collins L, Haines C, Perkel R. Restraining Devices for Patients in Acute and Long-Term Care Facilities. *Am Fam Physician* 2009; 79: 254-6.
16. Benbenbishty J, Adam S, Endacott R. Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26: 241-5.
17. Martin B, Mathisen L. Use of physical restraints in adult critical care: a bicultural study. *Am J Crit Care* 2005; 14: 133-42.
18. Bray K, Hill K, Robson W i sur. British Association of Critical Care Nurses position statement on the use of restraint in adult. British Association of Critical Care Nurses. *Nurs Crit Care* 2004; 9: 199-212.
19. Hrženjak J. Međunarodni i europski dokumenti o ljudskim pravima: Čovjek i njegove slobode u pravnoj državi, Zagreb, Informator, 1992.
20. Universal Declaration of Human Rights, G.A. res. 217A (III), U.N. Doc A/810 at 71 (1948). Dostupno na URL adresi: <http://www.un.org/en/documents/udhr/>. Datum pristupa informaciji: 14. Siječnja 2012.
21. European Convention on Human Rights. Dostupno na URL adresi: http://www.echr.coe.int/NR/rdonlyres/D5C-C24A7-DC13-4318-B457-5C9014916D7A/0/ENG_CONV.pdf. Datum pristupa informaciji: 14. siječnja 2012.
22. Konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda. Dostupno na URL: http://www.echr.coe.int/NR/rdonlyres/8E8F1266-6754-4880-80DD-BBA9D2677D9C/0/CRO_CONV.pdf. Datum pristupa informaciji: 14. siječnja 2012.
23. A Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe. WHO Regional Office for Europe 2004. Dostupno na URL adresi: http://www.who.int/genomics/public/eu_declaration1994.pdf. Datum pristupa informaciji: 15. siječnja 2012.
24. Konvencija o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: konvencija o ljudskim pravima i biomedicini. Dostupno na URL adresi: <http://hidra.srce.hr/arhiva/263/33322/www.nn.hr/clanci/međunarodni/2003/109.htm>. Datum pristupa informaciji: 15. siječnja 2012.
25. Zakon o zaštiti prava pacijenata. NN 169/04, 37/08
26. Pravilnik o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene. NN 79/11.
27. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama NN. 11/97, 27/98, 128/99 i 79/02.
28. Zakon o zaštiti na radu. NN 59/96., 94/96., 114/03., 100/04., 86/08. i 75/09.
29. Kazneni zakon. NN 152/08.
30. Pravilnik o akreditacijskim standardima za bolničke zdravstvene ustanove. NN 31/11.
31. Zakon o kvaliteti zdravstvene zaštite. NN 107/07.
32. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11 i 154/11.

S U M M A R Y

**MEDICOLEGAL DILEMMAS ON RESTRAINT USE IN DELIRIOUS PATIENTS IN
INTENSIVE CARE UNIT**

I. ŠKLEBAR, G. BROZOVIĆ¹ and D. ŠKLEBAR¹

Sveti Duh University Hospital, Zagreb and ¹Bjelovar General Hospital, Bjelovar, Croatia

The use of physical or chemical restraint in delirious patients in the intensive care unit (ICU) is related to an array of ethical and medicolegal dilemmas. In most cases, they arise from insufficient knowledge of the regulations in force or due to their vague wording. The aim of this review article is to outline the basic views of the medical profession regarding restraint use as a method in the treatment of delirium and to give an insight into the existing legislation at the national and international level. According to the contemporary research, restraint of patients in delirium, whether it is physical restraint or application of psychoactive drugs, has a number of potentially harmful side effects and must be used with clear indications, under strict supervision, and with meticulously kept medical records. A delirious patient must be treated in accordance with medical ethics, international conventions and the laws and regulations related to patient rights. This includes the general principles of respecting the patient's autonomy and dignity, giving him or her timely information, notification of informed consent, as well as abiding by the rules of the profession integrated in every hospital written instructions on the treatment of a patient in delirium. A detailed medicolegal frame of restraint use in delirious patients is given by the Croatian Hospital Accreditation Rules, which is currently the highest existing standard for restraint use in delirious patients in ICU, as well as in the other hospital departments.

Key words: delirium, medicolegal basis of restraint use, intensive care unit, hospital accreditation

WERNICKOVA ENCEFALOPATIJA KAO KOMPLIKACIJA U KIRURGIJI DEBLJINE

VIVIANA MRŠIĆ, VIŠNJA NESEK ADAM, DAVORIN VELNIĆ¹, MARTINA MATOLIĆ,
ELVIRA GRIZELJ STOJČIĆ i MARKO BARIĆ¹

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta sveučilišta JJ. Strossmayer u Osijeku, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb i ¹Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Wernickova encefalopatija je teško, akutno oštećenje mozga koje nastaje kao posljedica nedostatka tiamina koji je koenzim u pretvorbi nekih od ključnih enzima u metabolizmu ugljikohidrata u stanicama mozga. Uz kronični alkoholizam, koji je najčešći uzročnik, niz je i drugih patoloških stanja koji mogu prouzročiti ovu encefalopatiju. U ovom članku dajemo kratak pregled čimbenika koji izazivaju manjak tiamina u poslijeoperacijskom tijeku kod bolesnika koji se podvrgavaju operacijskim zahvatima zbog debljine. Uz to dajemo kratak osvrt kliničkih obilježja te dijagnostičkih i terapijskih postupaka važnih u prepoznavanju, sprječavanju i liječenju Wernickove encefalopatije koja se može razviti u tih bolesnika kao posljedica nedostatka tiamina.

Ključne riječi: Wernickova encefalopatija, patološka pretilost

Adresa za dopisivanje: Viviana Mršić, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju
i intenzivno liječenje
Klinička bolnica "Sv. Duh"
Sv. Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/ 3712127; e-pošta: vivianamrsic0@gmail.com

UVOD

Patološka debljina se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definira kao stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva sa štetnim učinkom na zdravlje. Višak tjelesne masti najjednostavnije se određuje prema indeksu tjelesne težine (*Body Mass Index* - BMI). Indeks tjelesne težine se izračunava dijeljenjem tjelesne težine izražene u kilogramima s kvadratom visine izražene u metrima. Ozbiljna pretilost počinje kod BMI 35-40, a patološka pretilost je između 40-50. Ovo patološko stanje značajno umanjuje kvalitetu života i povećava vjerojatnost nastanka niza pridruženih bolesti kao što su dijabetes ili hipertenzija. Broj patološki pretih osoba kako u svijetu tako i kod nas, u svakodnevnom je porastu. Trajno smanjenje tjelesne težine do normalnih vrijednosti kod takvih bolesnika teško se postiže samo konzervativnim metodama i danas se kirurško liječenje patološke pretilosti preporuča kao metoda izbora (1,2). Na taj se način postiže učinkovito smanjenje tjelesne težine, poboljšanje ili povla-

čenje pridruženih bolesti kroz dugo razdoblje što se rijetko može postići konzervativnim metodama liječenja. Zbog toga je broj učinjenih kirurških zahvata zbog debljine u stalnom porastu. Međutim, iako su ovi zahvati učinkoviti u redukciji tjelesne težine nisu i bez komplikacija kao što su, infekcije, oštećenja motiliteta jednjaka, curenje ili stenoze na anastomozi (3). Uz kirurške komplikacije ove operacije mogu prouzročiti i poremećaje u resorpciji nutritivnih elemenata iz hrane s metaboličkim poremećajima koji mogu izazvati teška neurološka oštećenja sa trajnim invaliditetom (3). U studiji Juhasz-Pocsinea i sur. opisan je široki spektar ozbiljnih neuroloških komplikacija kod 26 bolesnika koji su bili podvrgnuti operacijskim zahvatima debljine. Encefalopatije i poliradikulopatije opisane su kao najčešće rane komplikacije dok su se mielopatije pojavljivale i više godina nakon operacija. Svi bolesnici iz ove studije s neurološkim komplikacijama imali su i neki od nutritivnih deficita (4). Prvi slučaj Wernickove encefalopatije kao neurološke komplikacije nakon operacija debljine opisan je 1981. godine (5). Singh i

Kumar su 2007 g. pretražujući literaturu pronašli 32 slučaja Wernickove encefalopatije u bolesnika koji su bili podvrgnuti operacijskom zahvatu zbog debljine (6). Iako se uglavnom u literaturi opisuje kao rijetka komplikacija, zbog težine posljedica koje iz nje proizlaze, važno je poznavati rizične čimbenike koji pogoduju nastanku ove bolesti u osoba koje se podvrgavaju ovim zahvatima.

WERNICKOVA ENCEFALOPATIJA

Wernickova encefalopatija je teška neurološka lezija koja nastaje kao posljedica akutnog nedostatka tiamina u stanicama mozga. Najčešće se povezuje s dugotrajnom zlorabom alkohola i doista se najčešće i javlja kod poremećaja vezanih uz alkoholizam (7-9). Međutim, brojni su i drugi poremećaji nevezani uz alkoholizam koji je mogu prouzročiti (10). Tako se može javiti kao posljedica nedostatka tiamina zbog učestalih povraćanja kod trudnica, gubitka tiamina tijekom dijalize kod uremičnih bolesnika, zbog manjka magnezija koji je čimbenik u pretvorbi tiamina u metabolički aktivni oblik, kod dugotrajnih bolesti probavnog sustava povezanih s malnutricijom, kao posljedica načina prehrane bez odgovarajućih količina tiamina ili dugotrajne parenteralne prehrane bez odgovarajuće nadomjesne terapije tiaminom, kod dugotrajnih drastičnih dijeta ili gladovanja, kao i početka hranjenja nakon gladovanja bez prethodne terapije tiaminom (11). Međutim, niz je i različitih kirurških zahvata na probavnom sustavu, među kojima su i operacije zbog debljine koje mogu prouzročiti ovu tešku potencijalno smrtonosnu bolest. Genska predispozicija pri tome povećava vjerojatnost njena nastanka (11).

METABOLIZAM I FUNKCIJA TIAMINA

Tiamin, odnosno B1 vitamin, u vodi je topivi vitamin koji u stanicama središnjeg živčanog sustava ima važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, odnosno u pretvorbi energije iz ugljikohidrata u energiju dostupnu za odvijanje metaboličkih procesa u stanicama. Tiamin unesen hranom apsorbira se aktivnim putem, u najvećoj mjeri u dvanaestniku i dijelom u tankom crijevu i to u ograničenoj količini od oko 4,5 mg po obroku (12). Dnevne potrebe za ovim vitaminom iznose 0,5 mg na 1000 u organizmu unesenih kalorija (13). Uobičajene dnevne potrebe mogu biti povećane u trudnica, bolesnika, starijih osoba, ali ovise i o ukupnoj količini energije unesene ugljikohidratima (14,15). U stanice mozga prenosi se lako, aktivnim i pasivnim putem i pretvara u metabolički aktivni oblik pomoću magnezija kao koenzima (13). U aktivnom obliku kao tiamin

pirofosfat sudjeluje u ciklusu limunske kiseline kao koenzim u pretvorbi piruvat-dehidrogenaze i alfa-ketoglutarat dehidrogenaze, a u pentoze monofosfatnom putu katalizator je transketolaze (11). Preko tih enzima važan je čimbenik u pretvorbi energije iz ugljikohidrata u energiju dostupnu za metaboličke potrebe ali i u sintezi i održavanju mijelinske ovojnice, sintezi iz glukoze izvedenih neurotransmitera te prijenosu električnih impulsa (11). Kada se zalihe tiamina u organizmu, koje iznose oko 30 mg i dostatne su za oko 18 dana, potroše, počinju se javljati smetnje u funkcioniranju enzima ovisnih o tiaminu (16). Metabolički procesi ovisni o ovim enzimima počinju slabiti i postupno se gasiti izazivajući oštećenja stanica. Prva oštećenja u ranoj fazi bolesti vide se kao edem stanica i to prije na astrocitima a daljim razvojem bolesti i na neuronima. Nastaju kao posljedica nemogućnosti održavanja ravnoteže na staničnoj membrani (17). Napredovanjem bolesti dolazi do poremećaja i u funkciji endotela krvnih žila i sloma krvno-moždane barijere s daljim razvojem citotoksičnog edema kako u astrocitima tako i u neuronima. Promjene koje se javljaju u najranijoj fazi, dok su još ograničene samo na astrocite, uglavnom su reverzibilne i kod pravodobno započete terapije mogu biti potpuno izlječive (18). U kasnijoj fazi bolesti kada započinje cijepanje deoksiribonukleinske kiseline nastaju nekrobiotske promjene koje izazivaju strukturne lezije s trajnim neurološkim oštećenjima. Lezije mozga uglavnom se javljaju u onim dijelovima mozga koji imaju najveće metaboličke potrebe i time najveće potrebe za tiaminom (19).

KLINIČKA SLIKA WERNICKOVE ENCEFALOPATIJE

Kliničku sliku Wernickove encefalopatije u njezinom klasičnom obliku karakterizira dobro poznati trijas simptoma, okulomotorna disfunkcija (dvoslike, ni-stagmus, oftalmoplegija, mioza), mentalna konfuzija (nemogućnost koncentracije i zapamćivanja, apatija ili razdražljivost, prostorna i vremenska dezorijentacija, potpuna mentalna konfuzija) i ataksija (gubitak ravnoteže, nesiguran hod, slabost miškulature). Međutim, takav klasični trijas simptoma može se vidjeti tek u oko 16%-38% bolesnika (11,20). Ovisno o lokalizaciji lezija, stupnju oštećenja, manjku tiamina koji može biti blagi, srednji ili teški, brzini kojom se smanjuje razina tiamina ili čak genskoj predispoziciji svakoga pojedinca bolest može započeti čitavom paletom nespecifičnih simptoma kao što su glavobolja, smanjena oštrina vida, dvoslike, pospanost, nezainteresiranost, dizartrija. Može započeti i poremećajima od strane srčane funkcije s plućnim edemom ili perifernim edemima, tahikardijom, ortopnejom. Simptomi mogu početi perifernom senzomotornom neuropatijom ili

poremećajima od strane probavnog sustava mučninom, povraćanjem, bolovima u abdomenu (11,19). Često je izražen tek jedan od simptoma iz klasičnog trijasa uz još neki od manje čestih simptoma. Jedan od manje čestih simptoma može prethoditi klasičnoj kliničkoj slici od nekoliko dana do nekoliko tjedana i često može ostati nepovezan s osnovnom bolesti. Tako se smanjena oštrina vida ili dvoslike mogu javiti i više tjedana prije pojave klasičnog oblika bolesti. Zbog toga Wernickova encefalopatija može lako ostati neprepoznata u svojoj najranijoj fazi kada je još potencijalno potpuno izlječiva. Klinička slika u pravilu odgovara onim dijelovima mozga koji trpe najveća oštećenja i u pravilu su to dijelovi mozga koji imaju zbog svojih metaboličkih potreba i najveće potrebe za tiaminom.

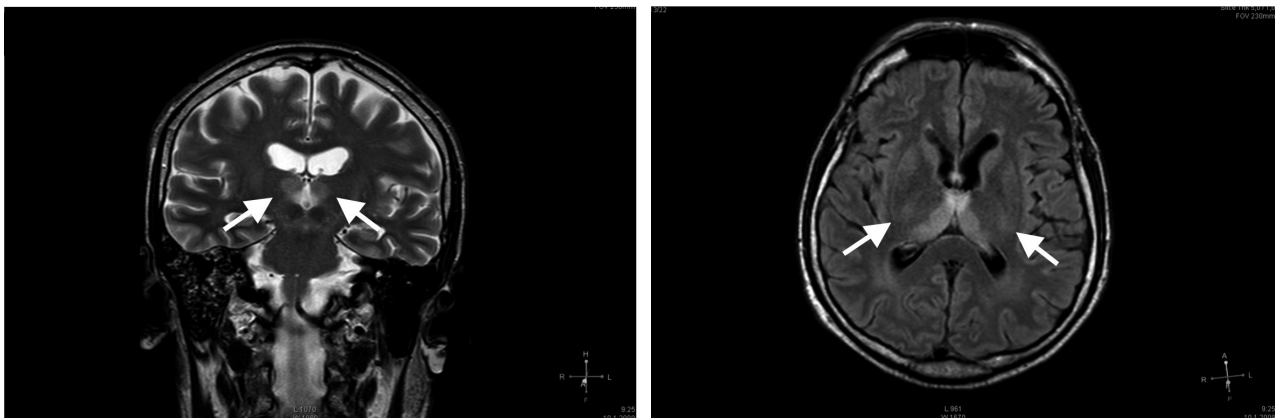
DIJAGNOZA

Dijagnoza Wernickove encefalopatije uglavnom se postavlja na osnovi kliničke slike. Međutim, treba uzeti u obzir da se u osoba koje nisu kronični alkoholičari za života postavlja tek kod oko 20% bolesnika (22). To se može objasniti nejasnom kliničkom slikom na početku bolesti, odsustvom nekih od karakterističnih simptoma ali i poteškoćama u razlikovanju od nekih, po simptomima sličnih poremećaja druge etiologije kao što su hepatalna encefalopatija ili moždani udar. Kod klinički postavljene sumnje na Wernickovu encefalopatiju najbolja potvrda dijagnoze je magnetska rezonanca. Ovom obradom nalaze se obostrane simetrične lezije najčešće u strukturama oko treće i četvrte komore te mezencefaličnog akvedukta koji povezuje treću i četvrtu komoru i prolazi kroz srednji mozak. (23,24). (sl. 1) Ovaj se tipični obrazac nalazi u oko 58% bolesnika (23,25). Iako rijetko, može se naći i gotovo normalan nalaz magnetske rezonance kod već razvije-

ne kliničke slike (6). Studije pokazuju da pregled ovom metodom često može pomoći ne samo u postavljanju dijagnoze već i u procjeni razvoja bolesti i njezinog konačnog ishoda (20,23). Laboratorijskom obradom dijagnoza Wernickove encefalopatije postavlja se mjerenjem vrijednosti tiamin pirofosfata i aktivnosti eritrocitne transketolaze u serumu (26). Međutim, kod nas u većini laboratorija određivanje ovih parametara još nije dostupno u svakodnevnoj praksi. Metabolička acidoza uz kompenzatornu respiracijsku acidozu također je čest nalaz. Nalaz likvora najčešće je u granicama normalnih vrijednosti, iako se u uznapredovaloj fazi bolesti mogu naći povišene vrijednosti proteina (11). Elektroencefalografija mozga u ranoj fazi također pokazuje normalan nalaz, dok se u razvijenoj kliničkoj slici može naći nespecifično usporavanje ritma (27).

OPERACIJSKI ZAHVATI DEBLJINE

Nekoliko je danas prihvaćenih kirurških zahvata koji se koriste u kirurškom liječenju patološke debljine. Među najčešće izvođenima su želučana prenosnica (*roux-en-Y gastric bypass*), želučani podesivi prsten i gastrična resekcija "sleeve". Mogu se izvoditi laparoskopskom ili otvorenom kirurškom tehnikom. Medicinska indikacija za izvođenje nekog od ovih zahvata u liječenju pretilosti je indeks tjelesne mase od 40 kg/m² na više ili 35 kg/m² uz neku od pridruženih bolesti kao što su, šećerna bolest ili povišene vrijednosti krvnoga tlaka. Među danas najizvođenijim zahvatima je želučana prenosnica izvedena manje invazivnom laparoskopskom tehnikom. Izvodi se tako da se u gornjem dijelu želuca napravi mali želučani rezervoar koji se direktno spaja na jejunum čime se isključuje iz funkcije probavnog sustava veći dio želuca i dvanaesnika.



Sl. 1. Nalaz magnetske rezonance mozga u trenutku postavljanja dijagnoze Wernickove encefalopatije

Čimbenici rizika za nastanak Wernickove encefalopatije nakon operacija debljine

Kako broj patološki debelih osoba raste i sve više postaje javno zdravstveni problem, raste i broj kirurških zahvata zbog debljine. Prema jednoj studiji 2007. godine je u SAD-u učinjeno oko 205.000 operacija zbog debljine (28). Međutim, svaka od metoda kirurškog liječenja debljine može u poslijeoperacijskom tijeku dovesti do ozbiljnog nutritivnog deficita s posljedičnim teškim neurološkim komplikacijama koje mogu proizročiti trajni invaliditet, a u krajnjem slučaju i smrt bolesnika. Prvi slučajevi Wernickove encefalopatije nakon operacija smanjivanja želuca sa ciljem redukcije tjelesne težine opisani su 1981. g. (29). Kako sve više raste broj operacija zbog debljine, raste i broj slučajeva Wernickove encefalopatije povezanih s tim zahvatima. Pretražujući literaturu Erland Tuset je 2008. godine objavio podatke o 104 bolesnika s Wernickovom encefalopatijom nakon tih operacija (28).

Više je mehanizama koji su odgovorni za pojavljivanje manjka tiamina nakon operacija zbog pretilosti. Učestalo obilno povraćanje koje može trajati tjednima nakon operacije najčešći je opisivani uzročnik Wernickove encefalopatije u poslijeoperacijskom razdoblju (6,28,30). Ovaj poremećaj može nastati kao posljedica poslijeoperacijske atonije ili gastropareze želuca, ali i stenozne anastomozama (26,31). Međutim, može nastati i kao posljedica nemogućnosti prilagodbe na zahtjevni poslijeoperacijski režim prehrane malim učestalim obrocima kod bolesnika koji nakon operacije imaju ograničeni kapacitet za unos hrane posebno u prvim tjednima nakon operacije te nemogućnost podnošenja teške koncentrirane hrane (32-34,36). Važan čimbenik je i isključivanje iz probave funkcionalnog dijela sluznice probavnog trakta preko kojega se apsorbiraju vitamini i minerali, između ostalih tiamin i magnezij koji je važan element u pretvorbi tiamina u metabolički aktivni oblik (26,36). Prijeoperacijski nutritivni deficit koji uključuje manjak vitamina, minerala i elemenata u tragovima koji je češći u pretilih osoba dodatni je čimbenik za pojavljivanje ove bolesti nakon operacije (26,32,34). I ograničena količina hrane koja se može uzeti pojedinim obrokom, uz prijeoperacijski latentni manjak tiamina, može dovesti do manifestnog nedostatka tiamina i kliničke slike Wernickove encefalopatije u određenom razdoblju nakon operacije.

Prema podacima Aashemia koji je obradio 84 bolesnika s Wernickovom encefalopatijom učestalo povraćanje je u 90% slučajeva uzrokom pojavljivanja Wernickove encefalopatije nakon operacija debljine, a venozna primjena glukoze bez nadomjesne terapije tiaminom u 18% slučajeva. Kod 94% bolesnika prvi simptomi bolesti javljaju se unutar 6 mjeseca od operacije (30,37).

Bolest se javlja češće nakon bržeg gubitka tjelesne težine. Prvi simptomi počinju se javljati obično nakon gubitka 13-45 kilograma najčešće između drugog do osmog mjeseca nakon operacije, posebno kod gubitka tjelesne težine većeg od 7 kg na mjesec (26,32,36). Iako rjeđe, Wernickova encefalopatija može se pojaviti i u ranom poslijeoperacijskom razdoblju i to unutar dva tjedna od operacijskog zahvata kada se iscrpe postojeće tjelesne zalihe tiamina. Najčešće se pripisuje predugoj parenteralnoj prehrani bez odgovarajuće nadomjesne terapije tiaminom nakon operacije. Uzroci produžene parenteralne prehrane najčešće su ponavljane operacije u kratkom razdoblju zbog komplikacija prvoga zahvata što odgađa početak peroralnog unosa hrane (26). Komplikacije operacija kao crijevno-kutane fistule ili brzi prolaz hrane kroz probavni sustav nakon operacije onemogućuju normalnu apsorpciju tiamina i također mogu biti uzrocima produžene parenteralne prehrane i velikih gubitaka tiamina. Akutna poslijeoperacijska upalna stanja s povišenom tjelesnom temperaturom, koja zbog povišenog metabolizma imaju veće potrebe za tiaminom, a istodobno su povezana i s nedovoljnim i neodgovarajućim unosom hrane, također su uzroci pojavljivanja Wernickove encefalopatije u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (9,22). Kako ljudski organizam ima zalihe tiamina za oko 18 dana, infuzije glukoze bez tiamina mogu dovesti do brzoga razvoja kliničke slike ove bolesti nakon iscrpljivanja tjelesnih zaliha (11). Isto tako svako povećanje udjela ugljikohidrata u recepturi produžene parenteralne prehrane zahtijeva i povećanje udjela B1 vitamina kako bi se omogućio zadovoljavajući metabolizam ugljikohidrata (18,38). Prijeoperacijska neuravnotežena prehrana, kao što je prehrana bazirana na velikim količinama ugljikohidrata, prijeoperacijske drastične dijeta koje mogu proizročiti smanjene zalihe tiamina u organizmu, a posebno ponovni početak hranjenja nakon gladovanja također mogu biti uzrokom pojavljivanja neuroloških simptoma u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (11,39).

LIJEČENJE I PREVENCIJA

Primjena tiamina u terapijske svrhe kod Wernickove encefalopatije poboljšava stanje do određenoga stupnja kod gotovo svih bolesnika, iako su trajna neurološka oštećenja u određenom obliku česta (24). Kod liječenja Wernickove encefalopatije bilo kojega uzroka terapiju treba započeti čim prije već kod prve sumnje na tu bolest. Tiamin treba primijeniti parenteralno, venozno ili u mišić kako bi se osigurala zadovoljavajuća učinkovitost lijeka. Zbog ograničenja u resorpciji tiamina iz probavnog sustava peroralno liječenje nije učinkovito niti preporučljivo. Prihvatljivo je tek nakon

što je postignut optimalni status bolesnika u održavanju odgovarajućih zaliha B1 vitamina u organizmu (39). Međutim, još uvijek ne postoje ujednačena mišljenja o optimalnoj dozi, učestalosti i trajanju terapije. Iako su dnevne potrebe za tiaminom kod zdrave osobe oko 1-2 mg, dnevne doze venozno primijenjenog tiamina na samom početku liječenja kreću se u širokom rasponu od 50 do 100 mg sve do 500 mg. podijeljeno u više obroka. Sve se više preporučuju početne doze od 500 mg tiamina u 100 mL fiziološke otopine kroz 30 minuta dva do tri puta/dan tri do pet dana (11). Kod zadovoljavajućeg odgovora preporuča se terapiju nastaviti sa 250 mg kroz tri do pet dana ili dok god postoji poboljšanje kao odgovor na terapiju. Uz tu terapiju preporučuju se multivitaminski preparati i minerali posebno magnezij radi postizanja bolje učinkovitosti liječenja i metaboličke ravnoteže (11). Peroralni tiamin uz neki od multivitaminskih preparata s mineralima i oligoelementima treba nastaviti u dozi održavanja podijeljeno u više obroka dok god postoje rizici za razvoj Wernickeve encefalopatije. Međutim, pravodobna profilaktička primjena, jeftinog po cijeni i najboljeg po učinku, parenteralnog tiamina venozno ili u mišić u dozi od 50-100 mg uz antiemetike u bolesnika koji u poslijeoperacijskom tijeku pate od protrahiranog povraćanja, odnosno kod kojih postoji sumnja da se mogu pojaviti simptomi encefalopatije nakon operacije debljine, najbolji je izbor u njezinom sprječavanju (23).

ZAKLJUČAK

Iako je Wernikova encefalopatija najčešće posljedica kronične zlorabe alkohola široka je paleta različitih stanja koja izazivajući manjak tiamina mogu dovesti do ove teške, potencijalno potpuno izlječive, ali i potencijalno smrtonosne bolesti. Kirurški zahvat zbog pretilosti se također nalaze na listi čimbenika koji je mogu prouzročiti, a učestalo povraćanje najčešći je uzrok koji nakon tih kirurških zahvata uzrokuje simptome Wernickeve encefalopatije. Međutim, kako se kod ovih bolesnika opisuje rijetko i kako je u samom početku bolesti klinička slika često nejasna, lako može ostati neprepoznata u najranijoj fazi kada je još potpuno izlječiva. Zbog teških, trajnih komplikacija koje mogu proizaći zbog kasnog prepoznavanja ove bolesti, pravodobno prepoznavanje svih čimbenika koji nakon operacija debljine mogu izazvati Wernickovu encefalopatiju i poduzimanje preventivnih mjera u njezinom sprječavanju svakako je učinkovitije i preporučljivije od samog liječenja.

LITERATURA

1. Pristowsky JB. Surgical management of obesity. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 133-42.
2. Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Draft Statement. *Obese Surg* 1991; 1: 257-66.
3. Lanthaler M, Aigner F, Kinzl J, Sieb M, Cakar-Beck F, Nehoda H. Long term results and complications following adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2010; 20: 1078-85.
4. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complication of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007; 68: 1843-50.
5. Rothrock JF, Smith MS. Wernicke's diseases complicating surgical therapy for morbid obesity. *J Clin Neuroophthalm* 1981; 1: 195-9.
6. Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery. A systematic review. *Neurology* 2007; 68: 807-11.
7. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcohol brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-42.
8. Naidoo CP, Bramdev A, Cooper K. Autopsy prevalence of Wernicke's encephalopathy in alcohol related disease. *S Afr Med J* 1996; 86: 1110-2.
9. Skullerud K, Andersen SN, Lundevall J. Cerebral lesions and causes of death in male alcoholics. A forensic autopsy study. *Int J Legal Med* 1991; 104: 209-13.
10. Lindboe CF, Loberg EM. Wernicke encephalopathy in non alcoholics. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1989; 90: 125-9.
11. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55.
12. Thomson AD, Cook CCH, Toquet R, Henry JA. Royal College of Physicians report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 513-21.
13. Sola E, Morrillas C, Garzon S, Ferrer HM, Martin J, Hernandez-Mijares A. Rapid onset of Wernicke's Encephalopathy following gastric restrictive surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 661-2.
14. Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, Herman RH. Thiamine requirement of the adult human. *Am J Nutr* 1979; 32: 2237-48.
15. Davise RE, Icke GC. Clinical chemistry of thiamine. *Adv Clin Chem* 1983; 17: 93-140.
16. Tanphaichitr V. Thiamin. U: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, ur. *Modern Nutrition in Health and Disease*, Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1999, 381-89.
17. Collins GH. Glial cell changes in the brain stem of thiamine-deficient rats. *Am J Pathol* 1967; 50: 791-14.
18. Hazell AS, Todd KG, Buterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metabol Brain Dis* 1998; 13: 97-122.
19. Donino MW, Wega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 715-21.

20. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-45.
21. Cooke CA, Hicks E, Page AB, McKinstry S. An atypical presentation of Wernicke's encephalopathy in 11-year-old child. *Eye* 2006; 20: 1418-20.
22. Butterworth RF. Cerebral thiamine-dependent enzyme changes in experimental Wernicke encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1986; 1: 165-75.
23. Chung SP, Kim SW, Yoo IS, Lim YS, Lee G. Magnetic resonance imaging as a diagnostic adjunct to Wernicke's encephalopathy in ED. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 497-502.
24. Loh Y, Waston WD, Ajay Verma, ST i sur. Acute Wernicke's encephalopathy following Bariatric Surgery: clinical course and MRI correlation. *Obes Surg* 2004;14: 129-32
25. Saad L, Silva LF, Banazato C, Dantas CR, Garcia Jr C. Anorexia nervosa and Wernicke-Korsakoff syndrome: case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 217, doi:10.1186/1752-1947-4-217
26. Al-Fahad T, Ismael A, Solim O, Khoursheed M. Very Early Onset of Wernicke's Encephalopathy after Gastric Bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 671-72.
27. Chunjiu Z, Lirong J, Guoqiang F. MR Imaging of Non-alcoholic Wernicke Encephalopathy: A Follow-up Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2301-5.
28. Erland Tuseth A. Wernicke Encephalopathy after Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg* 2008; 248: 714-20.
29. Rothrock JF, Smits MS. Wernicke's diseases complicating surgical therapy for morbid obesity. *J Clin Neuroophthalmol* 1981; 1: 195-99.
30. Aasheim ET. Wernicke Encephalopathy After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg* 2008; 248: 714-20.
31. Bataller R, Salmeron JM, Munoz JE. Pyloric stenosis complicated by Wernicke-Korsakoff syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 131-33.
32. Folope V, Coeffier M, Dechelotte P. Nutritional deficiencies associated with bariatric surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 369-77.
33. Cirignotta F, Manconi M, Mondini S, Buzzi G, Ambreton P. Wernicke-Korsakoff Encephalopathy and Polyneuropathy After Gastroplasty for Morbid Obesity. Report of a case. *Arch Neurol* 2000; 57: 1356-59.
34. Coupaye M, Puchaux K, Bogard C i sur. Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: a 1-year prospective study. *Obes Surg* 2009; 19: 56-65.
35. Iannelli A, Addeo P, Novellas S, Gugenheim J. Wernicke's Encephalopathy after Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. A misdiagnosed complication. *Obes Surg* 2010; 20: 1329-30.
36. Shuster MH, Vazquez JA. Nutritional concerns related to Roux-en-Y gastric bypass: what every clinician needs to know. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28: 227-60.
37. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's Encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 159-67.
38. Nadel AM, Burger PC. Wernicke's encephalopathy following prolonged intravenous therapy. *JAMA* 1976; 64: 119-25.
39. Kouguchi K, Nakatsuji Y, Abe K, Sakoda S. Wernicke's encephalopathy after glucose infusion. *Neurology* 2004; 62: 512.

SUMMARY

WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY AS A COMPLICATION OF BARIATRIC SURGERY

V. MRŠIĆ, V. NESEK ADAM, D. VELNIĆ¹, M. MATOLIĆ, E. GRIZELJ STOJČIĆ and M. BARIĆ¹

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Josip Juraj Strossmayer University School of Medicine, Osijek, and ¹University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Wernicke's encephalopathy is an acute, serious brain disorder resulting from thiamine deficiency, which is important as a co-factor in several enzymes associated with carbohydrate metabolism. The encephalopathy is most often associated with severe alcohol abuse, but thiamine deficiency can be caused by many other medical conditions. Bariatric surgery is listed among the causes of Wernicke's encephalopathy. This review provides a brief overview of the risk factors that cause thiamine deficiency, along with clinical features, diagnostic and therapeutic procedures important for timely recognition, therapy and prophylaxis of Wernicke's encephalopathy that occurs as a complication of bariatric surgery.

Key words: Wernicke's encephalopathy, morbid obesity

UTJECAJ REGIONALNE ANESTEZIJE I ANALGEZIJE NA RAZVOJ POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

BRANKO TRIPKOVIĆ

Odjel za anesteziologiju, Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Postoperacijski delirij ili stanje akutne konfuzije je često nakon kirurških zahvata, a učestalost ovisi o vrsti operacije i kliničkim osobitostima bolesnika. Utvrđeno je da je delirij čest kod bolesnika starije životne dobi, sa simptomima demencije, funkcionalnim poremećajima, nikotinizmom, značajnim komorbiditetom, patološkim vrijednostima elektrolita (K, Na), glukoze i albumina (<4.9 g/dl) te psihopatološkim simptomima. (npr. depresijom). Dokazano je da je čest kod operacijskih zahvata s velikim perioperacijskim stresom, a drugi rizici uključuju značajno krvarenje, nizak postoperacijski hematokrit, respiracijske poremećaje, hipotenziju i dr. Deliriju mogu pridonijeti i lijekovi koji se primjenjuju perioperacijski kao inhalacijski anestetici i opioidni analgetici. Upotreba tih lijekova i perioperacijski stres su manji pri izvođenju kirurških zahvata u regionalnoj anesteziji te su provedene studije u kojima se uspoređuje učestalost delirija pri općoj i regionalnoj anesteziji. Dosadašnje studije su pokazale manju učestalost delirija pri regionalnoj anesteziji, ali razlika nije statistička značajna. Nedostatak većine tih studija je da su retrospektivne, nerandomizirane s malim brojem bolesnika, te je potrebno provesti prospektivne studije koje će ciljano analizirati postoperacijski delirij i tip anestezije te će se tek tada moći donijeti definitivni zaključak o utjecaju tipa anestezije na učestalost postoperacijskog delirija.

Ključne riječi: anestezija, analgezija, postoperacijski delirij

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Branko Tripković, dr. med.
Klinika za ortopediju
Klinički bolnički centar Zagreb
Šalata
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Postoperacijski delirij ili stanje akutne konfuzije i uznemirenosti je komplikacija u postoperacijskom liječenju bolesnika koja se javlja nakon mnogih kirurških zahvata. Učestalost se prema podacima iz literature kreće od 9% do 87% ovisno o vrsti kirurškog zahvata i samoj definiciji poremećaja. Prepoznavanje ove komplikacije je važno jer je samo uz pravodobnu dijagnozu i terapiju moguće izbjeći komplikacije delirija koje obuhvaćaju funkcionalne poremećaje bolesnika, dužju hospitalizaciju, veće troškove liječenja, a kod teških slučajeva opisuju se i smrtni ishodi. U ovom članku prikazat će se mogućnosti dijagnoze i terapije delirija, utjecaj tipa anestezije na učestalost delirija te analizirati literaturne podatke o učestalosti delirija uz metode regionalne anestezije i analgezije (1).

UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA

Delirij je akutno stanje poremećaja svijesti koji se očituje kako promjenama svijesti tako i poremećajima kognitivnih funkcija. Ovaj poremećaj je čest tijekom svih oblika hospitalizacije s različitom učestalošću ovisno o promatranoj skupini bolesnika te o kriterijima koji se postavljaju za dijagnozu. Kod kirurških bolesnika učestalost je najčešće između 10% do 51%, a povećana je kod bolesnika nakon prijeloma kuka (16% - 62%), kardiokirurških bolesnika te kod starijih (učestalost i preko 80%) (2,3). Zbog tako visoke učestalosti ove komplikacije u SAD-u godišnje preko 2 milijuna bolesnika razvija ove poremećaje, a ovisno o intenzitetu poremećaja i komplikacije mogu biti ozbiljne. U nekomplikiranim slučajevima, te kod bolesnika srednje životne dobi simptomi se povlače nakon 48 sati, ali simptomi

mogu biti dugotrajni te pogoršavaju postoperacijski oporavak, produljuju vrijeme hospitalizacije, povećavaju troškove liječenja, a prema pojedinim studijama čak jedna četvrtina starijih bolesnika umire unutar 6 mjeseci nakon razvoja delirija (4,5).

U mnogim ovim studijama ne razmatraju se posebno kognitivni poremećaji već se oni analiziraju zajedno s postoperacijskim delirijemom, iako postoje razlike kako u kliničkoj slici tako i u vremenu kada se javlja nakon kirurškog zahvata. Postoperacijska kognitivna disfunkcija (POCD) se najčešće opisuje nakon kardijalnih operacija s visokom učestalošću (53% kod otpusta iz bolnice te 24% nakon šest mjeseci!) (6). U mnogim slučajevima postoji korelacija između POCD i delirija. Delirij je stanje konfuzije koje nastupa akutno postoperacijski, a očituje se dezorijentacijom, poremećajima pozornosti, percepcije, intelektualnom disfunkcijom, poremećajima mišljenja, poremećajima svijesti te halucinacijama. Može se pojaviti u hiperaktivnoj formi s izraženom agitacijom i nemirom (češće u bolesnika srednje životne dobi), ali može se pojaviti i u hipoaktivnom obliku s izraženom letargijom (češće u bolesnika starije životne dobi). Ovaj oblik poremećaja svijesti naziva se i "interval delirium", jer se postoperacijski javlja između drugog i sedmog postoperacijskog dana.

U diferencijalnoj dijagnozi posebno se mora ramišljati o sindromu alkoholne apstinencije (delirium tremens), masnoj emboliji, demenciji, depresiji i raznim oblicima psihoza. Klinička slika tih simptoma je često jako slična postoperacijskom deliriju, ali su uzroci poremećaja različiti. U diferencijalnoj dijagnozi pomažu brojni testovi: *Confusion Rating Scale*, *Mini Mental Scale Examination*, *Clock Drawing Test*, *The Delirium Symptom Interview*, *The Confusion Assessment Method*, *Delirium Scale* i drugi (7).

Postoji više faktora rizika koji pogoduju razvoju postoperacijskog delirija, a mogu se podijeliti u osobitosti bolesnika i osobitosti kirurškog zahvata. Faktori koji se odnose na bolesnike obuhvaćaju stariju životnu dob, prisutne znakove demencije, funkcionalne poremećaje, nikotinizam, komorbiditet, patološke vrijednosti elektrolita (K, Na), glukoze i albumina (<4.9 g/dl) te psihopatološke simptome (npr. depresija). Od svih tih faktora najjača korelacija postoperacijskog delirija je s prijeoperacijskom demencijom.

Od osobitosti operacijskog zahvata najvažniji faktor koji određuje učestalost postoperacijskog delirija je veličina operacijskog stresa. Operacije s malim stupnjem operacijskog stresa kao operacije katarakte imaju učestalost delirija 4%, a vaskularne operacije imaju učestalost 36%. Kao operacijski rizici, ali koji su također povezani i s operacijskim stresom su intraoperacijsko

krvarenje, postoperacijski hematokrit <30%, respiracijski poremećaji, infekcije, hipotenzija i hipoksemija i dr.(8). Faktori rizika se međusobno zbrajaju te se prijeoperacijski ovisno o osobitostima bolesnika i operacijskog zahvata može posumnjati na razvoj postoperacijskog delirija.

U terapiji postoperacijskog delirija prvi korak je analiza i terapija drugih poremećaja koji imaju sličnu kliničku sliku, a u samoj terapiji lijek izbora su neuroleptici među kojima je najistaknutiji haloperidol. Primjenjuju se intravenski, ali je važno napomenuti da intravenski put primjene u SAD nema odobrenje FDA zbog opasnosti od ventrikularnih aritmija (28 slučajeva produženja QT intervala i "torsade de pointes"). Doza ovisi o kliničkoj slici te se primjenjuje 2-2,5 mg IV kod blažih agitacija do 7,5-10 mg kod teških oblika (u starijih su doze manje, obično 1/3 doze). Doza se može ponavljati, a primjenjivale su se i izrazito visoke doze (opisani su slučajevi primjene 1000 mg/dan). Važno je napomenuti da je obavezan ECG monitoring pri primjeni. Primjenjuju se također intravenski droperidol (može uzrokovati hipotenziju i respiratornu depresiju!), chlorpromazine i perphenazine (fenotijazini koji mogu uzrokovati hipotenziju i smanjenje udarnog volumena). Primjenjuje se i benzodiazepini kao lorazepam 1-2 mg IV koji se primjenjuje uz haloperidol (povoljna kombinacija jer lorazepam reducira ekstrapiramidne učinke haloperidola). U najtežim slučajevima kod bolesnika koji su na mehaničkoj ventilaciji primjenjuje se i fentanil ili morfij, a posebno je značajan propofol zbog sedacije i mogućnosti titracije doze (9,10).

PERIOPERACIJSKA ANALGEZIJA, VRSTA ANESTEZIJE I UČESTALOST POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

U mnogim se slučajevima postoperacijski delirij može spriječiti, ali pristup mora biti višestruk, jer nema specifičnog lijeka koji štiti bolesnike. Optimalno perioperacijsko liječenje koje će povoljno djelovati na funkciju neurona te spriječiti njihov poremećaj je najvažnije za sprječavanje nastanka delirija.

U mnogim slučajevima se postoperacijski delirij povezuje s anesteziološkim postupcima, kako intraoperacijski tako i u postoperacijskoj skrbi, osobito s postupcima analgezije. Proučavalo se utjecaj pojedinih anestetika, lijekova za premedikaciju i postoperacijsku analgeziju te se nastojalo pronaći korelaciju s postoperacijskim delirijem. Tako je utvrđeno da midazolam i propofol povećavaju učestalost delirija, delirij je češći kod upotrebe fentanila u usporedbi s remifentanilom (11). Učestalost delirija je smanjena kada se ketamin

primjenjuje kod indukcije u anesteziju, a rjeđi je i kod primjena klonidina (11). Istražuje se i mogući utjecaj inhalacijskih anestetika na delirij, te se smatra da je manja učestalost uz primjenu desflurana i sevoflurana u usporedbi s izofluranom zbog bržeg izlučivanja i kraćeg postoperacijskog buđenja (12). Patofiziološki mehanizmi utjecaja anestetika i analgetika na delirij nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se prema tim zapažanjima može očekivati da će učestalost delirija biti manja kada se ti lijekovi manje primjenjuju, a to je kod korištenja metoda regionalne anestezije i analgezije.

Liječenje perioperacijske boli je od posebne važnosti, ali je pri analgeziji važno misliti i na negativne učinke analgetika: opijati mogu pogodovati razvoju delirija zbog povećanja razine dopamina i smanjenja razine acetilkolina. Problem analgezije i razvoja delirija istražen je 1998. godine kada se proučavalo učestalost delirija nakon frakture kuka, te je dokazano da intenzivna postoperacijska bol povećava učestalost delirija (*risk ratio* 9; *confidence interval* 1,8-45,2). Delirij je češći kod bolesnika koji su primili dozu analgetika ekvivalentnu <10 mg morfija od bolesnika koji su primili veće doze analgetika. Bolesnici koji su primali meperidin imaju veći rizik razvoja delirija vjerojatno zbog antikolinergičkih učinaka meridina (13). U drugim je studijama dokazano da je učestalost delirija veća kod većeg intenziteta postoperacijske boli bez obzira na količinu analgetika (14). U dosadašnjim studijama nije razjašnjeno koja je metoda analgezije optimalna za bolesnike. Mogući pozitivan učinak primjene metoda kontinuirane analgezije potvrđen je u nekim studijama gdje je uočena manja učestalost delirija uz primjenu opioida putem PCA pumpe u usporedbi s intramuskularnom primjenom analgetika (15), dok nije dokazano da primjena epiduralne analgezije smanjuje učestalost delirija u usporedbi s intravenskom primjenom opioida (16). Dokazano je da je morfij uz benzodiazepine i antikolinergike najčešći uzročnik delirija, te analgezija metodama regionalnih tehnika omogućuje manju upotrebu tih lijekova (17). Provedene studije su samo djelomično potvrdile takve zaključke, ali problem dosada provedenih studija je da su uzorci bolesnika maleni (50-100), a u mnogim studijama delirij se nije posebno proučavao nego je samo registriran kao prolazna komplikacija.

Studije koje su proučavale tip anestezije i učestalost postoperacijskog delirija nisu brojne. U studiji o utjecaju analgetika na delirij nije utvrđena korelacija pojave delirija s vrstom anestezije. (12). Također u analizi studija o povezanosti postoperacijske kognitivne disfunkcije i vrste anestezije nije utvrđena korelacija (18).

U nekim studijama je čak uočena veća učestalost delirija nakon spinalne anestezije, ali razlika nije bila statistički značajna. Važno je da je utvrđeno da je pad sisto-

ličkog krvnog tlaka < 80 mm Hg koji je bio češći kod spinalne anestezije povezan s postoperacijskim delirijem (čak 90% bolesnika s intraoperacijskim padom sistoličkog tlaka razvilo je simptome postoperacijskog delirija!)(19).

U drugim studijama utvrđena je veća učestalost delirija nakon opće anestezije, ali razlika nije bila statistički značajna, a broj bolesnika u studijama bio je malen (20).

Analizirana je učestalost delirija u bolesnika koji su operirani nakon prijeloma kuka u regionalnoj (spinalnoj anesteziji) uz duboku ili plitku sedaciju (propofol u trajnoj infuziji) (21). Delirij se razvio kod 40% bolesnika s dubokom sedacijom (BIS 49,9±13,5) te kod samo 19% bolesnika s plitkom sedacijom (BIS 85,7±11,3). Kod plitke sedacije bolesnici su primili veću količinu midazolama što također može biti uzrok veće učestalosti delirija sukladno ranijim studijama koje su potvrdile vezu postoperacijskog delirija i benzodiazepina (22). Mogući uzroci delirija uz dublju sedaciju su moguća manja cerebrovaskularna perfuzija, moguća toksičnost većih doza propofola ili indukcija promijenjene moždane aktivnosti zbog duboke sedacije (slična situacija je i kod opće anestezije). U preglednom članku o dosada objavljenim studijama utvrđeno je da je učestalost postoperacijske kognitivne disfunkcije i delirija veća kod bolesnika operiranih u općoj anesteziji, ali razlika nije statistički značajna (23).

Neurobiološki mehanizmi nastanka delirija nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da je talamus mjesto senzornog *input*-a. Talamus ima važnu ulogu kod opće anestezije, te npr. inhalacijski anestetici mijenjaju njegovu funkciju putem inhibicijskih sinapsi. Sličan učinak ima i primjena propofola. Sukladno tim razmatranjima može se očekivati manja učestalost delirija uz regionalnu anesteziju kada nema učinka općih anestetika, ali za konačne zaključke potrebne su prospektivne randomizirane studije s velikim brojem bolesnika (24). Također je važno ponoviti da se manja učestalost delirija uz metode regionalne anestezije i analgezije može očekivati samo ako perioperacijski nema značajnih komplikacija koje pogoduju razvoju delirija, a posebno je važno spriječiti hipotenziju za koju je dokazano da je kod regionalne anestezije najvažniji faktor koji uzrokuje postoperacijski delirij (19).

ZAKLJUČAK

Učestalost postoperacijskog delirija ovisi o osobitostima bolesnika i samog kirurškog zahvata. Dobra perioperacijska skrb je važna za njegovo sprječavanje, a optimalna metoda anestezije i analgezije za bolesnika

kod kojih postoji opasnost od razvoja postoperacijskog delirija nije utvrđena. Povezanost perioperacijskih zbivanja i pojave delirija i dalje zahtijeva intenzivno proučavanje koje se temelji na poznavanju svih patofizioloških procesa operacije, anestezije i postoperacijskog liječenja.

Prijašnje studije su dokazale da je mogući uzrok delirija snižena koncentracija acetilkolina te povećana koncentracija dopamina. Također je važno da citokini djeluju na te koncentracije, te mogu imati utjecaja na pojavu delirija. Studije koje analiziraju ove moguće mehanizme razvoja delirija nisu provedene pa će tek usporedba svih tih parametara kod opće i regionalne anestezije i učestalost delirija pridonijeti boljem razumijevanju utjecaja vrste anestezije na tu komplikaciju.

Studije o postoperacijskoj analgeziji i deliriju također nisu brojne, te su većinom promatrane male skupine bolesnika. Prema dosadašnjim saznanjima meperidin je jedini lijek za koji postoji jasna preporuka da se ne primjenjuje kod rizičnih bolesnika, ali i ta problematika zahtijeva nove prospektivne randomizirane studije prije donošenja definitivnih zaključaka o optimalnoj metodi analgezije (25).

L I T E R A T U R A

1. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl 1): i41-i46.
2. Wise MG, Hilty DM. *Delirium (confusion states)*. U: *Psychiatry in the medically ill*. Washington, DC: American Psychiatry Publishing, inc. 2002, 257-72.
3. Van der Mast, Roest FJ. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J Psychom Res* 1996; 41: 13-30.
4. Ely DW. Delirium in the intensive care unit. *Semin Resp Crit Care Med* 2001; 22: 115-26.
5. McCusker J, Cole M. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457-63.
6. Rudolph JL, Marcantonio ER. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesia* 2008; 63: 941-7.
7. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
8. Marcantonio ER, Goldman L. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 271: 134-9.
9. Cook IA. Guidelines for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (May suppl).
10. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium. *Palliat Support Care* 2005; 3: 227-37.
11. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postoperative period. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 670-75.
12. Bilotta F. Early postoperative dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial – the PINOCCHIO trial. *Trials* 2011; 12: 170.
13. Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults. *J Pain Symptom Manag* 1994; 9: 19-27.
14. Morrison RS. Relationship between pain and opioids analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Geront Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
15. Williams Russo P. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 759-67.
16. Egbert AM, Parks LH, Short LM. Randomized trial of postoperative patients controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 150: 1897-903.
17. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334: 342-6.
18. Wu CL, Hsu W. Postoperative cognitive function as outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-68.
19. Edelstein DM. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 422: 195-200.
20. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 525-30.
21. Sieber F, Zakriya K, Gottschalk A. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 18-26.
22. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
23. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64: 471-5.
24. Mason SE. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium: a systemic review. *J Alzheimers Dis* 2010; 22 Suppl 3: 67-79.
25. Fong HK, Sands L, Leung J. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systemic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66.

S U M M A R Y

POSTOPERATIVE DELIRIUM AFTER REGIONAL ANESTHESIA

B. TRIPKOVIĆ

*Division of Anesthesiology, Orthopedic Surgery Department, Zagreb University Hospital Center,
Zagreb, Croatia*

Postoperative delirium or acute confusional state is common after major surgery. The objective of this article is to provide an overview of the current knowledge of the risk factors and the importance of anesthetic technique in postoperative delirium. The risk factors for postoperative delirium include patient characteristics such as advanced age, poor preoperative functional state, depression, and abnormal serum levels of sodium, potassium, glucose and albumin. The type of surgery is also important, so delirium is common after high operative stress procedures. Perioperative risk factors also include blood loss, postoperative hematocrit, hypotension and hypoxemia, pain and polypharmacy. Anesthetic technique is a potentially modifiable risk factor. Although administration of many drugs can be avoided or limited with regional anesthetic techniques and reduction in the prevalence of postoperative delirium has been analyzed in many studies, the results are inconsistent. Literature data were analyzed to determine whether type of anesthesia determines the incidence of postoperative delirium. According to PubMed, there are several studies comparing postoperative delirium after regional or general anesthesia. Many of these studies showed a trend toward increased postoperative delirium with general anesthesia, but the difference was not significant. On interpreting these results, it should be taken in consideration that many of these studies were retrospective and nonrandomized with a small number of participants, so further large, multicenter, randomized trials are needed to make any firm conclusion on the influence of anesthetic technique on postoperative delirium. Although the pathophysiology of delirium is not fully understood, it appears that multiple metabolic and neurochemical insults disrupt neuronal functioning in susceptible patients. Prevention and optimal treatment consist of minimizing or correcting these metabolic and other insults. Early detection of coexisting postoperative medical problems, pain, infections, or other complications is crucial. Regional anesthetic techniques have many potential advantages such as reduced stress response and good postoperative analgesia, but further investigations are needed to confirm these observations.

Key words: postoperative delirium, regional anesthesia, complications

PARANEOPLASTIČKI LIMBIČKI ENCEFALITIS

VIŠNJA NESEK ADAM, DAMJAN MARIN, HRVOJE BUDINČEVIĆ¹, VIVIANA MRŠIĆ,
TANJA GORANOVIĆ i DINKO TONKOVIĆ

*Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ¹Klinika za neurologiju,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Paraneoplastički limbički encefalitis (PLE) je stanje karakterizirano oštećenjem ili disfunkcijom središnjeg živčanog sustava bez znakova izravne zahvaćenosti živčanog sustava tumorskim stanicama. Budući da se klinički očituje čitavim nizom neuropsihijatrijskih simptoma koji najčešće prethode pojavi maligne bolesti ponekad je vrlo teško postaviti dijagnozu, a zbog oponašanja psihijatrijske bolesti postoji mogućnost da se maligna bolest i previdi. Iako se radi o relativno rijetkom neurološkom poremećaju, upravo zbog povezanosti s malignom bolešću i teškoći u postavljanju dijagnoze u ovom ćemo članku dati kratki pregled literature i sažeti sadašnja znanja o paraneoplastičkom limbičkom encefalitisu.

Ključne riječi: encefalitis, paraneoplastični sindrom

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.
Žerjavićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 0913712136; e-pošta:visnja.nesek@hotmail.com

UVOD

Limbički encefalitis (LE) je oblik encefalitisa u kojem je primarno zahvaćen limbički sustav. Limbički sustav sastoji se od hipokampusa, hipotalamusa, talamusa, amigdale, forniksa te drugih struktura povezanih s moždanim stablom. Te su strukture parne, i jednostrano oštećenje ne dovodi do pojave kliničke simptomatologije. Međutim, u slučajevima generaliziranog upalnog procesa ovog područja dolazi do pojave simptoma subakutnog tijeka karakteriziranog amnezijom, kognitivnom disfunkcijom te epileptogenom aktivnošću temporalnih režnjeva. Etiološki, najznačajnija stanja povezana s limbičkim encefalitisom (LE) su infekcije i neoplazme. Prvi je prvi put opisan 1960. god. (1) ali povezanost LE s neoplastičkim procesom uočena je tek 1968. god. (2). Iako se paraneoplastički sindromi razvijaju u gotovo 50% bolesnika s neoplazmom limbički encefalitis je smatran rijetkom manifestacijom maligne bolesti sve do napretka dijagnostičkih tehnika 1990-ih godina.

Paraneoplastički limbički encefalitis podrazumijeva upalno zbivanje u limbičkom sustavu uz prisustvo neoplazme. Međutim, upalno zbivanje često je prisutno i u drugim dijelovima SŽS-a udaljenim od limbičkog sustava, uglavnom u moždanom stablu (3,4), što se

klinički može očitovati pojavom simptoma koji se ne mogu pripisati limbičkom sustavu. Za postavljanje dijagnoze potrebna je neuropatološka potvrda (biopsija ili obdukcija) ili da su zadovoljena 4 kriterija (5):

1. pojava neuroloških simptoma subakutnog tijeka kao što su kratkoročni gubitak pamćenja, generalizirani ili parcijalni epileptički napadi te pojava psihijatrijskih simptoma koji upućuju na zahvaćenost limbičkog sustava (depresija, strah, razdražljivost, poremećaji sna, halucinacije ili paranoja);
2. vrijeme <4 godine između početka neuroloških simptoma i dijagnoze maligne bolesti;
3. isključenje komplikacija vezanih uz malignitet koji mogu izazvati simptome limbičke disfunkcije (moždane presadnice, infekcija, metabolički ili nutrijanski deficit, cerebrovaskularni poremećaji ili popratni učinci terapije);
4. upalne promjene cerebrospinalnog likvora (srednja do umjerena pleocitoza s manje od 100 stanica, umjereno povišena razina proteina, >150 g/L, s visokom razinom imunoglobulina G, prisutnost oligoklonalnih traka imunoglobulina IgG, ali bez malignih stanica; unilateralne ili bilateralne promjene u području temporalnog režnja na magnetskoj rezonanci kao što je hiperintenzitet signala u T2 ili FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) mjer-

noj slici ili atrofija temporalno-limbičkih struktura na T1 mjernoj slici; na EEG pojava usporene ili epileptiformne aktivnosti u jednom ili oba temporalna režnja.

Spomenuti kriteriji su nedavno prilagođeni i objavljeni 2004. god. (6) nakon što je Europsko udruženje neurologa osnovalo "Paraneoplastic Neurologic Syndrome Euronetwork" te uključuju:

1. subakutni početak, konvulzije, kratkoročni gubitak pamćenja, konfuziju i pojavu psihijatrijskih simptoma;
2. neuropatološku ili radiološku potvrdu (MR; PET) zahvaćenosti limbičkog sustava;
3. isključenje drugih potencijalnih uzroka disfunkcije limbičkog sustava;
4. pojavu neoplazme unutar 5 god. od početka neuroloških simptoma ili razvoja klasičnih simptoma limbičke disfunkcije vezanog uz prisustvo paraneoplastičkih antitijela (Hu, Ri, Ma2).

Važno je naglasiti da neki bolesnici ponekad imaju klasičnu kliničku sliku PLE, a da pri tome nemaju promjene na MR, dok neki imaju jasno izražene promjene, klinička slika je atipična, što značajno smanjuje učinkovitost spomenutih kriterija (7).

PATOFIZIOLOGIJA

Iako uzrok nastanka PLE nije još uvijek u potpunosti razjašnjen, smatra se da se radi o autoimunoj reakciji koja uključuje reakciju protutijela na antigene koji se pojavljuju na neuronima kao i na pojedinim tumorskim stanicama. Predložen uzročni mehanizam je ili križna reakcija protutijela s tumorskim ili neuralnim stanicama ili oštećenje nastalo odlaganjem cirkulirajućeg imunokompleksa, ali činjenica da neki bolesnici s kliničkom slikom bolesti nemaju serumski protutijela kao i da su neki bolesnici s mjerljivom razinom protutijela asimptomatski otežava dokazivanje bilo koje od tih teorija (8). Međutim, istraživanja pokazuju da 50-60% bolesnika s PLE imaju u serumu prisutna antineuralna protutijela (5,8).

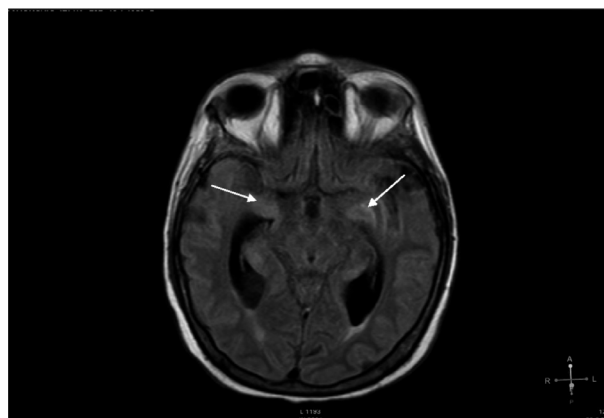
Danas se smatra da postoje dvije skupine protutijela podijeljenih ovisno o antigenima na koja djeluju. Prvu skupinu uključuju protutijela koja reagiraju s intracelularnim neuralnim antigenima (anti-Hu, anti-Ma2, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2 anti-CRMP5 i anti-amfifizin), dok drugu skupinu čine protutijela koja reagiraju s membranskim antigenima na neuralnim stanicama (protutijela na voltažne kanale kalija i receptore

NMDA). Anti-Hu protutijela najčešće se nalaze u bolesnika s neoplazmom pluća. Bolesnici koji imaju pozitivna anti-Hu protutijela klinički se očituju čitavim nizom neuroloških simptoma koji upućuju na zahvaćenost svih dijelova središnjeg živčanog sustava (cerebralni korteks, mali mozak, moždano stablo, moždinu, autonomne ganglije i periferne živce). Ti bolesnici najčešće imaju simptome poremećenog pamćenja, konfuznosti, psihoze i pojavu konvulzija. Smatra se da 50% bolesnika s mikrocelularnim karcinomom i PLE imaju pozitivna anti-Hu protutijela te da njihova prisutnost ujedno znači i lošiju prognozu (9).

Anti-Ma2 (anti-Ta) protutijela javljaju se povezano s neoplazmom testisa, ali u tim su slučajevima povezana s boljom prognozom, vjerojatno zbog mogućnosti potpunog odstranjenja neoplastičkog procesa (10). U slučaju pojave PLE kod mlađih muškaraca preporuča se obavezno usmjeriti dijagnostiku na otkrivanje neoplazme testisa. Prisutnost anti-Ma2 protutijela i PLE gotovo sa sigurnošću upućuje na postojanje karcinoma, čak i u slučaju nedostatka kliničke simptomatologije, te se prema nekim autorima preporuča orhidektomija i prije nego što se postavi konačna dijagnoza malignoma testisa (10,11).

Protutijela anti-CV2/CRMP5, anti-VGKC, anti-Yo, ANNA-3 i neuropil su također povezana s PLE.

Uz serološke testove, kao što smo već naglasili, dijagnostički je značajan nalaz MR koji može ukazati na promjene u temporalnim režnjevima (sl. 1) kao i druge strukture limbičkog sustava te tako može pomoći u postavljanju dijagnoze i u slučajevima kada u serumu nisu nađena protutijela. Abnormalnosti EEG-a u obliku usporene ili epileptiformne aktivnosti u jednom ili oba temporalna režnja prisutne su u 50-60% bolesnika s PLE (5,9).



Sl. 1. Na MR mozga obostrano u hipokampalnim regijama u T2 mjernoj slici i FLAIR sekvencama vidi se viši intenzitet signala

Klinički, bolest se očituje kratkotrajnim gubitkom pamćenja, epileptičkim napadima, akutnim smetenim stanjem, afektivnim promjenama, halucinacijama, dez-inhibicijom/promjenama osobnosti, hipertermijom, debljanjem, kognitivnom disfunkcijom, cerebelarnom simptomatologijom te drugim simptomima zahvaćanja središnjeg živčanog sustava. Ti su simptomi sub-akutnog tijeka te se razvijaju tijekom nekoliko dana do mjeseci. Bitno je napomenuti da se u 60% bolesnika PLE javlja kao prva manifestacija maligne bolesti s medijanom 3,5 mjeseca prije postavljanja onkološke dijagnoze (5) te je u bolesnika s tom dijagnozom potrebno poduzeti daljnje dijagnostičke pretrage usmjerene otkrivanju neoplastičkog procesa.

Neoplazme koje su najčešće povezane s paraneoplastičkim limbičkim encefalitisom su mikrocelularni karcinom pluća (50%), tumori testisa (20%), karcinom dojke (8%), Hodgkinova bolest (4%), nezreli teratom (4%) i timom (2%) (5). Međutim, u 4% slučajeva nije nađeno primarno tumorsko sjelo unatoč prisustvu paraneoplastičkih protutijela, dok se u 8% slučajeva stanje javilo vezano uz tumore drugih sijela. Opisan je slučaj PLE vezanog uz kolorektalni karcinom (12), a jedan sličan slučaj nedavno je zabilježen i u našoj ustanovi.

Terapijske mogućnosti kod PLE usmjerene su na rano otkrivanje i liječenje uzročne neoplazme te na imunosupresijsku terapiju. Uzročno liječenje neoplazme sastoji se od kirurškog liječenja i/ili provođenja kemo- i radioterapije, te hormonalnog liječenja s ciljem odstranjenja antigena i posljedičnog smanjenog stvaranja protutijela. Drugi pristup liječenju sastoji se od imunosupresije steroidima, imunoglobulinima, ciklofosfamidima ili primjene plazmafereze. Literaturni podaci ukazuju da imunosupresijska terapija ima slabiji učinak na poboljšanje PLE od uzročnog liječenja neoplazme. U anti-Hu pozitivnih bolesnika poboljšanje je nastupilo u 37% slučajeva nakon kirurškog liječenja neoplazme u odnosu na 20,6% bolesnika koji su liječeni samo imunosupresijom (13). Međutim, kombinacijom spomenutih terapijskih pristupa postiže se bolji učinak i značajno se smanjuje mortalitet i morbiditet bolesnika (8). Učinkovitost liječenja tumora nezavisni je pokazatelj poboljšanja simptoma PLE (14). Međutim, budući da se danas smatra da je glavni uzrok nastanka PLE autoimuna reakcija te zbog povoljnog omjera rizika i moguće učinkovitosti neki autori preporučuju da se u trenutku postavljanja sumnje na PLE i nakon isključenja drugih mogućih uzroka encefalitisa odmah započne empirijska imunoterapija (steroidi, plazmafereza) (5,15).

Potrebna je i simptomatska terapija manifestacije bolesti (npr. antiepileptici, sedativi).

Prognoza PLE je loša, te je i uz liječenje medijan vremena preživljenja nakon dijagnoze 11,8 mjeseci, a trogodišnje preživljenje 20% (13). Smatra se općenito da bolesnici s pozitivnim protutijelima imaju lošiju prognozu od bolesnika u kojih nisu dokazana protutijela. Istraživanje koju su proveli Gultekin i sur. (5) ukazuje da je kod 64% bolesnika s PLE koji nisu imali pozitivna protutijela došlo do značajnog poboljšanja neurološke simptomatologije u odnosu na 38% bolesnika s anti-Hu protutijelima i 30% s anti Ma2. Ako se promatraju skupine protutijela smatra se da bolju prognozu imaju bolesnici s protutijelima na membranske antigene u odnosu na bolesnike s protutijelima na intraneuralne antigene (16).

ZAKLJUČAK

Paraneoplastički limbički encefalitis je rijedak sindrom, koji zbog različitosti u kliničkoj simptomatologiji i vrlo zahtjevnoj dijagnostici vjerojatno često ostaje nedijagnosticiran. Međutim, na vrijeme prepoznat, može imati značajnu ulogu u ranom postavljanju dijagnoze do tada neotkrivenog neoplastičkog procesa, a time utjecati i na smanjenje morbiditeta i mortaliteta spomenutih bolesnika. Terapijske mogućnosti u ovom su trenutku vrlo ograničene, pa iako su opisani slučajevi s povoljnim ishodom liječenja, prognoza ovog stanja je još uglavnom loša.

LITERATURA

1. Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 356-68.
2. Corsellis JA, Goldberg JG, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481-96.
3. White D, Beringer T. Paraneoplastic limbic encephalitis in an elderly patient with small cell lung carcinoma. *Ulster Med J* 2010; 79: 22-4.
4. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinicopathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 1084-8.
5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123, 1481-94.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC i sur. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
7. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-71.

8. Munshi SK, Thanvi B, Chin SK, Hubbard I, Fletcher A, Vallance TR. Paraneoplastic limbic encephalitis-case report and review of literature. *Age Ageing* 2005; 34: 190-3.
9. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small-cell lung cancer: clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-8.
10. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A i sur. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007; 68: 900-5.
11. Tan PL, Anslow P. Occult testicular cancer presenting as paraneoplastic limbic encephalitis. *Clin Radiol Extra* 2004; 59: 109-12.
12. Tsukamoto T, Mochizuki R, Mochizuki H i sur. Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 713-6.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R i sur. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
14. Voutsas V, Mylonaki E, Gymnopoulos K i sur. Paraneoplastic limbic encephalitis as a cause of new onset of seizures in a patient with non-small cell lung carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 1: 2: 270.
15. Xia Z, Mehta BP, Ropper AH, Kesari S. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as a neurological emergency: a case report *J Med Case Reports* 2010; 24; 4-95.
16. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381-5.

SUMMARY

PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS

V. NESEK ADAM, M. DAMJAN, H. BUDINČEVIĆ¹, V. MRŠIĆ, T. GORANOVIĆ and D. TONKOVIĆ

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, and ¹University Department of Neurology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is a condition characterized by nervous system damage or dysfunction without indication that the nervous system is directly affected by tumor cells. Since it is clinically presented with an array of neuropsychiatric symptoms that usually precede the occurrence of malignant disease, and because of mimicking a psychiatric disease, it can sometimes make the diagnosis difficult and can be overlooked. Typical presentations consist of progressive confusion and deficits in short-term memory, which worsen over days to weeks. The current hypothesis on the pathogenesis of PLE implicates an autoimmune process involving antigens shared by tumor cells and neuronal cells in limbic structures. It has been considered that the autoantibodies cross-react with antigens on normal cells such as the neurons, resulting in cytotoxicity, or they can form complexes with a circulating antigen to induce organ damage through immune complex deposition. The treatment of PLE involves underlying cancer removal by surgery, chemotherapy, radiotherapy or hormonal treatment, and immunosuppressive therapy. Unfortunately, this therapy combination is still generally unsatisfactory. Although PLE is a relatively rare neurologic disorder, because of its association with malignancies and difficulty in diagnosing, this article gives a brief review of the literature and summarizes current knowledge of this syndrome.

Key words: encephalitis, paraneoplastic syndrome

BODOVNE LJESTVICE ZA PROCJENU DELIRIJA

TATJANA GORANOVIĆ, VIŠNJA NESEK ADAM, DINKO TONKOVIĆ,
MIRAN MARTINAC¹ i KATA ŠAKIĆ

*Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ¹Klinika za kirurgiju,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Delirij je značajni psihijatrijski poremećaj u jedinicama intenzivnog liječenja koji negativno utječe na morbiditet i mortalitet bolesnika. Subjektivna klinička procjena bolesnika od strane nepsihijatrijskog zdravstvenog osoblja u jedinicama intenzivnog liječenja nije dostatna za otkrivanje i mjerenje delirija pa su stoga razvijene različite bodovne ljestvice. U ovom radu su prikazane karakteristike najčešće korištenih bodovnih ljestvice u jedinicama intenzivnog liječenja za procjenu delirija: Metoda procjene konfuzije za jedinicu intenzivnog liječenja (engl. *Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit*, CAM-ICU), Nadzorna lista za probiranje delirija u intenzivnoj jedinici (engl. *Intensive Care Delirium Screening Checklist*, ICDSC), Sestrinska ljestvica za probiranje delirija (engl. *Nursing Delirium Screening Scale Nu-DESC*) i Ljestvica za otkrivanje delirija (engl. *Delirium Detecting Scale*, DDS). Rutinska implementacija objektivnih bodovnih ljestvica nije saživjela. Dokazi govore da objektivizacija procjene delirija pridonosi ranom otkrivanju delirija u jedinicama intenzivnog liječenja i započinjanju adekvatnog liječenja. Stoga je preporučljivo uložiti dodatni edukacijski napor kako bi objektivne bodovne ljestvice za procjenu delirija poput CAM-ICU ušle u rutinsku uporabu u jedinicama intenzivnog liječenja.

Ključne riječi: delirij, procjena, bodovne ljestvice

Adresa za dopisivanje: Tatjana Goranović, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 00385-91-37 12 288; e-pošta: tanjagoranovic@hotmail.com

UVOD

Delirij je često psihijatrijsko stanje u jedinicama intenzivnog liječenja s prevalencijom od 16% do 89% (1). Za razliku od prošlosti kada se delirij smatrao benignom jatrogenom posljedicom prijma u jedinicu intenzivnog liječenja, danas se delirij smatra značajnim poremećajem koji negativno utječe na morbiditet i mortaliteta bolesnika (2,3). Bolesnici s delirijem imaju više SAPS (akronim engl. naziva "*Simplified Acute Physiology Score*") i TISS (akronim od naziva "*Therapeutic Intervention Scoring System*") bodove u trenutku prijma u jedinicu intenzivnog liječenja, primaju više opioida i benzodiazepina, imaju dulji boravak u jedinici intenzivnog liječenja i bolnici te manju stopu preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali delirij (4), a oni koji su preživjeli imaju značajne kognitivne smetnje nakon otpusta iz bolnice (5). Zbog produženog trajanja mehaničke ventilacije u jedinicama intenzivnog liječenja i trajanja hospitalizacije, delirij ima implikaci-

je na povećanje bolničkih troškova (6). Kako bi se navedene komplikacije smanjile, važno je otkriti delirij što ranije i započeti adekvatno liječenje.

Subjektivna klinička procjena delirija od strane zdravstvenog osoblja u jedinici intenzivnog liječenja, koje nije primarno psihijatrijski educirano, često nije dostatna pa su razvijeni različiti mjerni instrumenti, tj. bodovne ljestvice za objektivizaciju delirija. Premda različite, bodovne ljestvice postoje već duži niz godina, ali njihova rutinska primjena je još uvijek sporadična, jer u velikoj mjeri ovisi o dobroj edukaciji osoblja (7-9). Ipak, postoji sve više dokaza koji ukazuju u prilog rutinskoj primjeni tih objektivnih mjernih instrumenata u dnevnom kliničkom radu.

Smatra se da upotreba bodovnih ljestvica može bitno pomoći nepsihijatrijskom zdravstvenom osoblju u otkrivanju i mjerenju delirija (10). Subjektivna klinička procjena bilo liječnika intenzivista, bilo medicinskih

sestara u jedinicama intenzivnog liječenja dokazano podcjenjuje prevalenciju delirija neovisno o motoričkom podtipu delirija, aktivnom ili hipoaktivnom (11). Nadalje, dokazano je da se upotrebom objektivnih kriterija za razliku od subjektivne kliničke procjene postiže točnija i preciznija dijagnoza delirija (4). Naime, subjektivna procjena osim što podcjenjuje delirij poglavito u naizgled mirnih bolesnika, tj. ne razlučuje hipoaktivni tip delirija, također može dovesti do precjenjivanja u agitiranih, nesuradljivih bolesnika u kojih razlog agitacije može biti druge prirode poput frustracije ili bolne senzacije. Precjenjivanje se, u usporedbi s podcjenjivanjem dijagnoze delirija, događa u manjoj mjeri, ali je s aspekta sigurnosti bolesnika također vrlo značajno, jer usmjerava na pogrešne terapijske postupke poput nepotrebnog davanja antipsihotika s nizom mogućih nuspojava, poput produženja QT intervala i ekstrapiramidnim simptomima i znakovima (4).

Bodovne ljestvice za mjerenje delirija razlikuju se u ciljevima (dijagnoza ili određivanje težine simptoma), tipu podataka na kojima se temelje (opservacija, intervju ili testiranje bolesnika), zahtjevima za ispitivača, broju kriterija i vremenu koje je potrebno za izvođenje. Većina se bodovnih ljestvica temelji na kriterijima Dijagnostičkog statističkog priručnika mentalnih poremećaja (engl. akronim DSM od *Diagnostic Statistical Manual*) koje je izdalo Američko psihijatrijsko društvo i mjere znakove i simptome koji su opisani ovim kriterijima (12). Tablica 1. prikazuje kriterije delirija Dijagnostičkog statističkog priručnika prema zadnjoj reviziji teksta 4. izdanja iz 2000. godine (DSM-IV-TR) (13).

Tablica 1.

Kriteriji delirija prema zadnjoj reviziji teksta 4. izdanja iz 2000. godine Dijagnostičkog statističkog priručnika (*Diagnostic Statistic Manual, 4th edition- Text revised, DSM-IV-TR*) (13)

| | |
|---|---|
| A | Poremećaj svijesti - smanjena jasnoća svjesnosti o okolini, reducirana sposobnost fokusiranja, održavanja i usmjeravanja pažnje |
| B | Kognitivne promjene - deficit memorije, dezorijentacija, poremećaj govora - ili razvoj perceptualnog poremećaja koji se ne može u potpunosti povezati s prethodno utvrđenom demencijom ili demencijom u razvoju |
| C | Kratki vremenski okvir u kojem nastupa poremećaj - obično sati do dani - dodatno, poremećaji imaju tendenciju da fluktuiraju tijekom dana |
| D | Dokaz (anamneza, fizikalni status, laboratorijski nalazi) da - je uzrok poremećaja direktni fiziološki poremećaj zbog općeg medicinskog stanja |

Cilj ovog preglednog rada je prikazati bodovne ljestvice koje se najčešće koriste za procjenu delirija u jedinicama intenzivnog liječenja, te pretraživanjem dostupne literature u bazi podataka Medline usporediti njihove karakteristike i zaključno dati preporuku za njihovu kliničku primjenu.

OSNOVNE KARAKTERISTIKE BODOVNIH LJESTVICA ZA PROCJENU DELIRIJA

CAM-ICU

Metodu procjene konfuzije (engl. *The Confusion Assessment Method*, akronim CAM) je razvio dr. Sharon Inouye 1990. godine s namjerom da postane klinički instrument procjene delirija od strane nepsihijatrijskog zdravstvenog osoblja (14). CAM-ICU je adaptacija tog instrumenta za bolesnike u jedinicama intenzivnog liječenja na mehaničkoj ventilaciji. Delirij je definiran u terminima četiri dijagnostička obilježja i smatra se prisutnim kada je pozitivno obilježje 1 i 2 i bilo 3 ili 4. Tablica 2. prikazuje pojednostavljenu CAM-ICU bodovnu ljestvicu (15). Za kliničku primjenu uputno je koristiti detaljno razrađenu metodu prema specijalnom priručniku (16).

CAM-ICU bodovna ljestvica je validirana i pokazuje visoku pouzdanost ($\kappa = 0,79-0,96$). U usporedbi sa standardnom psihijatrijskom dijagnozom ima osjetljivost 93-100% i specifičnost 89-100% (15,17). Nakon minimalne edukacije relativno je jednostavna za korištenje, brza (traje do dvije minute) (18,19), a prevedena je na deset različitih jezika (20). Prema objavljenim rezultatima primijenjenih prevedenih i validiranih verzija CAM-ICU bodovne ljestvice, ova se ljestvica može uspješno implementirati u jedinicama intenzivnog liječenja u Švedskoj (21), Španjolskoj (22), Brazilu i Portugalu (23), Koreji (24), Njemačkoj (19) i Nizozemskoj (25). Može se adaptirati za bolesnike sa slušnim i vizualnim poteškoćama. S obzirom da se delirij može pojaviti u svakom trenutku, potrebno je praćenje za otkrivanje i/ili povlačenje simptoma u svakoj smjeni ili minimalno jednom dnevno. Preporuka je koristiti CAM-ICU bodovnu ljestvicu za sve starije bolesnike zaprimljene u jedinicu intenzivnog liječenja radi promptne dijagnoze delirija i prevencije negativnih ishoda (18).

ICDSC

ICDSC je akronim za bodovnu ljestvicu punog engleskog naziva "*Intensive Care Delirium Screening Checklist*" što bi u prijevodu značilo Nadzorna lista za probiranje delirija u intenzivnoj jedinici, Tablica 3. prikazuje kriterije za ICDSC bodovnu ljestvicu (26).

Tablica 2.

Pojednostavljena CAM-ICU bodovna ljestvica (engl. *Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit, CAM-ICU*) (15)

| Obilježje (opis) | Prisutno | Odsutno |
|--|----------|---------|
| <p>1. <i>Akutni početak ili fluktuirajući tijek</i></p> <p>A. Postoje li dokazi o akutnoj promjeni u mentalnom statusu u odnosu na bazalno stanje?</p> <p>B. Ili, je li se (abnormalno) ponašanje mijenjalo tijekom proteklih 24 sata, tj. je li dolazi ili odlazi, povećava se ili smanjuje a stupanj težine pokazuje fluktuacije na Richmondovoj ljestvici agitacije, sedacijske (RASS) ili Glasgow ljestvici kome</p> | | |
| <p>2. <i>Nepažnja</i></p> <p>Je li bolesnik ima poteškoće u fokusiranju pažnje što potvrđuje ocjenu manje od 8 točnih odgovora na bilo vizualne ili slušne dijelove ispita pozornosti (engl. <i>Attention screening examination, ASE</i>)?</p> | | |
| <p>3. <i>Neorganizirano mišljenje</i></p> <p>Postoje li dokazi za neorganizirano ili nekoherentno razmišljanje o čemu svjedoče nesuvisli ili netočni odgovori na tri ili više od sljedećih 4 postavljenih pitanja i nemogućnost provođenja naredbe?</p> <p>Pitanja</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hoće li kamen plutati na vodi? 2. Ima li ribe u moru? 3. Da li 1 funta teži više od 2 funte? 4. Mogu li koristiti čekić za ispitivanje težine noktiju? <p>Naredbe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Imate li nejasne misli? 2. Držite se za toliko prstiju. (Ispitivač drži 2 prsta ispred bolesnika) 3. Sada napraviti istu stvar s drugom rukom (bez držanja 2 prsta ispred bolesnika). <p>(Ako je bolesnik ekstubiran i odvojen od ventilatora, potrebno je utvrditi je li bolesnikovo razmišljanje dezorganizirano ili nekoherentno, što ukazuje nebitni ili razbacani sadržaj razgovora, nejasan ili nelogičan protok ideja, ili nepredvidljivo prebacivanje s predmeta na predmet)</p> | | |
| <p>4. <i>Izmijenjeno stanje svijesti</i></p> <p>Je li bolesnikova razina svijesti išta drugo nego alertna, budan, letargičan, stuporozan ili komatozan?</p> <p><i>alertan</i>: spontano potpuno svjestan okoline i uz prikladne reakcije budan: hiperalertno</p> <p><i>letargičan</i>: pospan ali se lako budi, ali nesvjesni nekih elemenata u okolišu ili ne reagira spontano s ispitivačem, kada se minimalno podraži postaje potpuno svjestan i uz prikladne reakcije</p> <p><i>stupor</i>: teško se budi, nesvjesni nekih ili svih elemenata u okoliš ili ne reagira spontano s ispitivačem, postane nepotpuno svjesni kada se snažno podraži, može biti uzbuđen samo uz snažan i ponovljeni podražaj. Čim podražaj prestaje, stuporozni se vraća u nereaktivno stanje</p> <p><i>koma</i>: ne može se probuditi, nesvjesni svih elemenata u okruženju bez spontane interakcije ili svijesti o ispitivaču, pa je intervju nemoguć čak i uz maksimalne podražaje</p> | | |

Bodovna ljestvica je slično CAD-ICU bodovnoj ljestvici validirana u više zemalja: u Švedskoj ($\kappa=0,92$) (27), u Njemačkoj (osjetljivost 89% , specifičnost 57%) (28), u Indiji ($\kappa=0,947$, osjetljivost 75% i specifičnost 74% za originalno bodovanje od 4, dok se osjetljivost povećava na 90%, ali specifičnost smanjuje kod modifikacije na 3 boda) (29).

prinose sličnosti ove bodovne ljestvice s DSM-IV (13). Nu-DESC ima dobru osjetljivost (5,7) i specifičnosti (6,8) za otkrivanje delirija (30). Tablica 4. prikazuje kriterije Nu-DESC bodovne ljestvice (30).

NU-DESC

Sestrinska ljestvica za probiranje delirija (engl. akronim Nu-DESC od punog engleskog naziva *Nursing Delirium Screening Scale*) ima sustav bodovanja koji se temelji na ljestvici za ocjenu konfuzije (engl. *Confusion Rating Scale*, akronim CRS). Međutim, dodatno psihomotorne retardacije kao pete glavne sastavnice, kao i druge podsastavnice Nu-DESC, do-

DDS

DDS je akronim engleskog naziva *Delirium Detecting Score*. Bodovna ljestvica je nastala modifikacijom CIWA sustava (engl. akronim od *Clinical Institute Withdrawal Assessment*), koji se primarno koristi za praćenje simptoma alkoholne apstinencije; stoga ima relativno nisku korelaciju s DSM-IV kriterijima. Ona se odlikuje vrlo niskom osjetljivošću (0,14) i visokom specifičnošću (0,9) za delirij (13). Tablica 5. prikazuje kriterije za DDS bodovnu ljestvicu (31).

Tablica 3.

Kriteriji za ICDSC bodovnu ljestvicu (engl. Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC) (26)

| | |
|--|--|
| <p>1. <i>Izmijenjena stanja svijesti</i> (izaberite jedan od A-F): Napomena: možda ćete morati preispitati bolesnika, ako je nedavno primio sedaciju: A. Pretjerane reakcije na normalnu stimulaciju RASS = 1 ili više (ocjena 1 bod) B. Normalna budnost RASS = 0 (ocjena 0 bodova) C. Odgovor na blage ili umjerene stimulacije RASS = -1 ili -2 (ocjena 1 bod) (Napomena: Samo ocijeniti "1" ako bolesnik nije nedavno sediran niti je nedavno primio analgetike) D. Pacijent je nedavno primio sedaciju / analgeziju i RASS = -1 ili -2? (Rezultat 0 bodova) E. Odgovara samo na intenzivne i ponovljene stimulacije (npr. glasan govor i bol), RASS = -3 ili -4 ** Zaustavi procjenu F. Nema odgovora RASS = -5 ** Zaustavi procjenu</p> | |
| <p>2. <i>Nepažnja</i> (rezultat 1 bod za svaku sljedeću abnormalnost) : A. Pacijent ne slijedi naredbe (npr. micanje prstima) B. Bolesnika je lako omesti vanjskim podražajem C. Poteškoće u pomicanju fokusa Prati li bolesnik svojim očima kada se premjestite na suprotnu stranu kreveta? D. Nisu prisutni simptomi (rezultat 0 bodova) E. Nesiguran (rezultat "?")</p> | |
| <p>3. <i>Dezorijentiranost</i> (rezultat 1 bod za svaku očitu nepravilnost): A. Značajna pogreška u mjestu i/ili osoba B. Orijentirani x 3 (rezultat 0 bodova) C. Nesiguran (rezultat "?") Zna li bolesnik da je on/ona u bolnici, a ne drugdje (npr. trgovački centar). Prepoznaje li bolesnik zdravstveno osoblje koje skrbi za njega/nju u jedinici intenzivnog liječenja.</p> | |
| <p>4. <i>Iluzije ili halucinacije</i> (ocjena 1 bod za): A. Nedvosmisleni dokaz o halucinacijama ili ponašanje zbog halucinacija (Halucinacija = percepcija nečega čega nema BEZ poticaja) B. Deluzije ili veliko umanjenje testiranja stvarnosti (Iluzija = lažno uvjerenje koje je fiksno/nepromjenjivo) C. Nema prisutnih simptoma (rezultat 0 bodova) D. Nesigurno (rezultat "?") Bilo koje halucinacije, sada ili u prošlih 24 sata? Bojite li se osoba ili stvari oko Vas? Ocijenite strah neprikladan za kliničku situaciju.</p> | |
| <p>5. <i>Psihomotorna agitacija ili retardacija</i> (ocjena 1 bod za): A. Hiperaktivnost zahtijevaju korištenje dodatnih sedativa ili ograničenja kako bi se kontrolirala potencijalna opasnosti (npr. povlačenje intravenskih katetera ili udaranje osoblja) B. Hipoaktivni ili klinički vidljivo psihomotorno usporavanje ili retardacija C. Nema prisutnih simptoma (rezultat 0 bodova) D. Nesigurno (rezultat "?") Na temelju promatranja i dokumentacije tijekom smjene primani njegovatelj. Članovi obitelji mogu biti dobar izvor sa znanjem o bazičnom stanju bolesnika.</p> | |
| <p>6. <i>Neprikladan govor ili raspoloženje</i> (ocjena 1 bod za): A. Neprikladni, neorganizirani ili nedosljedan govor B. Neprikladno raspoloženje povezano na situaciju ili događaj C. Nema prisutnih simptoma (rezultat 0 bodova) D. Nesigurno (rezultat "?") Je li bolesnik apatičan u trenutnoj kliničkoj situaciji (npr. nedostatak emocija)? Prisutne velike abnormalnosti u govoru ili raspoloženju? Je li bolesnik neprimjereno zahtjevan?</p> | |
| <p>7. <i>Poremećaj ciklusa spavanja/buđenja</i> (ocjena 1 bod za): A. Spavanje manje od 4 sata noću B. Buđenje često noću (ne uključuju budnost ako je potaknuto od medicinskog osoblja ili glasnog okoliša) C. ≥ 4 sata spavanja tijekom dana D. Nema prisutnih simptoma ((rezultat 0 bodova) E. Nesigurno (rezultat "?") Na temelju procjene primarnog njegovatelja.</p> | |
| <p>8. <i>Simptomi fluktuacija</i> (ocjena 1 bod za): Kretanje bilo prethodne stavke (tj. 1-7) u roku od 24 sata (primjerice, u jednoj smjeni na drugi) A. Da (rezultat 1 bod) B. Ne (rezultat 0 bodova) Na temelju procjene primarnog njegovatelja. Usporedite Vaše odgovore s odgovorima iz prethodne smjene.</p> | |

Tablica 4.

Kriteriji za Nu-DESC bodovnu ljestvicu (engl. Nursing Delirium Screening Scale Nu-DESC) (30)

| Simptomi | Ocjena (0-3) |
|--|--------------|
| 1. <i>Dezorijentiranost</i> Verbalne ili bihevioralne manifestacije koje nisu usmjerene na vrijeme ili krivi doživljaj osoba u okolišu. | |
| 2. <i>Neprikladno ponašanje</i> Ponašanje neprimjereno mjestu, osobi ili oboje. Primjeri uključuju povlačenje cijevi ili zavoja pokušavajući se popeti iz kreveta kada je takva aktivnost kontraindicirana itd. | |
| 3. <i>Neprikladna komunikacija</i> Komunikacija neprimjereno mjestu, osobi ili oboje. Primjeri uključuju nepovezanost, nekomunikativnost, besmisleni/ nerazumljiv govor itd. | |
| 4. <i>Iluzije i/ili halucinacije</i> Vidi ili čuje stvari koje ne postoji, narušavanja vizualnih objekata | |
| 5. <i>Psihomotorna retardacija</i> Odgođen odaziv, malo ili uopće nema spontane akcije/riječ. Na primjer, kada se bolesnik prodrma, reakcija je odgođena, bolesnik se ne može probuditi ili oboje. | |

Delirij je dijagnosticiran ako je ukupan rezultat (zbroj 1-5) ≥ 2 .
 Nema delirija ako je rezultat (zbroj 1-5) < 2 .

PARALELNA USPOREDBA BODOVNIH LJESTVICA ZA PROCJENU DELIRIJA

Opisane bodovne ljestvice imaju pojedinačno opisane dobre karakteristike u smislu pouzdanosti, osjetljivosti i specifičnosti. Međutim, kliničara u rutinskom radu zanima samo jedno: koja je bodovna ljestvica najbolja i koju treba koristiti? Nekoliko istraživanja je pokušalo odgovoriti na to pitanje na način da se paralelno uspoređivalo bodovne ljestvice za procjenu delirija.

Plaschke i sur. su tijekom 6-mjesečnog razdoblja ispitali 174 bolesnika prosječne dobi $62,4 \pm 13,0$, zaprimljena u jedinicu intenzivnog liječenja nakon elektivnog ili hitnog kirurškog zahvata i pratili CAM-ICU i ICDSC tijekom sedam dana od prijma. Zaključak je bio da su obje bodovne ljestvice dobri dijagnostički instrumenti s dobrom podudarnošću (κ 0,80, CI 95%: 0,78-0,84; $p < 0,001$) (32).

Tomasi i sur. su proveli slično istraživanje, uspoređujući također ove dvije bodovne ljestvice (CAM-ICU i ICDSC) na 383 bolesnika, ali bolesnike su pratili 28 dana. Delirij je identificiran u 26,5% bolesnika pomoću CAM-ICU i u 34,6% bolesnika pomoću ICDSC. Po-

Tablica 5.

Kriteriji za DDS bodovnu ljestvicu (engl. Delirium Detecting Scale, DDS) (31)

| Simptomi | Ocjena |
|--|--------|
| 1. <i>orijentacija</i> | |
| - orijentiran u vremenu, prostoru, prema sebi, usredotočen, sposoban | 0 |
| - sigurni o vremenu, prostoru ili oboje, nisu se u mogućnosti usredotočiti | 1 |
| - dezorijentiran u vremenu, prostoru ili oboje | 4 |
| - dezorijentiran u vremenu, prostoru, prema sebi | 7 |
| 2. <i>halucinacije</i> | |
| - nema | 0 |
| - blaga halucinacije s vremena na vrijeme | 1 |
| - uporne blage do umjerene halucinacije | 4 |
| - stalne teške halucinacije | 7 |
| 3. <i>agitacija</i> | |
| - normalna aktivnost | 0 |
| - neznatno povećana | 1 |
| - umjeren nemir | 4 |
| - teški nemir | 7 |
| 4. <i>anksioznost</i> | |
| - kada odmara nema anksioznosti | 0 |
| - nešto tjeskoban | 1 |
| - umjerena anksioznost s vremena na vrijeme | 4 |
| - akutni napad panike | 7 |
| 5. <i>paroksizmalno znojenje</i> | |
| - nema znojenja | 0 |
| - gotovo se ne može otkriti, samo dlanovi | 1 |
| - kuglice znoja na čelu | 4 |
| - jako znojenje | 7 |

Dijagnoza delirija ako je ukupno zbroj svih podsastavnica ≥ 8

dudarnost u postavljanju dijagnoze između tih dviju metoda je bila u 27,8% bolesnika, a u isključivanju delirija u 64,8% bolesnika. ICDSC je bio pozitivan u 8,6% bolesnika u kojih je CAM-ICU bio negativan. Delirij, dijagnosticiran pomoću ICDSC ili CAM-ICU, bio je povezan s produženom duljinom boravka u bolnici ($14,8 \pm 8,3$ vs $9,8 \pm 6,4$, $P < 0,001$; $15,3 \pm 8,7$ vs $10,5 \pm 7,1$, $P < 0,001$ mortalitetom u jedinici intenzivnog liječenja ($11,1\%$ vs $5,8\%$, $P < 0,001$; $12,5\%$ vs $2,5\%$, $P = 0,022$) i u bolnici ($10,7\%$ vs $5,6\%$, $P < 0,001$; $23,2\%$ vs $10,9\%$, $P = 0,047$). Bolesnici s pozitivnim ICDSC imali su sličan ishod kao bolesnici bez delirija. Stoga je zaključak autora da je CAM-ICU bolji prediktor ishoda u usporedbi s ICDSC (33).

Luetz i sur. su u svom prospektivnom istraživanju na 156 kirurških bolesnika u dobi iznad 60 godina uspoređili tri bodovne ljestvice: CAM-ICU, Nu-DESC i DDS. Procjene pomoću tih bodovnih ljestvica uspoređene su s referentnim standardom kojeg je činio ekspert za delirije koji je koristio kriterije prema DSM-IV. Od 156 bolesnika 40% je bilo delirantno prema referentnom

standardu. CAD-ICU i NU-DESC su pokazale usporedivu osjetljivost (CAM-ICU, 81%; Nu-DESC, 83%). Specifičnost CAM-ICU je bila značajno veća nego Nu-DESC (96% vs 81%, $p < ,01$). Za razliku od njih, DDS je pokazala lošu osjetljivost (30%), dok je specifičnost bila viša u usporedbi s Nu-DESC (DDS, 91%; Nu-DESC, 81%, $p < ,05$). Pouzdanost je za CAM-ICU bila gotovo savršena ($kappa = 0,89$), a dostatna za DDS i Nu-DESC ($kappa = 0,79; 0,68$). Autori su stoga zaključili da CAM-ICU pokazuje najbolju validnost za identifikaciju delirija u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Nu-DESC može biti alternativni instrument za detekciju delirija u jedinicama intenzivnog liječenja, a DDS ne bi trebalo koristiti kao instrument za otkrivanje delirija (34).

Radke i sur. su usporedili tri iste bodovne ljestvice na 155 kirurških bolesnika, ali u sobi za poslijeoperacijski oporavak. Očekivano se stoga koristila CAM, a ne CAM-ICU bodovna ljestvica; NU-DESC i DDS. Zlatni standard je također bio DSM-IV. Delirij je identificiran u 14% bolesnika prema DSM-IV kriterijima, 7% sa CAM, 3% s DDS i 24% s Nu-DESC. Osjetljivost i specifičnost je za CAD bila 0,43 i 0,98, za DDS 0,14 i 0,99, a za NU-DESC 0,95 i 0,87. Zaključak autora je da su sve bodovne ljestvice veoma specifične, ali su CAM i DDS manje osjetljive u usporedbi sa zlatnim standardom. NU-DESC je pokazao najveću osjetljivost za detekciju delirija u bolesnika u sobi za poslijeoperacijski oporavak (35). Slične je rezultate ista skupina autora dobila kada su usporedili te tri bodovne ljestvice na kirurškom odjelu (36).

ZAKLJUČAK

Premda je zanimanje za delirij zadnjih godina povećano, rutinsko objektivno probiranje bolesnika u dnevnoj praksi nije uvriježeno. Za sada najpouzdanije rezultate u istraživanjima za procjenu delirija u jedinicama intenzivnog liječenja daje bodovna ljestvica CAD-ICU koja je i najdulje u praksi, a prevedena je i validirana u najvećem broju zemalja različitih jezika i kulturnih vrijednosti. Rezultati objavljenih iskustava ukazuju da je rutinska implementacija bodovne ljestvice poput CAD-ICU moguća (37). S dobro definiranom implementacijskom strategijom ciljani se rezultati u smislu rane detekcije delirija i povećanja otkrivenih delirantnih bolesnika koji primaju haloperidol, ali u manjoj dozi i kraćeg trajanja terapije, postižu unutar četiri mjeseca (38).

Stoga je preporučljivo uložiti dodatni edukacijski napor u osposobljavanju zdravstvenog osoblja u jedinicama intenzivnog liječenja da koriste objektivne bodovne ljestvice za procjenu delirija poput CAD-ICU

na dnevnoj bazi kako bi se povećalo znanje i svijest o deliriju, a time osiguralo rano otkrivanje i adekvatnu terapiju delirija.

LITERATURA

1. Van Eijk MM, Slooter AJ, Kesecioglu J, van der Mast RC. Delirium in the intensive care unit. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 2768-73.
2. Bruno JJ, Warren ML. Intensive care unit delirium. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 161-78.
3. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
4. Guenther U, Weykam J, Andorfer U i sur. Implications of objective vs subjective delirium assessment in surgical intensive care patients. *Am J Crit Care* 2012; 21: e12-e20.
5. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004; 14: 87-98.
6. Arend E, Christensen M. Delirium in the intensive care unit: a review. *Nurs Crit Care* 2009; 14: 145-54.
7. Devlin JW, Fong JJ, Howard EP i sur. Assessment of delirium in the intensive care unit: nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care* 2008; 17: 555-66.
8. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ i sur. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1217-29.
9. Riekerk B, Pen EJ, Hofhuis JG i sur. Limitations and practicalities of CAM-ICU implementation, a delirium scoring system, in a Dutch intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2009; 25: 242-9.
10. Timmers J, Kalisvaart K, Schuurmans M, de Jonghe J. A review of delirium rating scales. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2004; 35: 5-14.
11. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence daily care of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1276-80.
12. Schuurmans MJ, Deschamps PI, Markham SW, Shorridge-Baggett LM, Duursma SA. The measurement of delirium: review of scales. *Res Theory Nurs Pract* 2003; 17: 207-24.
13. Stawicki SP, Gerlach AT. Delirium assessment in the intensive care unit: An overview of objective diagnostic criteria and scoring tools. *Scientist* 2008; 2: 13-16.
14. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.
15. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR i sur. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703-10.

16. Ely EW. Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU). The Complete Training Manual. Vanderbilt University, 2008.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J i sur. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29: 1370-9.
18. Tate JA, Happ MB. The Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU). *Try this*. 25, 2008.
19. Guenther U, Popp J, Koecher L i sur. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010; 25: 144-51. Epub 2009 Oct 13.
20. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 823-30. Epub 2008 Apr 1.
21. Larsson C, Axell AG, Ersson A. Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU): translation, re-translation and validation into Swedish intensive care settings. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 888-92.
22. Tobar E, Romero C, Galleguillos T i sur. Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version. *Med Intensiva* 2010; 34: 4-13. Epub 2009 Oct 12.
23. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F i sur. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 1917-22.
24. Heo EY, Lee BJ, Hahm BJ i sur. Translation and validation of the Korean confusion assessment method for the intensive care unit. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 94.
25. Vreeswijk R, Toornvliet A, Honing M i sur. Validation of the Dutch version of the Confusion Assessment Method (CAM-ICU) for delirium screening in the Intensive Care Unit. *Netherlands J Crit Care* 2009; 13: 73-8.
26. Gesin G, Russell BB, Lin AP, Norton HJ, Evans SL, Devlin JW. Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *Am J Crit Care*. 2012; 21: e1-e11.
27. Neziraj M, Sarac Kart N, Samuelson K. The intensive care delirium screening checklist: translation and reliability testing in a Swedish ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 819-26. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02459.x. Epub 2011 Jun 9.
28. Radtke FM, Franck M, Oppermann S i sur. The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)-translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44: 80-6. Epub 2009 Feb 6.
29. George C, Nair JS, Ebenezer JA i sur. Validation of the Intensive Care Delirium Screening Checklist in nonintubated-intensive care unit patients in a resource-poor medical intensive care setting in South India. *J Crit Care* 2011; 26: 138-43. Epub 2011 Jan 26.
30. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manag* 2005; 29: 368-75.
31. Otter H, Martin J, Basell K i sur. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care* 2005; 2: 150-8.
32. Plaschke K, von Haken R, Scholz M i sur. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34: 431-6. Epub 2007 Nov 9.
33. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J i sur. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27: 212-7.
34. Luetz A, Heymann A, Radtke FM i sur. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* 2010; 38: 409-18.
35. Radtke FM, Franck M, Schneider M i sur. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth* 2008; 101: 338-43. Epub 2008 Jul 3.
36. Radtke FM, Franck M, Schust S i sur. A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward. *World J Surg* 2010; 34: 487-94.
37. Page VJ, Navarange S, Gama S, McAuley DF. Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit Care* 2009; 13: R16. Epub 2009 Feb 9.
38. Van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care*. 2009; 13: R131. Epub 2009 Aug 10.

S U M M A R Y

DELIRIUM ASSESSMENT SCORING SCALES

T. GORANOVIĆ, V. NESEK ADAM, D. TONKOVIĆ D, M. MARTINAC¹ and K. ŠAKIĆ

*Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and ¹Department of Surgery,
Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Delirium is a significant psychiatric disorder in intensive care units that has negative impact on morbidity and mortality of intensive care patients. Subjective clinical assessment of patients by non-psychiatric health professionals in intensive care units is not sufficient for detection and measurement of delirium. Therefore, different scoring scales for delirium assessment have been developed. This paper reviews the characteristics of commonly used scoring scales for assessment of delirium in intensive care units: the Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU), the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICD-SC), the Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) and the Detecting Delirium Scale (DDS). Routine implementation of objective scoring scales is not widespread. Evidence suggests that objective assessment of delirium contributes to its early detection in intensive care and initiation of appropriate treatment. It is therefore advisable to make additional educational effort to provide an objective scoring scale for the assessment of delirium, such as CAM-ICU, to be routinely used in intensive care units.

Key words: delirium, assessment, scoring

BOL, DELIRIJ I SEDACIJA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

BRANKA MAZUL-SUNKO, GORDANA BROZOVIĆ i TATJANA GORANOVIĆ

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Delirij je komplikacija intenzivnog liječenja koja je povezana s trajnim kognitivnim deficitom i povećanim mortalitetom nakon hospitalizacije. Nekoliko studija ukazalo je na postoperacijsku bol kao na potencijalni precipitirajući čimbenik nastanka delirija. Agresivno liječenje boli dio je aktualnog multikomponentnog protokola za prevenciju delirija nakon operacije kuka. Strukturirani protokoli u jedinicama intenzivnog liječenja koji objedinjuju sedaciju, liječenje boli i delirija pokazali su se klinički i ekonomski opravdanim.

Ključne riječi: delirij, bol, intenzivno liječenje

Adresa za dopisivanje: Branka Mazul Sunko, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Delirij je akutna disfunkcija mozga s fluktuirajućim promjenama svijesti, pažnje, percepcije i spoznaje (1). Patofiziologija delirija nije do kraja razjašnjena: smatra se da se radi o disbalansu dopamina i acetilholina (2), a autopsije mozgova bolesnika iz jedinica intenzivnog liječenja koji su bolovali od delirija ukazuju na hipoksično-ishemične lezije u različitim arealima, naročito u hipokampusu (3). Na temelju te opservacije razvila se hipoteza o selektivnoj hipoperfuziji mozga kao komponenti patofiziologije delirija.

Delirij je tijekom intenzivnog liječenja potencijalno povezan s lošim kognitivnim statusom i povećanim mortalitetom nakon otpusta iz bolnice. Nekoliko studija ukazuje na višu smrtnost bolesnika s delirijem unutar godine dana od hospitalizacije (4), a kod mehanički ventiliranih unutar šest mjeseci (5). Radi se o često nedijagnosticiranoj komplikaciji u jedinicama intenzivnog liječenja: kod neintubiranih bolesnika incidencija je od 30% do 50%, a u intubiranih i do 80% (6). Naročito je ozbiljan problem hipoaktivni delirij

koji se zbog teže dijagnoze rjeđe dijagnosticira ili prolazi nedijagnosticiran (6), a ishod je lošiji nego kod hiperktivnog oblika (7).

BOL KAO ČIMBENIK RIZIKA ZA RAZVOJ DELIRIJA

Inouye (8) je čimbenike rizika podijelio u predisponirajuće i precipitirajuće. U prvoj su skupini individualne karakteristike koje bolesnika čine vulnerabilnim za nastanak delirija i ne podliježu modifikaciji: demencija, cerebrovaskularni insult, depresija, teška sistemska bolest i dob. U precipitirajuće čimbenike uključeni su faktori okoline koji se mogu modificirati kao vrsta kirurškog zahvata, boravak u jedinici intenzivnog liječenja, dehidracija, hipoksija, elektrolitski disbalans, deprivacija sna i psihoaktivni lijekovi. O boli kao precipitirajućem čimbeniku delirija publicirane su studije s ambivalentnim rezultatima. Ekstenzivna literatura postoji samo na subpopulaciji bolesnika s frakturom kuka. U meta-analizi Abou-Setta (9) ustanovljena je umjerena

korelacija između regionalne analgezije i učinkovitog liječenja akutne boli te niže incidencije postoperacijskog delirija. Utvrđeno je i da uporaba opioida ne precipitira postoperacijski delirij, nego da su faktori rizika demencija i primitak u jedinicu intenzivnog liječenja (10). U istraživanju povezanosti boli i delirija na relativnom malom uzorku od 86 bolesnika Robinson (11) je indirektno ukazala na povezanost lošije analgezije i delirija konstatirajući da bolesnici koji razviju delirij potroše 26,14% predviđenih analgetika, a bolesnici bez delirija 48,21%. Slične rezultate publicirao je Vaurio (12) na osnovi istraživanja incidencije ranog postoperacijskog delirija na 333 bolesnika koji su bili potvrgnuti većem nekardiokirurškom zahvatu. U njegovoj je studiji 46% bolesnika razvilo delirij. Bivarijatna analiza je pokazala da je prijeoperacijska bol u mirovanju i pokretu te bol u mirovanju prvi postoperacijski dan, tip postoperacijske analgezije, uporaba oralnih narkotika prvi postoperacijski dan, uporaba benzodiazepina postoperacijski i uporaba različitih psihoaktivnih lijekova u korelaciji s nastankom delirija. U multivarijatnoj analizi postoperacijska bol umjerenog i visokog intenziteta te porast jačine boli prvi postoperacijski dan nezavisno su povezani s postoperacijskim delirijem. Analizirajući vrstu postoperacijske analgezije i incidenciju delirija autori nisu ustanovili prednost spinalne i epiduralne analgezije pred sistemskim ordiniranjem opioida što implicira da količina opioida nije dominantan čimbenik u nastanku delirija. Regionalna anestezija za kirurški zahvat također nije korelirala s nižom incidencijom delirija i kognitivnog deficita što je konzistentno s drugim studijama (13,14). Zanimljiv rezultat ovog istraživanja je i podatak da su bolesnici koji su uzimali peroralne opioide imali niži rizik za nastanak delirija od onih koji su primali analgetike preko intravenskog sustava PCA (*Patient Control Analgesia*). Međutim, interpretacija ovog rezultata treba biti oprezna, jer je moguće da su bolesnici na peroralnoj terapiji imali bazično nižu razinu boli. Studija Varia implicira da je kontrola postoperacijske boli značajniji faktor u razvoju postoperacijskog delirija nego demografski čimbenici kao dob ili kognitivni faktori što nije potvrđeno drugim istraživanjima (15,16).

KONTROLA POSTOPERACIJSKE BOLI U PROTOKOLIMA PREVENCIJE DELIRIJA I STRUKTURIRANIM PROTOKOLIMA SEDACIJE

Agresivno liječenje boli uključeno je u sve protokole sedacije bolesnika u intenzivnim jedinicama jer je neprepoznata bol česti uzrok agitacije. Stoga je u kao prvi lijek u strukturiranim protokolima sedacije preporučan opioid (16). Kasnije studije opravdale su takav pristup, jer bolesnici kojima je prvo ordiniran opioid trebaju kasnije znatno manje sedativa i postoje indicije

da kraće borave u jedinici intenzivnog liječenja (17). Međutim, u multikomponentnim intervencijskim modelima za prevenciju delirija, terapija boli nije uvijek uključena. Na primjer, u prvom takvom protokolu publiciranom 1999. (18) među šest postupaka koji mogu smanjiti rizik za nastanak delirija terapija boli se uopće ne spominje, nego se inzistira na terapiji kognitivnih oštećenja, ranoj mobilizaciji, uporabi nefarmakoloških metoda kojima se može smanjiti uporaba psihoaktivnih lijekova, sprječavanju nesаницe, komunikacijskim metodama, nošenju naočala i slušnih pomagala te sprječavanju rehidracije. Noviji multikomponentni model za prevenciju delirija kod bolesnika s frakturom kuka ima deset domena među kojima je i terapija boli (18): dopremu kisika, ravnotežu tekućine i elektroлита, redukciju psihoaktivnih i antikolinergičnih lijekova, oporavak funkcije probavnog i mokraćnog sustava, ranu mobilizaciju, adekvatnu prehranu, sprječavanje postoperacijskih komplikacija, kognitivno stimulativni ambijent, liječenje simptoma delirija i agresivnu terapiju boli. Ovaj model je spriječio razvoj trećine delirija nakon operacije kuka i smanjio incidenciju teških slučajeva delirija za 50%, ali nije imao utjecaja na trajanje delirija kada se već razvio što naglašava važnost preventivnih mjera.

Aktualni protokoli sedacije u intenzivnim jedinicama uključuju istodobno sedaciju, terapiju boli i terapiju delirija. Evaluacija bolesnika provodi se redovito barem svakih 8 sati. Analgetici, sedativi i antipsihotici ordiniraju se prema algoritmu koji uključuje standardizirane ljestvice za procjenu statusa. Bol se evaluira subjektivnim bodovnim ljestvicama poput VAS (*Visual Analogue Scale*) ili NRS (*Numeric Rating Scale*) (19,20). Terapija boli je posebno važna tijekom epizoda spontanog disanja i buđenja koji su uključeni u većinu novih protokola. Budući da bol u ovim trenucima može precipitirati delirij te povećati simpatsku aktivnost koja uzrokuje i kardiovaskularnu i respiracijsku nestabilnost, savjetuje se nastaviti liječenje boli tijekom testiranja spontane ventilacije i budnosti. Dokazano je da odsustvo strukturiranih protokola koji objedinjuju probleme sedacije, bola i delirija, produžava boravak i povećava trošak liječenja u intenzivnim jedinicama (20).

ZAKLJUČAK

Budući da je za procjenu boli potreban dobar kontakt s ispitanicima, studije koje analiziraju povezanosti boli i delirija suočene su sa značajnim metodičkim problemima i daju ambivalentne rezultate. Međutim, novi klinički protokoli za prevenciju delirija kao i strukturirani protokoli sedacije za bolesnike u intenzivnim jedinicama uključuju kontrolu intenziteta i algoritam terapije boli.

L I T E R A T U R A

1. APA. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1-20.
2. Van Gool WA, van de Beek, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773-5.
3. Janz DR, Abel TW, Jackson JC i sur. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *J Crit Care* 2010; 25: 538e7-38e12
4. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-7.
5. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007; 32: 624-36.
6. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
7. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A i sur. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1726-31.
8. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 393-400.
9. Abou-Setta AM, Beaupre LA, Rashiq S i sur. Comparative effectiveness of pain management interventions for hip fracture: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 155: 34-45.
10. Sieber FE, Mears S, Lee H, Gottschalk A. Postoperative opioid consumption and its relationship to cognitive function in older patients with hip fracture. *J Am Ger Soc* 2011; 59: 256-62.
11. Robinson S, Vollmer C. Undermedication for pain and precipitation of delirium. *Medsurg Nurs* 2010; 19: 79-83.
12. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen A, Leung JM. Postoperative delirium: The importance of pain and pain management. *Anaesth Analg* 2006; 102: 1267-73.
13. Mazul-Sunko B, Hromatko, I, Tadinac, M i sur. Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy-The impact of shunting. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22: 195-201.
14. Slor, C, de Jonghe J, Vreeswijk R i sur. Anesthesia and postoperative delirium in older adults undergoing hip surgery. *J Am Ger Soc* 2011; 9: 1313-19.
15. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 723-32.
16. Marcantonio E, Goldman L, Mangione C i sur. A clinical prediction rule for delirium after elective non-cardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9.
17. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA i sur. A multi-component intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-79.
18. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture : a randomised trial. *Am J Geriatr Soc* 2001; 49: 516-22.
19. Young J, Murthy L, Westby M i sur. Diagnosis, prevention and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c3704.
20. Schiemann A, Hadzdiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Op Crit Care* 2011; 17: 131-40.

S U M M A R Y

PAIN, DELIRIUM AND SEDATION IN INTENSIVE UNIT CARE

B. MAZUL-SUNKO, G. BROZOVIĆ and T. GORANOVIĆ

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Delirium is a complication of intensive care treatment associated with permanent cognitive decline and increased mortality after hospital discharge. In several studies, postoperative pain was found as a possible precipitating factor. Aggressive pain treatment is part of current multicompartment protocols for delirium prevention after hip fracture. Protocol based sedation, pain and delirium management in intensive care units have been shown to have clinical and economic advantages.

Key words: delirium, pain, intensive care unit

UČESTALOST DELIRIJA U PEDIJATRIJSKIM JEDINICAMA ZA INTENZIVNO LIJEČENJE

MARTINA MATOLIĆ, VIVIANA MRŠIĆ, DIANA BUTKOVIĆ¹ i MAJA KARAMAN ILIĆ²

*Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sveti Duh",
¹Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice i ²Klinika za torakalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Delirij je ozbiljan neuropsihijatrijski poremećaj a delirij djece u jedinicama intenzivnog liječenja je kao klinički entitet neprepoznat. Rana dijagnoza delirija djece važna je zbog pravovremene terapije i raznih psihosocijalnih postupaka. Dijagnostika delirija u dječjoj populaciji je otežana jer postoji više ljestvica i testova ali niti jedan nije dovoljno specifičan i osjetljiv za procjenu mentalnog statusa djece u jedinicama intenzivnog liječenja. Algoritam za dijagnostiku i liječenje delirija djece u jedinicama intenzivnog liječenja ne postoji te je potrebno dodatnih kliničkih ispitivanja i radova radi poboljšanja dijagnostike i terapije tog ozbiljnog kliničkog entiteta.

Ključne riječi: delirij djece, pedijatrijska jedinica za intenzivno liječenje, dijagnostičke ljestvice i testovi

Adresa za dopisivanje: Martina Matolić, dr. med.
 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
 Klinička bolnica "Sveti Duh"
 Sveti Duh 64
 10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Delirij djece-intenzivnih bolesnika kao dijagnoza je rijetkost. Jedan od razloga je nepostojanje algoritama dijagnostike tog stanja u intenzivnih bolesnika te smanjena spoznaja delirija djece kao kliničkog entiteta. Analgosedacija tijekom liječenja u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja također smanjuje mogućnost dijagnoze delirija djece.

U stručnoj literaturi se o deliriju djece u jedinicama intenzivnog liječenja vrlo malo piše pa su objavljeni radovi o toj temi rijetki. Nešto je više radova o postanezijskoj agitiranosti (1).

DEFINICIJA

Delirij je složen psihijatrijski sindrom koji možemo opisati kao disocirano stanje svijesti u kojem je dijete

razdražljivo, nekooperativno, nesuvislo, ponekad agresivno, nemirno, plačljivo, ne prepoznaje roditelje ili ih odbija. Često je zapažanje roditelja na promijenjeno dječje ponašanje – "Ovo nije moje dijete". Postoji tri podtipa delirija:

1. Hipoaktivni – karakteriziraju ga apatija, povlačenje, smanjenje reakcija
2. Hiperaktivni – karakteriziraju ga agitiranost, nemir, razdražljivost
3. Miješani – kombinacija prvih dvaju podtipova delirija

Hiperaktivni tip delirija se najčešće prepoznaje i liječi, dok hipoaktivni i miješani tip delirija ostaju neprepoznati i nisu podvrgnuti adekvatnom liječenju. Sama osnovna bolest zbog koje se dijete liječi u jedinici intenzivnog liječenja kao i razne upalne bolesti sa svojim simptomima mogu dovesti do promjene stanja svijesti i doprinose otežanom prepoznavanju delirija djece (6).

DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika delirija u dječjoj populaciji je otežana. Postoji više vrsta testova i ljestvica, ali ni jedna nije dovoljno specifična i osjetljiv za procjenu mentalnog statusa djece u jedinicama intenzivnog liječenja. Dojenčad i mala (predškolska) djeca nisu u stanju riječima izraziti svoje psihičko stanje kao što su tjeskoba, razdražljivost, uznemirenost (1).

U literaturi se navode promjene u EEG-u ponajprije u okcipitalnom području, ali EEG je također nedovoljno specifičan za dijagnozu delirija (4).

Najčešće korištene ljestvice u dijagnostici delirija djece su:

1. pCAM-ICU (*pediatric Confusion Assessment Method for the ICU*)(2) – ljestvica koja se može koristiti za djecu stariju od 5 godinu te nakon jednostavnih odgovora s *da* ili *ne* na određena pitanja, određenim slikama možemo evaluirati stanje pažnje i razmišljanja.
2. DRS (*Delirium Rating Scale*)(2) – najčešće je upotrebljavana ljestvica kod odraslih, ali može se primijeniti i kod starije djece – rezultat od 10 ili više upućuje na dijagnozu delirija.
3. PAED (*Pediatric Anesthesia Emergence Delirium*) – ljestvica koju su razvili Sikich i Lerman (7), a cilj je bio otkriti promjene mentalnog statusa u ranom post-anestezijskom razdoblju. Može se primijeniti i na mlađoj djeci (već u dobi od 19 mjeseci) te u jedinicama intenzivnog liječenja – rezultat od 10 ili više upućuje na dijagnozu delirija.
4. RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) (2) – 10-bodovna ljestvica kojom se određuje stupanj agitacije ili sedacije bolesnika

Ni jedna od tih ljestvica nije primjenjiva na dojenčad i za sada nema niti jednog valjanog dijagnostičkog instrumenta za postavljanje dijagnoze delirija dojenčadi (5).

LIJEČENJE

Tijekom odluke o vrsti terapije delirija djece u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja, ponajprije se mora razmišljati o korelaciji s liječenjem osnovne bolesti (3).

Psihosocijalne metode liječenja podrazumijevaju stalnu prisutnost roditelja, najdraže igračke, slike prijatelja i poznatog okruženja (vlastitog doma i sobe). Roditelje

treba pravodobno informirati o mentalnom stanju djeteta te načinu liječenja.

Antipsihotici su isto izbor liječenja delirija djece. Najčešće se upotrebljava haloperidol u inicijalnoj dozi 0,15-0,25 mg iv. (vrlo polako) te nakon toga doza održavanja 0,05-0,5 mg/kg/24 h iv.

ZAKLJUČAK

Djeca liječena u pedijatrijskim jedinicama za intenzivno liječenje mogu razviti simptome delirija unatoč analgesodaciji, ali delirij najčešće ostaje neprepoznat kao klinički entitet. Dijagnostički testovi i ljestvice za delirij su nedovoljno specifični za djecu, te nisu primjenjivi u najmlađoj populaciji (dojenčad).

Potrebna su daljnja istraživanja odgovarajućih dijagnostičkih instrumenata koja će doprinijeti boljem prepoznavanju delirija djece, a time i pravodobnom liječenju.

LITERATURA

1. Schieveld JNM, Van der Valk JA, Smeets J sur. Diagnostic considerations regarding pediatric delirium: a review and a proposal for an algorithm for pediatric intensive care units. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1843-9.
2. Janssen N, Tan E, Staal M i sur. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88 and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1331-7.
3. Schieveld JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Lentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1033-40.
4. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakama F. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev* 2007; 29: 425-30.
5. Silver GH, Kearney JA, Kutko MC, Bartell AS. Infant delirium in pediatric critical care settings. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1172-7.
6. Turkel SB, Tavaré CJ. Delirium in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 431-5.
7. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the PAED scale. *Anesthesiology* 2004; 100: 1138-45.

S U M M A R Y

DELIRIUM INCIDENCE IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

M. MATOLIĆ, V. MRŠIĆ, D. BUTKOVIĆ¹ and M.KARAMAN ILIĆ²

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, ¹Institute of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, University Department of Pediatrics, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, and ²University Department of Thoracic Surgery, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Delirium is a serious neuropsychiatric disorder and pediatric delirium (PD) is a similarly serious condition. PD is understudied and very often misdiagnosed, especially in pediatric intensive care units (PICU). It is important to early diagnose PD, so that early psychosocial interventions and therapy can be introduced. Valid diagnostic instruments are needed at PICU to assess PD. There are many scales and tests to diagnose delirium but none of them is specific enough to diagnose PD. Although PD is a serious complication at PICU, clinical guidelines for PD are still lacking, therefore additional investigations are needed to bring them out.

Key words: pediatric delirium, pediatric intensive care unit, diagnostic instruments

PREVENCIJA I TERAPIJA BOLESNIKA S DELIRIJEM U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

DANIELA BANDIĆ PAVLOVIĆ, DINKO TONKOVIĆ¹, TAJANA ZAH BOGOVIĆ, ŽELJKA MARTINOVIĆ²,
ROBERT BARONICA i SANJA SAKAN

Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Klinička bolnica "Sveti Duh" i ²Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Bolesnici u jedinici intenzivnog liječenja često imaju delirij, nerijetko neprepoznat, što dovodi do produženog boravka u bolnici, visokog rizika morbiditeta i mortaliteta. S druge strane, reverzibilnost stanja naglašava važnost prevencije, ranog otkrivanja i pravodobne terapije. Okosnica liječenja usmjerena je na nefarmakološko liječenje kao što su preventivne mjere te farmakološki tretman koji uključuje tipične i atipične antipsihotike. Haloperidol je lijek prvog izbora, ali primjenjuju se i atipični antipsihotici poput olanzapina i risperidona. Benzodiazepini se koriste u liječenju delirija kod alkoholnog sustezanja.

Ključne riječi: delirij, prevencija, liječenje, antipsihotici, haloperidol

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Daniela Bandić Pavlović, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva ul. 12
E-pošta: daniela.bandic.pavlovic@mef.hr

UVOD

Razvoj delirija je česti problem bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Delirij je akutni, reverzibilni poremećaj moždane funkcije, često udružen s dugotrajnim posljedicama poput kognitivnih i funkcionalnih poremećaja te povišene smrtnosti. Incidencija delirija u kirurškoj intenzivnoj jedinici je viša od 30%. Kod intubiranih bolesnika pojavljivanje delirija raste do 80% (1). Incidencija delirija u septičnih pacijenata kreće se u vrlo širokom rasponu od 9% do 71%. Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji koji su razvili delirij imaju značajno veću 6-mjesečnu smrtnost u usporedbi s bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji, a koji nisu razvili delirij (2). Na 304 bolesnika starijih od 60 godina, Pisani i sur. su pokazali da je delirij neovisan prediktor produženog boravka u JIL-u i veće 1-godišnje smrtnosti (3). Visoka učestalost i moguće komplikacije poput trajnih kognitivnih smetnji, nemogućnost povratka normalnom životu i povećane potrebe za institucionalizacijom bolesnika čine delirij ne samo važnim medicinskim, nego i društvenim i ekonomskim problemom. Međutim, i danas je taj problem podcijenjen, vrlo često ostaje neprepoznat, a zakašnjelo prepoznavanje tog problema i neadekvatna terapija dovode do razvoja komplikacija.

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih bolesti Američkog psihijatrijskog društva, 4. izdanje, delirij je poremećaj moždane funkcije (4). Promjene koje se događaju nisu trajne. Osnovne karakteristike toga stanja su poremećena razina svijesti fluktuirajućeg tijeka, promjena pažnje, dezorijentiranost u vremenu i prostoru te kognitivni poremećaji. Prema kliničkoj slici delirij može biti definiran kao hipoaktivni (43,5%), hiperaktivni (1,6%) i miješani (54,1%) oblik (5). Pacijenti s hipoaktivnim delirijem se nerijetko teško uočavaju, jer u kliničkoj slici dominira mirnoća, anksioznost, halucinacije ali bez vidljivih reakcija. S druge strane, u kliničkoj slici hiperaktivnog tipa prevladava slika agitiranog ponašanja. Hiperaktivan oblik bolesti, većinom prepoznat kao delirij, čini samo vidljivi vrh sante leda, dok se hipoaktivni i miješani oblik bolesti teže dijagnosticiraju. Kako bi se delirij pravodobno prepoznao, potrebno je uvesti njegovu rutinsku evaluaciju u jedinicama intenzivnog liječenja. U tu se svrhu koriste različite analize poput *Confusion Assessment Method for Intensive Care Medicine* (CAM-ICU) i *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) (1,6).

Nekoliko publikacija je potvrdilo važnost pravodobne dijagnoze i početka liječenja delirija. Heymann i sur. su

istražili učinak zakašnjelog liječenja delirantnih pacijenata u JIL-u i zaključili da pacijenti čija terapija nije bila pravodobna, imaju višu smrtnost u usporedbi s pravodobno liječenim pacijentima. Također se pokazalo kako ti pacijenti imaju više respiratornih komplikacija poput dužeg vremena provedenog na respiratoru, češće bolnički stečene pneumonije kao i druge bolničke infekcije (7).

U ovom će članku biti prikazan pregled prevencije i terapije bolesnika s delirijem u kirurških bolesnika u JIL-u.

PREVENCIJA

Otkrivanju čimbenika rizika delirija u medicinskih i kirurških bolesnika usmjerena su brojna istraživanja. Predisponirajući čimbenici su oni na koje ne možemo utjecati, kao što su prijašnje kronične bolesti poput hipertenzije, prijestojeći kognitivni poremećaji i depresije (1,6,8). Osim toga, bolesnici koji puše ili uzimaju alkohol također imaju viši rizik od razvoja delirija. Vrlo su često delirijem pogođeni stariji bolesnici s prijašnjim kognitivnim poremećajem (8). Međutim, nasuprot predisponirajućim čimbenicima, na precipitirajuće čimbenike se može djelovati. Van Rompaey i sur. su analizirali 528 pacijenta u multicentričnoj studiji. Incidencija delirija u njihovoj studiji bila je 30%. Upotreba drenova, cijevi i katetera, skorovi akutne bolesti, korištenje psihoaktivnih lijekova, prethodna razdoblja sedacije, koma ili primjena mehaničke ventilacije prepoznati su kao značajni rizični čimbenici (9).

U životno ugroženih bolesnika kao precipitirajući čimbenici prepoznati su mnogi čimbenici vezani za okolinu, primjenu sedativa i opioida, poremećaj ritma spavanja, respiratorne bolesti, hipotenzija, akutne infekcije. Adekvatna volumna nadoknada, rana mobilizacija nakon kirurških zahvata, normalan ritam spavanja, pomoć u orijentaciji u vremenu i prostoru te komunikacija s bolesnikom neke su od mjera prevencije delirija. Također, pacijenti u izolaciji su skupina bolesnika osjetljiva na razvoj delirija, posebno ako borave u prostoru bez prozora i dnevnog svjetla, s ograničenjima posjeta (9).

Teško stanje pacijenta u JIL-u je jedan od precipitirajućih čimbenika za razvoj delirija, a sam razvoj delirija otežava zdravstveno stanje stvarajući tako začarani krug, posebno s naglaskom na mehaničku ventilaciju i sedaciju bolesnika. U životno ugroženih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, sedacija je vrlo često neophodna. Primjećeno je da pauze u sedaciji tijekom dana koje se paralelno odvijaju s pokušajem spontanog buđenja (*spontaneous awakening trial*) i pokušajem odvajanja

od respiratora (*spontaneous breathing trial*) djeluju pozitivno na preživljenje pacijenata na mehaničkoj ventilaciji (10,11).

Clegg i Young su istraživali odnos između primjene različitih lijekova i razvoja delirija. Analizom četrnaest studija koje su se bavile tom problematikom, zaključili su kako primjena benzodiazepina, opioida, dihidropiridina i antihistaminika u pacijenata koji imaju visok rizik razvoja delirija treba biti razumna (12). Prekomjernu sedaciju benzodiazepinima trebalo bi izbjegavati rutinskim monitoringom sedacije (12). Richmondova agitacijsko sedacijska ljestvica (RASS) se najčešće koristi za evaluaciju sedacije svakih osam sati i kao takva bi trebala biti dio svakodnevnog monitoringa. Primjena dugodjelujućih sedativa u usporedbi s kratkodjelujućima, te visoke dnevne doze u usporedbi s niskim dozama stavlja pacijenta pred povećani rizik od razvoja delirija (12,13). Schweickert i sur. su dokazali pozitivan učinak prekida u dnevnoj sedaciji mehanički ventiliranih bolesnika (14). Nadalje, uspoređivan je učinak deksmedetomidina (agonist α -2 receptora) s midazoloamom. U mehanički ventiliranih pacijenata, deksmedetomidin u usporedbi s midazolomom, ima niži rizik razvoja delirija i tahikardije, ali viši rizik za razvoj bradikardije (15).

Činjenica jest da i opioidi, ali i bol, mogu potaknuti razvoj delirija u bolesnika u JIL-u. Pažljiva rutinska procjena boli pomoću Numeričke ocjenske ljestvice (NRS) ili Vizualne analogne ljestvice (VAS) trebala bi biti dio svakodnevne prakse. Adekvatna intraoperativna i poslijeoperativna analgezija povezana je s boljim ishodom, ali istodobno rezultati drugih studija ukazuju da je primjena opioida rizičan čimbenik u razvoju delirija (16). Prema rezultatima studije Duboisa i sur. jedan od rizičnih čimbenika delirija je morfij (17). U zaključku naglašavaju da je smanjenje prekomjerne i nepotrebne uporabe opioida jednako važno kao i optimalna analgezija.

U prvom je redu važno ispravno primjenjivati opioide i sedative, individualno ih titrirati prema potrebama bolesnika zbog čega je monitoring sedacije i analgezije od izuzetne važnosti (16).

Nacionalni klinički centar za smjernice je 2010. godine predstavio preventivne mjere u višekomponentnom paketu mjera. Taj paket uključuje mjere sprječavanja razvoja delirija. Mjere su usmjerene na prevenciju poremećaja spavanja, psihoaktivne lijekove, ranu mobilizaciju, reorijentaciju, pomoć u vidu i sluhu, prevenciju dehidracije i zatvora, adekvatnu prehranu, liječenje infekcija i hipoksije te kontroliranu analgeziju i sedaciju (18).

LIJEČENJE

Kada govorimo o medikamentnim terapijskim mjerama liječenja delirija, preporučeni lijekovi su antipsihotici (19-21). Haloperidol je lijek prvog izbora preporučen od Američkog psihijatrijskog društva (21). Pripada skupini butirofenona, a zahvaljujući svom antidopaminergičnom učinku u centralnom živčanom sustavu utječe na smanjenje halucinacija i deluzija (22). Preporuka za doziranje lijeka nije jednoznačno definirana. U hiperaktivnom deliriju početna je doza oko 2 mg iv. Trajanje lijeka je između 4 i 6 h. U ovoj indikaciji je u usporedbi s drugim antipsihoticima u širokoj upotrebi zbog niskog rizika od sedacije, hipotenzivne reakcije i antikolinergične aktivnosti. S druge strane, u visokoj dozi haloperidol može uzrokovati produženje QT_c intervala. S obzirom na moguć razvoj za život opasnih aritmija - atipične ventrikularne tahikardije (većinom *torsades de pointes*) ili ventrikularne fibrilacije, primjena haloperidola treba biti rutinski monitorirana EKG-om, serumskom koncentracijom K i Mg. Produženje QT_c intervala više od 15-20% ili trajanje duže od 450 ms smatra se kritičnim, kada je potrebno prekinuti ili smanjiti dozu haloperidola. Uz to je potrebno pratiti njegove nuspojave poput distonije, ekstrapiramidnih simptoma u prvom redu parkinsonizma (22). U svojoj ustanovi Boogard i suradnici su uveli u standardnu dnevnu praksu monitoring delirija pomoću CAM-ICU. Zatim su delirantne pacijente liječili haloperidolom. Zbog pravodobne terapije delirija lijek je primjenjiv u nižim dozama tijekom kraćeg razdoblja što značajno smanjuje i nuspojave samog lijeka (23). Osim u terapiji delirija, haloperidol je u niskim dozama od 0,5 mg (iv) istraživan s ciljem profilakse delirija (24).

U terapiji delirija primjenjuju se i atipični antipsihotici (risperidon, olanzapin, kvetiapin). U nekoliko se studija uspoređivalo učinak haloperidola s atipičnim antipsihoticima. Smatra se da tipični antipsihotici poput olanzapina i risperidona uzrokuju nižu učestalost ekstrapiramidnih simptoma te da su učinkoviti poput haloperidola. U nedavnoj prospektivnoj, randomiziranoj, kontroliranoj studiji, haloperidol je uspoređen s risperidonom i olanzapinom u bolničkih pacijenata koji su razvili delirij. Nije nađena statistički značajna razlika u učinkovitosti između triju skupina bolesnika. Drugim riječima, ta tri lijeka su jednako učinkovita i sigurna u smislu pojave nuspojava (25). Lonergan i sur. su prikazali tri studije procjenjujući učinkovitost i nuspojave haloperidola s risperidonom, olanzapinom i placebo. Ni u ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u frekvenciji ekstrapiramidnih simptoma između bolesnika na niskim dozama haloperidola (do 3 mg/dan) i olanzapina odnosno risperidona. Ali u jednoj od tri studije pacijenti koji su liječeni višom dozom haloperidola (više od 4,5 mg/dan) imali su višu učestalost ekstrapiramidnih simptoma. Važno

je naglasiti da su ekstrapiramidni simptomi povezani s dozom haloperidola. U niskoj dozi haloperidol je lijek s niskom učestalošću nuspojava (26).

U tri medicinska centra je u JIL-u 36 bolesnika s delirijem liječeno kvetiapiinom u jednoj skupini, te placebo u drugoj skupini uz davanje haloperidola. Autori zaključuju da kvetiapin pozitivno utječe na trajanje, rješenje delirija, otpuštanje kući ili na rehabilitaciju, ali bez značajnog učinka na smrtnost i duljinu boravka u bolnici (27).

Rezultati nedavne studije o učinkovitosti liječenja delirija inhibitorima kolinesteraze nisu ohrabrujući. Naime, vjerovalo se kako će inhibitori kolinesteraze normalizirati odnos dopamina i acetilkolina, ali rezultati istraživanja nisu potvrdili očekivanu teorijsku tezu (28).

Rivastigmin je također jedan od antipsihotičnih lijekova čija je učinkovitost ispitivana u liječenju delirija. Van Eijik i sur. su analizirali taj lijek u multicentričnoj, dvostruko-slijepoj kontroliranoj, randomiziranoj studiji. Rezultati su bili potpuno neočekivani. Skupina bolesnika liječena tim lijekom imala je višu stopu smrtnosti zbog čega je studija prekinuta (29).

Glavni lijek izbora u liječenju delirija kao posljedice alkoholnog sustezanja su benzodiazepini. S druge strane, oni se ne preporučuju u terapiji delirija drugog uzroka. Dapače, njihova primjena u sedaciji je jedan od rizičnih faktora za nastanak delirija. Iz toga je vidljiva važnost razborite primjene tih lijekova. U razvoju delirija zbog alkoholnog sustezanja, lijek izbora je lorazepam, ponajprije zbog svog brzog i relativno kratkog djelovanja, a time i niskog rizika od akumulacije (21).

Strategija liječenja delirija još uvijek nije u cjelosti definirana. Istraživani su različiti antipsihotici i njihove kombinacije. Ograničenja većine provedenih studija je njihova veličina (mali broj ispitanika). Stoga su potrebne dobro dizajnirane, prospektivne, randomizirane, placebo kontrolirane studije kako bi se stvorile preporuke za liječenje delirija na medicini temeljenoj na dokazima.

ZAKLJUČAK

Nepravodobna primjena terapije praćena je visokom učestalošću komplikacija. Zbog toga je važan monitoring delirija, sedacije i analgezije uz bolesnički krevet svakih osam sati s razboritom primjenom sedativa i opioida. Što se tiče terapije, u prvom je redu potrebno podići razinu svijesti o deliriju i uvesti preventivne mjere. Terapijske mjere moraju biti hitno započete nakon postavljanja dijagnoze. Uz simptomatsku terapiju

ju, važno je ne zaboraviti liječiti osnovni uzrok. Medikamentne mjere uključuju haloperidol kao lijek prvog izbora, ali i atipične antipsihotike, poput olanzapina i risperidona. Benzodiazepini se koriste u liječenju deliriuma tremensa uzrokovanog alkoholom. Osobito pozornost treba obratiti primjeni benzodiazepina koji se često neprimjereno koriste u liječenju delirija drugog uzroka. Zahvaljujući sve boljem dijagnostičkom i terapijskom pristupu i usprkos visokoj pojavnosti delirija u JIL-u, broj komplikacija uzrokovanih delirijem može se značajno smanjiti.

Doseg današnje terapije u liječenju delirija je rana dijagnoza zahvaljujući rutinskom nadzi bolesnika, uvođenje preventivnih mjera i pravodobno liječenje tipičnim i atipičnim antipsihoticima. Nadalje, potrebne su nove studije kako bi se bolje razumjelo patofiziološke mehanizme što bi omogućilo uvođenje novih lijekova u terapijske smjernice delirija.

L I T E R A T U R A

1. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12: S3.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
3. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-7.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Peterson JF, Pun BT, Dittus RT i sur. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479-84.
6. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A Clinical Update on Delirium: From early recognition to effective management. *Nurs Res Practice* 2011; 875196 e pub 2011.
7. Heymann A, Radtke F, Schiemann A i sur. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 1584-95.
8. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66-73.
9. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shorridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
10. Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012; Epub ahead of print
11. Hooper MH, Girard TD. Sedation and weaning from mechanical ventilation: linking spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials to improve patient outcomes. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 651-61.
12. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011; 40: 23-9.
13. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M99-106.
14. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1272-6.
15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM i sur. Dexmedetomidine vs. Midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
16. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized Intensive Care Unit Management of Analgesia, Sedation, and Delirium Improves Analgesia and Subsyndromal Delirium Rates. *Anaesth Analgesia* 2010; 222: 451-63.
17. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
18. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154: 746-51.
19. Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 131-40.
20. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB i sur. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
21. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1-20.
22. Salawu FK, Danburam A, Ogunlana P. Delirium: issues in diagnosis and management. *Ann Afr Med* 2009; 8: 139-46.
23. Boogaard M, Pickkers P, Hoeven H, Roodbol G, Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 3: R131.
24. Wang W, Li HL, Wang DX i sur. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011; epub ahead of print.
25. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; 71: 277-81.
26. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD005594.

27. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ i sur. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38: 419-27.

28. Fisher P. Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 118.

29. Van Eijik MM, Roes KC, Honing ml i sur. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-37.

S U M M A R Y

PREVENTION AND TREATMENT OF INTENSIVE CARE UNIT DELIRIUM

D. BANDIĆ PAVLOVIĆ, D. TONKOVIĆ¹, T. ZAH BOGOVIĆ, Z. MARTINOVIĆ², B. BARONICA and S. SAKAN

Zagreb University Hospital Center, ¹Sveti Duh University Hospital and ²Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Delirium is a common problem in intensive care patients, frequently underdiagnosed and resulting in prolonged hospital stay and a high risk of morbidity and mortality. On the other hand, reversibility of the condition points to the importance of prevention, early diagnosis and immediate therapy. Management strategy is directed to nonpharmacological interventions as preventive measures and pharmacological treatment, which includes typical and atypical neuroleptics. Delirium management includes haloperidol as the first line medication, but also olanzapine and risperidone as atypical neuroleptics. Benzodiazepines are used in delirium caused by alcohol withdrawal.

Key words: delirium, prevention, treatment, antipsychotics, haloperidol

SPAVA LI ANESTEZIOLOG ČVRSTO?

ANTE SEKULIĆ, BRANKA MAZUL SUNKO¹ i MERI TADINAC²

*Zavod za anesteziologiju, poslijeoperacijsku skrb, intenzivno i postintenzivno liječenje
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb,
¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sv.Duh" i
²Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Rad u smjenama i noćni rad utječu na zdravlje, raspoloženje i kognitivne funkcije. Specijalizanti i specijalisti anesteziologije rade u dugim smjenama i noću. Promjena kognitivnih funkcija može smanjiti kvalitetu rada anesteziologa, povećati broj grešaka u radu i ugroziti bolesnika. Promjena bioloških ritmova može ugroziti i zdravlje anesteziologa. Zabilježene su promjene cirkulacije, metabolizma, memorije, fine motorike, raspoloženja i pažnje. Nakon noćnog rada raste vjerojatnost prometnih nezgoda. Negativne učinke noćnog rada se pokušalo smanjiti tako da je skraćena ukupna dužina radnog tjedna. Rasprave o učinkovitosti toga poteza živahne su i trajne. Osobito su zanimljive u tom smislu sljedeće sastavnice: kvaliteta izobrazbe liječnika na specijalizaciji, učestalost grešaka u radu i kvaliteta skrbi o bolesniku. Nakon skraćivanja radnog tjedna nema jasnih pokazatelja u navedenim smjerovima koji bi sa sigurnošću potvrdili učinkovitost takve odluke. Skraćivanje radnog tjedna uklapa se u "kulturu sigurnosti" u anesteziologiji.

Ključne riječi: anesteziologija, nedostatak spavanja, kognitivne funkcije, umor, radni tjedan

Adresa za dopisivanje: Ante Sekulić, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva ul. 12
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

U Republici Hrvatskoj je 17. rujna 2011. službeno objavljen novi program specijalizacije liječnika iz anesteziologije koja je produljena na pet godina. Budući da su sva tri autora ovoga teksta mentori mladim ljudima u procesu izobrazbe, činilo se uputnim osvijetliti nedovoljno istražen problem smjenskog rada i nespavanja tijekom specijalizacije.

Rad u smjenama utječe na ljudsko zdravlje (1), raspoloženje (2), i kognitivne funkcije (3). Specijalizacija iz anesteziologije uključuje rad u dugim smjenama od 24 sata, dežurstvima, u kojima je stres prisutan u znatnoj mjeri. Osim prirode samoga posla ne treba zaboraviti činjenicu da se radi o nedovoljno iskusnim ljudima koji su u raznim fazama anesteziološke izobrazbe. Dosadašnja iskustva pokazuju da su neispavani specijalizanti skloniji pogreškama

ma u svladavanju uobičajenih zadataka, a osobito je to izraženo kod zadataka koji traže neprekidna ponavljanja radnje ili stalnu pozornost (4). Potpuni nedostatak sna (engl. *total sleep deprivation*) u specijalizanata anesteziologije koji rade noću izaziva progresivni gubitak pozornosti, promjenu raspoloženja i sve lošiju izvedbu radnih zadataka (5). Studija turskih autora pokazuje da rad u noćnoj smjeni narušava kognitivne sposobnosti specijalizanata anesteziologije (6). Američki autori navode da je klinički rad noću lošiji zbog umora, pa u rasporedu rada i odmora treba toj činjenici obratiti pozornost (7). Nakon rada noću u specijalizanata anesteziologije se, prema elektroencefalografskim kriterijima (8), produljuje latencija spavanja. Pokazalo se da i samo jedna neprospavana noć provedena u operacijskoj dvorani značajno utječe na njihovu pažnju i radno pamćenje (9). Polusatni odmor tijekom radnog vremena od 7,5 sati nije dao nikakva značajna poboljšanja u testovima pažnje i radnog pamćenja

*Anestezija je stanje u kojem polu-uspavanom čovjeku na operacijskom stolu anesteziju daje polu-budni čovjek pokraj anesteziološkog stroja.
(Usmena anesteziološka predaja)*

nja specijalizanata anesteziologije (10). Izostanak sna i kod specijalizanata i kod specijalista anesteziologije (11) remeti rezultate u testovima pozornosti i budnosti, ali i obavljanje uobičajenih zadataka vezanih uz klinički rad.

Navedene spoznaje o promjeni kognitivnih funkcija nakon noćnog ili dugotrajnog rada u smjenama, te njihovo praktičko značenje u radu s bolesnicima prepoznate su u Americi (12), Europi (13,14), Australiji (15) i Novom Zelandu (16). Pokrenuta je opsežna rasprava koja je obuhvatila više razina toga problema, a praktični rezultat je skraćanje broja radnih sati u tjednu, kako za one koji su u procesu anesteziološke izobrazbe, tako i za one koji su kroz taj proces uspješno prošli. U raspravi koja niti izdaleka nije završena, posebno su zanimljive tri poveznice sa skraćanjem radnog tjedna: kvaliteta izobrazbe, možebitna promjena broja grešaka i neželjenih događaja u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi te utjecaj na ukupnu smrtnost bolesnika.

Unatoč činjenici da se broj anesteziologa u Republici Hrvatskoj u zadnja tri desetljeća udvostručio te da su osnovane četiri anesteziološke katedre u većim sveučilišnim gradovima, navedeni problem smjenskog rada, dežurstava, i promjene kognitivnih funkcija u domaćoj se anesteziološkoj literaturi jedva može prepoznati u obrisima, a izvještaji iz Hrvatske o tome problemu u indeksiranim časopisima su rijetki (17,18).

Zadaća ovoga teksta bila bi prikazati današnje spoznaje o problemu neispavanosti, umora te promjene kognitivnih funkcija anesteziologa koji rade u smjenama osobito noću. Također ćemo pokušati prikazati kako se skraćanje i promjene radnog vremena uklapaju u okvir svjetske medicinske prakse, s osobitim osvrtom na proces izobrazbe liječnika, te kakvoću skrbi o bolesnicima.

Budući da je u temelju svega ovog razmatranja poremećaj sna, složene tjelesne funkcije, s brojnim učincima na organizam i spoznajne procese, ukratko ćemo ponoviti temeljne patofiziološke spoznaje o poremećajima dnevnih ritmova (engl. *circadian rhythms*). Kratkim repetitorijem želimo samo bolje ocrtati složenost problema.

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA DNEVNIH BIOLOŠKIH RITMOVA U LJUDSKOM ORGANIZMU

Pristup poremećajima sna (ili drugih tjelesnih funkcija) koji bi bio isključivo biološki, ne bi mogao obuhvatiti i potpuno rastumačiti sve pojave vezane za dnevne ritmove u ljudskom organizmu, jer su neke važne pro-

mjenljive veličine višestruko određene biološko-psihološko-socijalnim okvirom te zahtijevaju tumačenje pomoću novih paradigmi (19).

Ipak, biološki pogled je moguć i dopušten, a često i dostatan, jer su promjene ritmova vrlo slične u svih sisavaca (20). Već površni biološki pogled na to područje pokazuje čvrstu vezanost promjene količine svjetla koja ulazi u retinu (dan ili noć) i dnevnih oscilacija pojedinih tjelesnih funkcija. Glavni fotoreceptorski pigment u određivanju vremenskih promjena bioloških ritmova čini se da je melanopsin u ganglijskim stanicama retine (21). Suprahijazmatska jezgra u mozgu reagira na promjene intenziteta svjetla koje pada u mrežnicu. Retinohipotalamički trakt je izravan spoj između spomenutih neuralnih struktura (22), ali treba reći da i druga anatomska područja mogu neizravno utjecati na suprahijazmatsku jezgru, primjerice N. raphe, čak i signalima koji nisu posljedica promjene intenziteta svjetla. Ne treba zaboraviti ni genikulohipotalamički trakt, treću strukturu koja izravno utječe na suprakijazmatsku jezgru (23). Sama jezgra je središnje mjesto regulacije dnevnih bioloških ritmova u organizmu, iako svaki organ posjeduje i svoje vlastite odrednice ritma (24). Prema utemeljenim spoznajama i mišljenjima upravo je ta činjenica da organi, pa čak i stanice, imaju svoje vlastite regulatore ritma, važna u tumačenju patofiziologije oscilacije dnevnih ritmova. Naime, ekspresija se gena u suprahijazmatskoj jezgri relativno polako adaptira na fazni pomak u oscilaciji intenziteta svjetla, kakav se događa kod onih koji rade u smjenama ili u onih koji dugo lete preko meridijana. Istodobno se oscilatori u mišićima, jetrima, i plućima usklađuju svaki na svoju posebnu frekvenciju (25), ali su rijetko svi zajedno usklađeni. Poučan primjer faznog pomaka u biološkim oscilatorima mozga i probavnog sustava jesu radnici u noćnim smjenama, koji su budni i aktivni te jedu veći obrok noću. Ujutro, na putu kući, velika količina svjetla, u međusobnoj interakciji oka i mozga, snažno pokreće ciklus hranjenja, ali s kašnjenjem od nekoliko sati. Stoga je potpuna prilagodba na rad noću nemoguća. Takvo stanje ima duboki i dugotrajni utjecaj na raspoloženje, spavanje i zdravlje općenito (26), a poseban problem jest promjena tjelesne težine (27).

NEISPAVANOST I GREŠKE U ANESTEZIOLOGIJI

Neispavanost liječnika u službi postala je vrlo zanimljivom nakon izvještaja da se nakon 24 sata nespavanja greške u izvođenju zadataka mogu izjednačiti s greškama koje se događaju ako ispitanik ima u krvi 0,1% alkohola (28). Budući je opasnost od alkoholiziranih liječnika socijalno jasno označena, specijalizanti su se našli u nezavidnu položaju, jer se postavilo pitanje mogu li uopće dežurati na dosadašnji način (dugi

smjenski i noćni rad). Tako su neispavanost i umor liječnika na specijalizaciji postali važna i vruća tema. Složenost problema dodatno raste uzme li se u obzir činjenica da je istraživanje nesipavanosti doista težak metodološki problem (29,30).

U svrhu boljeg razumijevanja ovoga teksta neispavanost je moguće podijeliti na akutnu i kroničnu. Definicija akutne neispavanosti se znatno promijenila. Pozornost čitatelja usmjerit ćemo onim definicijama koje se pojavljuju u anesteziološkoj literaturi. Od početnog izvještaja da nespavanje tijekom 46 sati neznatno utječe na izvođenje zadanih zadataka (31) definicija akutne neispavanosti se promijenila pa danas vrijedi spoznaja da stalna budnost duža od 16 sati znači da broj grešaka u radu raste, a pozornost pada (32,33). Kronična neispavanost je spavanje kraće od 5 sati nekoliko noći uzastopce (34). Obje vrste neispavanosti su važne u razmatranju umora i pogrešaka anesteziologa. Osim akutne i kronična neispavanost znatno utječe na kognitivne funkcije, ali u velikoj meta-analizi literature o problemu neispavanosti od 60 uključenih studija samo ih se 6 bavilo i kroničnom neispavanošću (33).

Neispavanost utječe na izvođenje zadataka koji su sastavni dio liječničkog rada, kognitivne funkcije, radno pamćenje, budnost i pozornost, finu motoriku i raspoloženje (35-41). Također su dobro dokumentirane promjene u obavljanju stručnih radnji (42). Neispavani liječnik slabije razaznaje aritmije srca. Poznat je izvještaj da neispavani specijalizant očitava elektrokardiogram s dvostruko više grešaka kada je neispavan nego kada normalno spava (43). Umor uzrokuje sporije odluke u simuliranim kliničkim scenarijima (44). Neispavani liječnici su opasnost u prometu i znatno su češće sudionici u prometnim nezgodama od drugih osoba (45).

UČINAK PROMJENE RADNOG VREMENA

Istraživanja neispavanosti i umora liječnika zbog smjenskog i noćnog rada imaju i praktične posljedice. Nakon tragedije u New Yorku u kojoj je mlada žena preminula zbog umora liječnika koji su je primili i nepravilno liječili tijekom hitnog prijma (46), pozornost je usmjerena duljini rada liječnika na specijalizaciji. Diljem svijeta su radna vremena specijalizanata skraćena. U Irskoj je 1980. radni tjedan specijalizanata ograničen na 59 sati, u Francuskoj 1983. radni mjesec na 173 sata, u državi New York 1989. g. je radni tjedan ograničen na 80 sati, u Engleskoj je 1991. skraćen na 72 sata, u Sjedinjenim Američkim Državama 2003. gornja je granica postavljena na 80 sati, a od 2004. u Europskoj Uniji je radni tjedan ograničen na 58 sati (47-49). Svakako je najpoznatija promjena kojom se 2003. godine u Americi radni tjedan ograničava na 80 sati, ne-

prekidni rad u smjeni na 24 sata uz dodatnih šest sati koji se mogu koristiti za poslove koji nemaju izravnog dodira s bolesnikom, primjerice za izobrazbu (50). Izmijenjene preporuke, prema nalazu ekspertne skupine, objavljene su 2010. godine (51).

Mnogo je rasprava pokušalo odgovoriti na pitanje koje su opasnosti i koje su dobre strane promjene radnog vremena. Promijenio se stav prema neispavanosti pa se zahtijeva barem pet sati sna prije početka rada ili najmanje dvanaest sati odmora u zadnjih 48 sati. U francuskom izvješću prepoznali su da stres povezan s noćnim radom može uzrokovati mjerljive promjene kardiovaskularnih funkcija, želučani vrijed, metaboličke promjene, depresiju i neželjene događaje povezane s umorom. U tom smislu može pomoći skraćeni broj radnih sati, ali i smanjiti medicinske greške na jednu trećinu. Kako neredovitosti u spavanju idu s rastom broja godina, a nedostatak anesteziologa uzrokuje da su oni sve stariji, uveden je koncept "odmor za sigurnost" (franc. *repos de sécurité*) (52). Najvažnije je ipak spomenuti da se intenzivno istražuje odnos skraćanja radnog tjedna i moguće promjene smrtnosti u pojedinim skupinama liječenih bolesnika (53). Zanimljivo je zamijetiti da smrtnost nije snižena, a postoje izvještaji i o povećanoj smrtnosti u bolesnika s ozljedama središnjeg živčanog sustava (54). Ipak treba zamijetiti i razlike u francuskim i američkim izvješćima. U Americi su se rasprave tek razvile i nisu pokazani jasni rezultati ograničenja radnog vremena, a u Francuskoj se iznosi činjenica da je broj grešaka značajno pao.

Nove smjernice iz 2010. godine priznaju da postoji nekoliko značajnih problema nakon uvođenja gornje granice u trajanju radnog tjedna i smjenskog rada. Zamijećeno je da mladi liječnici imaju osjećaj kako briga za bolesnika prestaje istekom administrativnog broja sati u smjeni. Također je uočeno da je broj sati postao glavnom odrednicom u stvaranju programa izobrazbe, a značajniji i veći ciljevi u tom smislu nisu nikada ostvareni. U tome bi trebalo veću pozornost obratiti kontroli, nadgledanju i pomoći fakultetskih tijela, kako u pružanju skrbi bolesnicima, tako i u stvaranju studija koje istražuju odnos neispavanosti i obavljanja zadataka tijekom smjenskog rada. Sigurnost bi u najširem smislu trebala postati središnji pojam u traženju kvalitetnih rješenja problema neispavanosti i smjenskog rada specijalizanata. Treći čimbenik koji je jasno naznačen u komentaru smjernica iz 2010. godine jest činjenica da su mladi liječnici, unatoč skraćenom radnom tjednu, jednako neispavani i jednako umorni kao prije.

Posebno treba primijetiti da studije koje koriste velike uzorke, koji obuhvaćaju široku nacionalnu razinu, nisu pokazale jasni pomak prema boljem liječenju bolesnika (55), nakon primjene smjernica iz 2003. godine.

METODOLOŠKE ZAMKE

Istraživanje promjena kognitivnih funkcija koje nastaju u radnika koji rade u smjenama i noću, problema neispavanosti i promjene bioloških ritmova, nije lako niti jednostavno. Odmah treba reći da se danas rijetko u anesteziološkoj literaturi koriste samo psihometrijski testovi, već su vrlo često u istraživanje uključeni i neki zadaci koje anesteziolog mora znati obaviti tijekom svoga rada. Također raste uporaba kognitivnih stimulatora koji mogu precizno mjeriti vremena reakcije ili kašnjenja kod nekih zadataka, pa su istraživanja vjerodostojnija. Svakako treba obratiti pozornost na to kojim i kakvim metodama i s kojom preciznošću su autori obavili istraživanja.

Posebni komentar zaslužuje veličina uzorka. Čak i u velikim edukacijskim kućama, klinikama za anesteziologiju, teško je dosegnuti uzorak ispitanika koji premašuje brojku od sto specijalizanata ili specijalista anesteziologije. To odmah dovodi u sumnju rezultate, jer statističke metode ponekad traže puno veće uzorke ispitanika, ovisno o temeljnoj varijabilnosti neke ispitivane pojave. Za razliku od anesteziološke literature, ergonomska i epidemiološka istraživanja nude izvještaje o rezultatima koji su nastali na uzorcima od nekoliko tisuća ispitanika (56).

Istraživanja čiji su predmet specijalizanti ili specijalisti anesteziologije moraju u interpretaciji rezultata testova uzeti u obzir tradicionalističko gledanje da je ta skupina zdravstvenih radnika sklonija promjenama raspoloženja, pa i pravim depresijama, te da postoji povećana sklonost samoubojstvima, iako novija istraživanja o tom posljednjem izriču temeljitu sumnju (57). Definitivnih odgovora još nema, no autori koji se bave deprivacijom spavanja ističu kako je nužno ispitivati njezine posljedice ne samo na kognitivne već i na emocionalne funkcije (58).

Poseban problem čini sama narav anesteziološkog posla. Naime, danas je moguće trajno u realnom vremenu pratiti preko četiri stotine promjenjivih veličina tijekom anestezije. Njihov prikaz zahtijeva istodobno gledanje nekoliko ekrana pa je distribucija pažnje anesteziologa daleko veća i dugotrajnija nego u kirurškim ili drugim medicinskim strukama (59,61). Dugotrajna distribucija pažnje znatno utječe na kognitivne funkcije (62,63). Poznata je anegdota o anesteziologu koji petnaest minuta gleda u kapnografsku krivulju koja stalno polako pada, a on ne poduzima ništa da se stanje promijeni (usmeno priopćenje na kongresu *European Society for Technology and Computing in Anesthesia and Intensive Care*, Goldeg, Austrija 1991).

ZAKLJUČAK

Problem neispavanosti, umora i promjene kognitivnih funkcija u anesteziologa, specijalizanata i specijalista, djelomice je vezan uz smjenski i noćni rad. Promjena kognitivnih funkcija otvara prostor za greške u radu, lošiji proces izobrazbe te lošiju skrb o bolesnicima. Posebno treba istaknuti mogućnost razvoja poremećaja cirkulacije, promjene raspoloženja, povišenje tjelesne težine i sudioništvo u prometnim nezgodama onih liječnika anesteziologa koji redovito rade u smjenama i noću. Problem je u Republici Hrvatskoj nedovoljno prepoznat.

LITERATURA

1. Knutsson A, Åkerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986; 2: 9-92.
2. Woo JM, Postolache TT. The impact of work environment on mood disorders and suicide: Evidence and implications. *Int J Disabil Hum Dev* 2008; 7: 185-200.
3. Rouch I, Wild P, Ansiau D, Marquié JC. Shiftwork experience, age and cognitive performance. *Ergonomics* 2005; 48: 1282-93.
4. Samkoff JS, Jacques CH. A review of studies concerning effects of sleep deprivation and fatigue on residents' performance. *Acad Med* 1991; 66: 687-93.
5. Howard SK, Gaba DM, Smith BE i sur. Simulation study of rested versus sleep-deprived anesthesiologists. *Anesthesiology* 2003; 98: 1345-55; discussion 5A.
6. Sarıcaoğlu F, Akinci SB, Gözaçan A, Güner B, Rezaki M, Aypar U. The effect of day and night shift working on the attention and anxiety levels of anesthesia residents. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16: 106-12.
7. Cao CG, Weinger MB, Slagle J i sur. Differences in day and night shift clinical performance in anesthesiology. *Hum Factors* 2008; 50: 276-90.
8. Mathias LA, Coelho CM, Vilela EP, Vieira JE, Pagnocca ML. Short sleep latency in residents after a period on duty in anesthesia. *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54: 693-9.
9. Bartel P, Offermeier W, Smith F, Becker P. Attention and working memory in resident anaesthetists after night duty: group and individual effects. *Occup Environ Med* 2004; 61: 167-70.
10. Coburn M, Henzler D, Baumert JH, Fimm B, Drüke B, Rossaint R. Influence of a 30-min break on divided attention and working memory in resident anaesthetists on daily routine. *Br J Anaesth* 2006; 97: 315-9.
11. Gander P, Millar M, Webster C, Merry A. Sleep loss and performance of anaesthesia trainees and specialists. *Chronobiol Int* 2008; 25: 1077-91.
12. Singer SJ, Gaba DM, Geppert JJ, Sinaiko AD, Howard SK, Park KC. The culture of safety: results of an organization-wide survey in 15 California hospitals. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 112-8.

13. Pontone S, Brouard N, Scherpereel P, Boulard G, Arduin P. Results of a national survey by the French College of Anaesthesiologists (CFAR) and the French National Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), supported by the National Institute for Demographic Studies (INED), *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 398-407.
14. Tuffs A. German doctors claim shorter working hours threaten patient care. *BMJ* 2002; 24: 1240.
15. Williamson JA, Webb RK, Sellen A, Runciman WB, Van der Walt JH. The Australian Incident Monitoring Study. Human failure: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 678-83.
16. Gander PH, Merry A, Millar M, Weller J. Hours of work and fatigue-related error: a survey of New Zealand anaesthetists. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 178-83
17. Karanovic N, Carev M, Kardum G i sur. The impact of a single 24 h working day on cognitive and psychomotor performance in staff anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 825-32.
18. Carev M, Karanović N, Bagatin J i sur. Blood pressure dipping and salivary cortisol as markers of fatigue and sleep deprivation in staff anesthesiologists. *Coll Antropol* 2011; 35 Suppl 1: 133-8.
19. Orsucci FF. The Paradigm of Complexity in Clinical Neurocognitive Science. *Neuroscientist* 2006; 12: 90-7.
20. Klein DC, Moore RY, Reppert SM, ur. *Suprachiasmatic Nucleus: the Mind's Clock*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
21. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N i sur. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003; 424: 76-81.
22. Moore RY, Speh JC . Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004; 1010: 169-73.
23. Bezerra de Pontes AL, Galvão RC, Engelberth J, Expedito da Silva Nascimento. Serotonin and circadian rhythms. *Psychol Neurosci* 2010; 3: 217-28.
24. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 250-60.
25. Yamazaki S, Numano R, Abe M i sur. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000; 288: 682-5.
26. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(suppl 1): 11-15.
27. Fonken LK, Workman JL, Walton JC i sur. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:18664-9.
28. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 1997; 88: 235.
29. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiol* 1973; 10: 431-6.
30. Currcio G, Casagrande M, Bertini M. Sleepiness: evaluating and quantifying methods. *Int J Psychophysiol* 2001; 41: 251-63.
31. Naitoh P. Sleep deprivation in human subjects: a reappraisal. *Waking Sleeping* 1976; 1: 53-60.
32. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE i sur. Harvard Work Hours, Health and Safety Group. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Engl J Med* 2004; 351: 1829-37.
33. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW i sur. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* 2004; 351: 1838-48.
34. Carskadon M, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiol* 1981; 18: 107-13.
35. Friedman RC, Bigger JT, Kornfield DS. The intern and sleep loss. *N Engl J Med* 1971; 285: 201-3.
36. Leung L, Becker CE. Sleep-deprivation and house staff performance — Update 1984-1991. *J Occup Med* 1992; 34: 1153-60.
37. Samkoff JS, Jacques CHM. A review of studies concerning effects of sleep-deprivation and fatigue on residents' performance. *Acad Med* 1991; 66: 687-93.
38. Schwartz AJ, Black ER, Goldstein MG i sur. Levels and causes of stress among residents. *J Med Educ* 1987; 62: 744-53.
39. Asken MJ, Raham DC: Resident performance and sleep deprivation: a review. *J Med Educ* 1983; 58: 382-8.
40. Garcia EE. Sleep deprivation in physician training. *NY State J Med* 1987; 87: 637-8.
41. Lingenfelter T, Kaschel R, Weber A, Zaiser-Kaschel H, Jakober B, Kuper J. Young hospital doctors after night duty – their task-specific cognitive status and emotional condition. *Med Educ* 1994; 28: 566-72.
42. Klose KJ, Wallace-Barnhill GL, Craythorne NWB. Performance test results for anesthesia residents over a five-day week including on-call duty. *Anesthesiology* 1985; 63: A485.
43. Friedman RC, Bigger JT, Kornfeld DS. The intern and sleep loss. *N Engl J Med* 1971; 285: 201-3.
44. Denisco RA, Drummond JN, Gravenstein JS. The effect of fatigue on the performance of a simulated anesthetic monitoring task. *J Clin Monit* 1987; 3: 22-24.
45. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. *J Sleep Res* 1995; 4: 4-11.
46. Asch DA, Parker RM. The Libby Zion Case. *N Engl J Med* 1988; 12: 771-5.
47. Pickersgill T. The European working time directive for doctors in training. *BMJ* 2001; 321: 266.
48. Philiber I, Friedman P, Williams TW. New requirements for resident duty hours. *JAMA* 2002; 288: 1112-4.
49. Taoda K, Nakamura K, Kitahara T, Nishiyama K. Sleeping and Working Hours of Residents at a National University Hospital in Japan. *Industrial Health* 2008; 46: 594-600.
50. Philibert I, Friedman P, Williams WT. New requirements for resident duty hours. *JAMA* 2002; 288: 1112-4.
51. Nasca TJ, Day SH, Amis ES Jr, for the ACGME Duty Hour Task Force. The New Recommendations on Duty Hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med* 2010; 363: e3.
52. Mion G, Ricouard S. Rest for safety: which stakes?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 638-48.

53. Volpp KG, Rosen AK, Rosenbaum PR i sur. Mortality Among Hospitalized Medicare Beneficiaries in the First 2 Years Following ACGME Resident Duty Hour Reform. *JAMA* 2007; 298: 975-83
54. Hoh BL, Neal DW, Kleinhenz DT, Hoh DJ, Mocco J, Barker FG 2nd. Higher Complications and No Improvement in Mortality in the ACGME Resident Duty-Hour Restriction Era: An Analysis of Over 107,000 Neurosurgical Trauma Patients in the Nation wide Inpatient Sample Database. *Neurosurgery* 2012, Jan 6.
55. Volpp KG, Rosen AK, Rosenbaum PR i sur. Mortality among patients in VA hospitals in the first 2 years following ACGME resident duty hour reform. *JAMA* 2007; 298: 984-92.
56. Philibert I. Sleep loss and performance in residents and nonphysicians: a meta-analytic examination. *Sleep* 2005; 28: 1392-402.
57. Wieclaw J, Agerbo E, Mortensen PB, Bonde JP. Risk of affective and stress related disorders among employees in human service professions. *Occup Environ Med* 2006; 63: 314-9.
58. Walker MP. Sleep, memory, and emotion. *Prog Brain Res* 2010;185:49-68.
59. Weinger MB, Englund CE. Ergonomic and human factors affecting anesthetic vigilance and monitoring performance in the operating room environment. *Anesthesiology* 1990; 73: 95-1021.
60. Paget NS, Lambert TF, Sridhar K. Factors affecting an anaesthetist's work: some findings on vigilance and performance. *Anaesth Intensive Care*. 1981; 9: 359-65.
61. Loeb RG. A measure of intraoperative attention to monitor displays. *Anesth Analg* 1993; 76: 337-41.
62. Warm JS, Parasuraman R, Matthews G. Vigilance requires hard mental work and is stressful. *Hum Factors* 2008; 50: 433-41.
63. Tien G, Zheng B, Atkins MS. Quantifying surgeons' vigilance during laparoscopic operations using eyegaze tracking. *Stud Health Technol Inform* 2011; 163: 658-62.

S U M M A R Y

DOES THE ANESTHESIOLOGIST SLEEP SOUNDLY?

A. SEKULIĆ, B. MAZUL SUNKO¹ and M. TADINAC²

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, Division of Neuroanesthesia and Neurointensive Care, Zagreb University Hospital Center, ¹University Department of Anesthesiology and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital and ²Department of Psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Working in night shifts influences human health, mood, and cognitive functions. Anesthesia residents and consultants work in long shifts that include the night. Changes of cognitive functions may diminish the quality of anesthesiologist's work, increase the number of errors, and endanger the patient. Changes of biological rhythms can influence health of the anesthesiologist himself. The alterations in circulation, metabolism, memory, fine motor control, mood and attention have been recorded. After night work, the possibility of car accident for an anesthesiologist is higher. Attempts have been made to reduce negative influences of night work by shortening the number of working hours during the week. The debate about this step is vivid and still present. From this viewpoint, the most interesting aspects are the quality of educational process, the number of errors in practical work, and the quality of health care. After shortening of working hours, there are no clear indicators of the positive effects in any of these fields. Shortening of the working week is part of 'the culture of safety' in anesthesiology.

Key words: anesthesiologist, sleep deprivation, cognitive functions, fatigue, working week

PATOFIZIOLOGIJA DELIRIJA

TAJANA ZAH BOGOVIĆ¹, DINKO TONKOVIĆ, ANTE SEKULIĆ¹, DANIELA BANDIĆ-PAVLOVIĆ¹,
ROBERT BARONICA¹, MARKO BOGOVIĆ², SANJA SAKAN¹, INA FILIPOVIĆ GRČIĆ¹ i
BORIS TOMAŠEVIĆ¹

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje "Sv. Duh",¹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb i² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Danas je razumijevanje patofizioloških mehanizama delirija još uvijek ograničeno, ali postoji više obećavajućih hipoteza. Smatra se da biomarkeri osjetljivi na smrt neurona ili glija stanica dobro ukazuju na delirij. Za više neurotransmitera se podrazumijeva da su uključeni u stanje delirija s najvećim naglaskom na acetilkolin i dopamin koji djeluju na suprotne načine, acetilkolin smanjuje podražljivost neurona, a dopamin je povećava. Ostali neurotransmiteri koji vjerojatno imaju ulogu u patogenezi delirija su: gama-aminobutirična kiselina, glutamat kao i svi monoamini. Sepsa koja vodi do sindroma sustavnog upalnog odgovora često se prezentira delirijem i možda je i najčešći uzročni čimbenik za delirij u JIL-u uz sedative i analgetike kao najzastupljenije jatrogene čimbenike rizika. Bolesnici koji su dobivali benzodiazepine imaju veću vjerojatnost da će imati postoperativni delirij nego oni koji nisu. Postoperativne kognitivne promjene su češće u starijih nego u mlađih bolesnika, a može ih se kategorizirati kao postoperativni delirij, postoperativna kognitivna disfunkcija i demencija. Mehanizmi odgovorni za postoperativne kognitivne promjene nisu u potpunosti poznati, ali sigurno je da su multifaktorski. Čimbenici rizika mogu se vezati uz karakteristike bolesnika, vrstu operacije i tip anestezije.

Ključne riječi: delirij, JIL, postoperativna kognitivna disfunkcija, anestezija, kirurgija, rizični faktori

Adresa za dopisivanje: Tajana Zah Bogović, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: tajana.zah.bogovic@mef.hr

UVOD

Danas je razumijevanje patofizioloških mehanizama delirija još uvijek ograničeno, ali postoji više obećavajućih hipoteza. Vjerojatno je najbolje patofiziologiju delirija objasniti multifaktorskim modelom koji podrazumijeva složene međuodnose između okidača i rizičnih faktora. U jednom rukopisu nije moguće iznijeti sve teorije, stoga je fokus ovdje na sljedećem: biomarkeri i neurotransmiteri, smanjen oksidativni metabolizam i smanjen cerebralni protok krvi, upala i sepsa, sedative i analgetici, kirurški čimbenici i postoperativna kognitivna disfunkcija (POKD).

BIOMARKERI

Nekoliko istraživanja ukazuje da delirij uzrokuje oštećenja mozga (1-4). Zbog toga se smatra da biomarkeri kao što su neuron-specifične enolaze, S-100 beta i živčani tau protein osjetljivi na smrt neurona ili glija stanica dobro ukazuju na delirij. Konkretno, S-100 beta je povezan s postoperativnom kognitivnom disfunkcijom (4).

Ostale teorije predlažu da neki metaboliti koji su važni za funkcioniranje mozga mogu poslužiti kao potencijalni biomarkeri delirija (5-7). Visoka razina serumskog fenilalanina i niska serumskog triptofana povezane su s delirijem (8,9). Metaboliti melatonina u urinu su viši u osoba s hipoaktivnim tipom delirija, a

niži u onih s hiperaktivnim delirijem (10). Jedno istraživanje je pokazalo (9) da koncentracije velikih neutralnih aminokiselina imaju utjecaj na razinu serotonina u mozgu i na delirij.

Drugi potencijalni biljeg je melatonin (10). Njega izlučuje epifiza i može također biti povezan s poremećajima spavanja koji su zajednički deliriju (11). Kortizol također može biti povezan s delirijem (12). Visoka razina stresa nastala zbog okruženja jedinice intenzivnog liječenja (JIL) može aktivirati simpatički živčani sustav, lučenje kortizola i drugih hormona stresa (12). Visoka razina kateholamina je povezana s delirijem tremensom, ali rezultati su manje jasni glede delirija u JIL-u. Budući da stres u JIL-u može biti intenzivan, ali je kraćeg trajanja od stanja obično povezanih s kortizolom (npr. depresije), povezanost između kortizola i delirija može biti manje jasna. Druga je mogućnost da se povezanost između delirija i hormona stresa može samo manifestirati na visokim ili niskim razinama.

NEUROTRANSMITERI

Za delirij se smatra da je neurobiheviorna manifestacija neravnoteže u sintezi, otpuštanju i inaktivaciji neurotransmitera koji inače kontroliraju kognitivne funkcije, ponašanje i raspoloženja. Podrazumijeva se da je u stanje delirija uključeno više neurotransmitera s najvećim naglaskom na acetilkolin i dopamin koji djeluju na suprotne načine; acetilkolin smanjuje podražljivost neurona, a dopamin je povećava. Neravnoteža jednog ili oba neurotransmitera dovodi do neuronalne nestabilnosti i nepredvidljive neurotransmisije. Naime, višak dopamina ili manjak acetilkolina su povezani s delirijem.

Najvažniji neurotransmiter u retikularnom aktivacijskom sustavu (RAS) je acetilkolin, relativni manjak kolinergičkih rezervi u starijih osoba (npr. zbog mikrovaskularne bolesti ili zbog atrofije mozga) mogu biti neuralni temelj povećanog rizika od delirija u gerijatrijskoj populaciji. Lijekovi s antikolinergičkom aktivnosti vjerojatno narušavaju taj sustav još više. Han i suradnici smatraju da su bolesnici s većom antikolinergičkom aktivnosti zbog nuspojave lijekova pod većim rizikom za delirij (13). Neki znanstvenici sumnjaju u relevantnost antikolinergičke aktivnosti u kognitivnim funkcijama. Biljeg "serumska antikolinergička aktivnost" (SAA) razvijen je kao biološki indikator za otkrivanje antikolinergičkih procesa. Za SAA se vjeruje da može prijeći krvno-moždanu barijeru i u nekoliko se kliničkih studija izvijestilo o vezi između učestalosti delirija i razini SAA-a (14-16). Prigodom smanjenog oksidativnog metabolizma dopaminski neuroni oslobađaju veće količine dopamina, njegova naknadna ponovna pohrana i izvanstanični metabolizam su

također poremećeni. Teorijski, dopamin kod visokih koncentracija olakšava ekscitatorne učinke glutamata. Dodatno komplicira činjenica da postoje različiti podtipovi receptora (npr. D2 u odnosu na D4 receptore), koji različito utječu na ponašanje, budući da različiti dijelovi mozga imaju veće koncentracije dopaminskih liganda. Ostali neurotransmiteri koji vjerojatno imaju ulogu u patogenezi delirija su: gama-aminobutirična kiselina (GABA), glutamat, kao i svi monoamini (serotonin, noradrenalin i dopamin). GABA, primarni inhibitorni neurotransmiter u CNS-u, ima snažan utjecaj. Nekoliko lijekova najčešće propisivanih u JIL-u (npr. benzodiazepini i propofol) imaju visok afinitet za receptore GABA-e u ključnim područjima kao što je moždano deblo. Smanjeni oksidativni metabolizam smanjuje moždani protok krvi. Engel i Romano su proveli istraživanja koja su pokazala da je delirij povezan s difuznim usporavanjima na EEG-u, nalaz koji predstavlja smanjenje metabolizma mozga. Oni su pretpostavili da je delirij rezultat "cerebralne insuficijencije" (globalno smanjenje cerebralnog oksidativnog metabolizma), faktora za koji se zna da je važan u patogenezi MOF-a (17). Nedavno je radiološkom dijagnostikom prikaza mozga pokazano da delirij može prije biti uzrokovan raširenom disfunkcijom mozga nego lokaliziranom. Koristeći poboljšani Xenon CT za vrijeme i nakon akutnog delirija, nađeno je da su pacijenti imali 42% smanjenje u ukupnom cerebralnom protoku krvi (CBF) i još veće smanjenje CBF-a u subkortikalnim i okcipitalnim regijama mozga. (18). Smanjenje CBF-a ukazuje da je delirij generalizirana disfunkcija mozga. Kada promjene u protoku krvi u CNS-u traju dovoljno dugo mogu izazvati apoptotične mehanizme kao što je autofagija što dovodi do oštećenja mozga i dugoročnih kognitivnih oštećenja.

UPALA I SEPSA

Upala ima značajnu ulogu u disfunkciji više organa kod kritičnih bolesti (19) i upalne abnormalnosti uzrokovane endotoksinima i citokinima vjerojatno pridonose razvoju delirija u JIL-u. Upalni medijatori nastali tijekom kritičnih bolesti (na primjer, čimbenik nekroze tumora- α , interleukin-1, i drugi citokini i kemokini) pokreću kaskadu endotelnih oštećenja, tromboze i mikrovaskularnih oštećenja.

Istraživanja na životinjskim modelima su pokazala da upalni medijatori prelaze krvno-moždanu barijeru (20), povećavaju vaskularnu permeabilnost mozga (21) što dovodi do promjena na elektroencefalogramu (EEG) koje se mogu vidjeti u septičkih bolesnika s delirijem (22). Upala može potaknuti moždanu disfunkciju smanjujući moždani protok krvi zbog formiranja mikroagregata od fibrina, trombocita, neutrofila i eri-

trocita u moždanoj mikrovaskulaturi i izazivajući vazokonstrikciju cerebralne vaskulature preko aktivacije $\alpha 1$ -adrenoceptora ili preko uplitanja u sintezu neurotransmitera i promjenu neurotransmisije.

SEPSA

Dijagnosticirana sepsa ili samo postavljena sumnja na infekciju koja vodi do sindroma sustavnog upalnog odgovora često se prezentira delirijem i možda je najčešći uzročni čimbenik za delirij u JIL-u. Nekoliko je mogućih objašnjenja koja ukazuju da je sepsa možda put za akutnu disfunkciju CNS-a i oštećenje mozga preko degradacije krvno-moždane barijere i upale u CNS-u. Prevalencija delirija tijekom sepse je u rasponu od 9% do 71%, ovisno o definiciji. Septička upalna kaskada ima potencijal za smanjenje potrebnog kisika i hranjivih tvari koji se isporučuje stanicama jer utječe na kapilarni protok krvi (23-25). Povišene razine čimbenika nekroze tumora-alfa, interleukina-1 i drugih citokina i kemokina koji se izlučuju kao odgovor na lipopolisaharide mogu uzrokovati diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i pojačano prijanjanje leukocita na vaskularni endotel te poticati endotelna oštećenja. Sharshar i sur. smatraju da sepsom izazvana encefalopatija može nastati iz degradacije krvno-moždane barijere, što dovodi do njene povećane propusnosti (26). Oni su izvijestili da pojedinci koji su imali septički šok imaju abnormalni MR s različitim stupnjevima encefalopatije i oštećenja bijele tvari (27). Štoviše, u sepsi produljena izloženost lipopolisaharidima može narušiti sinaptički prijenos i podražljivost piramidnih neurona u hipokampusu (28).

Da bismo bolje razumjeli kako sepsa i druge akutne infekcije mogu dovesti do delirija, bit će potrebno naći biomarkere toga procesa.

SEDATIVI I ANALGETICI

Sedativi i analgetici su vodeći jatrogeni čimbenici rizika za razvoj delirija u JIL-u (29-32). Ti lijekovi, međutim, mogu imati niz nuspojava. Više studija je pokazalo povezanost između delirija i izloženosti sedativima i analgeticima. Više od 90% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji prima benzodiazepine i opijate (33,34) kako bi se poboljšalo oksigenaciju i ublažilo uznemirenost. Nažalost, propisivanja količina i intervali doziranja u velikoj se mjeri temelje na kliničkom iskustvu, a ne na znanstveno dokazanim smjernicama. Često se može pronaći i mlade i stare pacijente u lijekovima induciranim delirijem (35). Marcantonio i sur. su izvijestili da bolesnici koji su dobivali benzodiazepine imaju veću

vjerojatnost da će imati postoperativni delirij nego oni koji nisu dobivali benzodiazepine (35). Dubois i sur. su pokazali su da opioidi (morfin i meperidin) mogu biti povezani s delirijem u JIL-u (36). Sedativi koji ne djeluju preko GABA receptora, kao što su $\alpha 2$ -receptor agonisti (klonidin, deksmedetomidin) mogu smanjiti rizik za delirij u pacijenata u JIL-u u usporedbi s rizikom koji se može pripisati benzodiazepinima. Morrison i sur. su utvrdili da pacijenti koji su primali opioide (>10 mg/dan parenteralno morfin sulfat ekvivalent) imaju manju vjerojatnost da će razviti delirij od pacijenata koji su primali manje analgezije (37). Razumljivo je da velike doze i proširena uporaba sedativa i analgetika često imaju za posljedicu prekomjernu sedaciju, a to može biti smanjeno, ali ne i potpuno eliminirano pomoću kliničkih protokola koji se koriste.

KIRURŠKI ČIMBENICI I POSTOPERATIVNA KOGNITIVNA DISFUNKCIJA (POKD)

Postoperativna zbunjenost i kognitivni problemi su češći u starijih (>65 godina) nego u mlađih bolesnika (38), a može ih se kategorizirati kao postoperativni delirij, postoperativna kognitivna disfunkcija (POKD) i demencija. Procjenjuje se da se poslijeoperacijski delirij događa u najmanje 20% od 12,5 milijuna osoba starijih od 65 godina koji su hospitalizirani svake godine. Postoji rastuća zabrinutost o tom problemu, jer starije osobe su najbrže rastući segment stanovništva i čine 25-30% svih kirurških zahvata. Postoperativni delirij (POD) se definira kao akutna promjena u mentalnom stanju okarakterizirana oštećenjem kognitivnih funkcija (orijentacijom, memorijom i organizacijskim sposobnostima), nemogućnošću koncentracije i održavanja pažnje, smetnjama u percepciji te utjecajem na ciklus spavanja i budnosti. Problem je još teži znajući da pacijenti koji pate od delirija imaju veći postoperativni morbiditet i mortalitet, kao i duži boravak u JIL-u, a i u bolnici, što uzrokuje veće troškove hospitalizacije. Delirij se može podijeliti u hiperaktivni (uznemireni), hipoaktivni (tihan) i mješoviti (39,40). Delirij, osobito hipoaktivni, često ostaje neotkriven (40). POKD je suptilno oštećenje pamćenja, koncentracije i obrade informacija koje se razlikuje od delirija i demencije. POKD i dalje slabo patofiziološki razumijemo. Većina onih koji razviju te simptome su bolesnici podvrgnuti kardiovaskularnim operacijama, velikim abdominalnim i ortopedskim operacijama. U kardiokirurgiji, mjehurići zraka i lipidne čestice emboliziraju arteriole u mozgu tijekom ekstrakorporalne cirkulacije. Iako je to reverzibilne prirode, endotelne ozljede ostaju trajne kao rezultat ishemizacije i stvara se lokalni perivaskularni edem koji uzrokuje povećanu difuzijsku udaljenost za kisik do živčane stanice. Mehanizmi odgovorni za postoperativne kognitivne promjene nakon nekardioki-

rurških operacija nisu u potpunosti poznati, ali sigurno su multifaktorski. Potencijalni čimbenici rizika mogu se svrstati u karakteristike bolesnika, operacije i anestezije. Čimbenici koji su povezani s povećanim rizikom su poodmakla dob, senzorna deprivacija (vizualna ili slušna), nedostatak sna, društvena izolacija, fizička sputanost, korištenje urinarnog katetera, polifarmacija, korištenje psihoaktivnih droga, komorbiditeti, teška osnovna bolest (posebno infekcija, prijelom, ili moždani udar), preoperativna kognitivna oštećenja i preoperativna depresija, temperaturna abnormalnost (groznica ili hipotermija), dehidracija, pothranjenost i niski serumski albumini, šećerna bolest, fibrilacija atrijska, preoperativno uzimanje beta-blokatora, dužina zahvata, alkoholizam, korištenje benzodiazepina i nikotina (41-43). Brojne studije su pokazale da su preoperativni cerebralni infarkt ili kognitivna oštećenja čimbenici rizika za postoperativne kognitivne probleme (44,45). Satz opisuje koncept moždane rezerve, što može pomoći objasniti osjetljivost za postoperativne kognitivne probleme, veća moždana rezerva je zaštitni faktor, a manja je faktor ranjivosti koji lakše dovodi do patologije (46). Bedfordov originalni koncept da je opća anestezija odgovorna za postoperativne kognitivne probleme se još uvijek istražuje (47). Dvije velike prospektivne studije su ocjenjivale kognitivni ishod nakon regionalne u odnosu na opću anesteziju, nakon velikih operacija (48,49). Obje jasno pokazuju da tip anestezije (opća u odnosu na regionalnu) nije utjecao dugoročno na kognitivni ishod. Međutim, svi bolesnici koji su bili u regionalnoj anesteziji dobili su i intravenski opioide i sedative tijekom kirurškog zahvata. Stoga nije poznato je li regionalna anestezija bez dodatnih intravenskih lijekova nosi poboljšani postoperativni kognitivni ishod. Utjecaj intraoperacijskog korištenja remifentanila na prama fentanilu na POD zabilježili su Radtke i sur. u retrospektivnoj studiji i otkrili nižu incidenciju POD u onih koji su primili remifentanil (50). Postoji zabrinutost da udahnuti inhalacijski anestetik može promijeniti mozak na trajni način i vjerojatno ubrzati tijek Alzheimerove bolesti te doprinijeti poslijeoperacijskim kognitivnim problemima u predisponiranih pojedina (51). Sedativi koji djeluju preko GABA receptora, kao što su benzodiazepini, pridonose patofiziologiji delirija (52). Propofol može djelovati delirantno zbog djelovanja na GABA receptore kao benzodiazepini, ali čini se da postoji ovisnost o dozi (52). Pokazalo se da ketamin, klasično smatran kao anestetik s potencijalom izazivanja delirija, smanjuje incidenciju postoperativnog delirija, ako se primijeni jednom kod indukcije u anesteziju kod kardijalne kirurgije zbog popratne karakteristike anti-upalnog učinka (53). Alfa 2-agonisti, kao što su klonidin i deksmedetomidin uzrokuju sedaciju, ali ne i delirij kao benzodiazepini. Buduća istraživanja bi trebala biti usredotočena na prevenciju i liječenje poslijeoperacijskih kognitivnih problema u visoko rizičnih pacijenata.

LITERATURA

1. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 2006; 130: 869-78.
2. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ i sur. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 937-41.
3. Hopkins RO, Jackson JC. Assessing neurocognitive outcomes after critical illness: are delirium and long-term cognitive impairments related? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 388-94.
4. Shaaban A, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-98.
5. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 213-9.
6. Avila J, Lucas JJ, Perez M i sur. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 2004; 84: 361-84.
7. Lomas JP, Dunning J. Best evidence topic report: S-100b protein levels as a predictor for long-term disability after head injury. *Emerg Med J* 2005; 22: 889-91.
8. Van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 125-31.
9. Flacker JM, Lipsitz LA. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J Gerontol Biol Sci* 2000; 55A: B249-52.
10. Balan S, Leibovitz A, Zila SO. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 363-6.
11. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129: 1468-77.
12. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Interrelationship between delirium and dementia: serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2006; 61A: 1281-6.
13. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1099-105.
14. Thomas RI, Cameron DJ, Fahs MC. A prospective study of delirium and prolonged hospital stay: exploratory study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 937-40.
15. Tune LE, Damlouji NE, Holland A i sur. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981; 2: 651-3.
16. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 82-6.
17. Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002; 28: 369-75.
18. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 337-9.

19. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: S99-106.
20. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 461-6.
21. Huynh HK, Dorovini-Zis K. Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. *Am J Pathol* 1993; 142: 1265-78.
22. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 1984; 246: R994-R999.
23. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 23-38.
24. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Röther J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1231-4.
25. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 645-59.
26. Sharshar T, Carlier R, Bernard F i sur. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798-806.
27. Sharshar T, Carlier R, Bernard F i sur. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798-806.
28. Hellstrom IC, Danik M, Luheshi GN, Williams S. Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-1 β -dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus* 2005; 15: 656-64.
29. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
30. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L i sur. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
31. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7.
32. Ely EW, Gautam S, Margolin R i sur. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
33. Esteban A, Anzueto A, Frutos F i sur. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
34. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2000; 342: 1520-2.
35. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L i sur. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
36. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
37. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M i sur. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
38. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW i sur. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
39. Godfrey A, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, O'Leighin G, Meagher D. Validating a new clinical subtyping scheme for delirium with electronic motion analysis. *Psychiatry Res* 2010; 178: 186-90.
40. Godfrey A, Conway R, Leonard M, Meagher D, O'Leighin GM. Motion analysis in delirium: a discrete approach in determining physical activity for the purpose of delirium motoric subtyping. *Med Eng Phys* 2010; 32: 101-110.
41. Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 1005-1011.
42. Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N i sur. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 379-83.
43. Katznelson R, Djaiani G, Mitsakakis N i sur. Delirium following vascular surgery: increased incidence with preoperative beta-blocker administration. *Can J Anaesth* 2009; 56: 793-801.
44. Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Greene NH, Monk TG. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology* 2009; 110: 781-7.
45. Jankowski CJ, Trenerry MR, Cook DJ i sur. Cognitive and functional predictors and sequelae of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective joint arthroplasty. *Anesth Analg* 2011; 112: 1186-93.
46. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology* 1993; 7: 273-5.
47. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269: 259-63.
48. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM i sur. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
49. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44-50.
50. Radtke FM, Franck M, Lorenz M i sur. Remifentanyl reduces the incidence of postoperative delirium. *J Int Med Res* 2010; 38: 1225-32.
51. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H i sur. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101: 703-9.
52. Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011; 58: 149-56.
53. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal i sur. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651-7.

S U M M A R Y

PATHOPHYSIOLOGY OF DELIRIUM

T. ZAH BOGOVIĆ¹, D. TONKOVIĆ, A. SEKULIĆ¹, D. BANDIĆ-PAVLOVIĆ¹, R. BARONICA¹, M. BOGOVIĆ²,
S. SAKAN¹, I. FILIPOVIĆ GRČIĆ¹ and B. TOMAŠEVIĆ¹

University of Zagreb, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, ¹University of Zagreb School of Medicine, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb University Hospital Center and ²University of Zagreb School of Medicine, University Department of Surgery, Zagreb, Croatia

Today's understanding of the pathophysiological mechanisms of delirium is still limited, but there are several promising hypotheses. It is believed that biomarkers sensitive to death of neurons or glial cells indicate delirium. Several neurotransmitters are considered to be involved in the state of delirium, with greatest emphasis on acetylcholine and dopamine acting in opposite ways; acetylcholine reduces, while dopamine increases neuron excitability. Other neurotransmitters that probably play a role in the pathogenesis of delirium are GABA, glutamate and monoamines. Sepsis leading to systemic inflammatory response syndrome often presents with delirium and perhaps is the most common causal factor for delirium in intensive care unit; sedatives and analgesics are also common iatrogenic risk factors. Patients receiving benzodiazepines are more likely to have postoperative delirium than those who do not. Postoperative cognitive changes are more common in older than in younger patients, and they can be categorized as postoperative delirium, postoperative cognitive dysfunction and dementia. The mechanisms responsible for postoperative cognitive changes are not fully understood, but it is certain that they are multifactorial. Risk factors may be associated with patient characteristics, type of surgery and type of anesthesia.

Key words: delirium, intensive care unit, postoperative cognitive dysfunction, anesthesia, surgery, risk factors

POSILIJEOPERACIJSKI POREMEĆAJI MENTALNIH FUNKCIJA U KARDIOVASKULARNOJ KIRURGIJI

DINKO TONKOVIĆ^{1,2}, DRAGAN KOROLIJA MARINIĆ³, ROBERT BARONICA⁴, DAGMAR OBERHOFER³,
DANIJELA BANDIĆ PAVLOVIĆ^{1,4} i MLADEN PERIĆ^{1,4}

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju,

²Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, "Klinička bolnica" Sv. Duh, ³Klinika za kirurgiju, ⁴Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija česta su komplikacija u kardiovaskularnoj kirurgiji s ozbiljnim posljedicama. Glavni poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija uključuju poslijeoperacijski delirij i poslijeoperacijsku kognitivnu disfunkciju. Njihova učestalost varira do 15-80%. Poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija mogu biti reverzibilni i ireverzibilni, a u većini slučajeva su reverzibilni. Povezani su s povećanim mortalitetom i morbiditetom uz povećane troškove liječenja. Liječenje poslijeoperacijskih poremećaja mentalnih funkcija najčešće je simptomatsko i može biti povezano s opasnim nuspojavama. Sigurnije i učinkovitije je preventivno djelovanje. Preoperacijski je potrebno prepoznati, izbjegavati i optimalizirati čimbenike rizika. Intraoperacijska prevencija uključuje održavanje optimalne oksigenacije mozga tijekom kardiovaskularne kirurgije. Za poslijeoperacijsku prevenciju primjenjuje se multimodalni pristup što uključuje ranu ekstubaciju bolesnika, ranu enteralnu prehranu, ranu mobilizaciju, redovitu evaluaciju kognitivnih funkcija, aktivaciju kognitivnih funkcija i optimalnu analgeziju za što je potreban timski rad medicinskog osoblja koje skrbi za bolesnika. Skupna primjena navedenih metoda pokazuje obećavajuće rezultate u smanjenju učestalosti i komplikacija poslijeoperacijskih poremećaja mentalnih funkcija u kardiovaskularnoj kirurgiji.

Ključne riječi: poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija, delirij, kognitivni poremećaj, kardiovaskularna kirurgija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dinko Tonković, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica "Sv. Duh"
Sv. Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/ 3712359; e-pošta: dtonkovi@mef.hr

UVOD

Poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija (PPMF) česte su i ozbiljne komplikacije u kardiovaskularnoj kirurgiji (1,2). U posljednjih nekoliko godina u brojnim radovima istaknuta je važnost njihove prevencije i liječenja zbog sve većeg udjela starije populacije u kirurškim bolestima (3-6). Učestalost PPMF varira od 7% do 80% ovisno o vrsti operacijskog zahvata, definiciji i vremenu poslijeoperacijskog praćenja bolesnika (1,2,6,7). Najvažniji PPMF u kardiovaskularnoj kirurgiji uključuju poslijeoperacijski delirij (POD) i poslijeoperacijsku kognitivnu disfunkciju (POKD). Patogeneza PPMF proučavana je u više studija, ali još uvijek nije jasno određena, a isto tako nisu ni jasno poznati čimbenici rizika. Jedan od uzroka PPMF je poremećaj protoka krvi kroz mozak i posljedična kratkotrajna is-

hemija te su posebno ugroženi bolesnici tijekom kardiovaskularnih kirurških zahvata gdje rutinski dolazi do poremećaja cerebralnog krvotoka (1,2). POD i POKD-a mogu biti reverzibilni ali i ireverzibilni s trajnim posljedicama na poslijeoperacijsku psihosomatsku funkciju i pogoršanjem ishoda liječenja. Bolesnici imaju povećani mortalitet i morbiditet, dulje vrijeme intenzivnog liječenja, dulji boravak u bolnici, veću potrebu za tercijarnom skrbi i slabiju kvalitetu života u odnosu na bolesnike bez PPMF-a (8,9). Bolesnici s nedijagnosticiranim i neliječenim POD-em s trajanjem poremećaja imaju progresiju težine kliničke slike i lošiju prognozu (8-11). Zbog navedenog je od iznimne važnosti definirati patogenezu, prepoznati rizične čimbenike i pokušati prevenciju PPMF kako bi se poboljšao ishod perioperacijskog liječenja.

Rizični čimbenici PPMF-a određeni su složenim međusobnim djelovanjem brojnih čimbenika. Čimbenike rizika možemo podijeliti na preoperacijske, intraoperacijske i poslijeoperacijske. Brojne studije opisale su kao glavne preoperacijske čimbenike rizika stariju dob i psihosomatski funkcijski poremećaj (12-17). U intraoperacijske čimbenike rizika ubrajaju se poremećaji koji narušavaju hemodinamsku stabilnost i oksigenaciju mozga kao što je npr. potreba za transfuzijama i hematokrit manji od 30%, povećano trajanje klemanja aorte, poslijeoperacijska fibrilacija atrijske i intraoperacijska hemodinamska nestabilnost. U najvažnije poslijeoperacijske rizične čimbenike ulaze toksemija, brojna medikamentna terapija i biopsija. Preoperacijski i intraoperacijski čimbenici rizika u kardiovaskularnoj kirurgiji prikazani su u tablici 1.

PATOFIZIOLOGIJA

Iako je patofiziologija nastanka PPMF-a proučavana u više studija, spoznaje o njoj i još u uvijek nedostatne i dijelom proturječne. Smatra se da kod PPMF dolazi do poremećaja povezanosti između određenih dijelova mozga što je pokazano u eksperimentalnim radovima (3,4). U bolesnika s POD-em dolazi do promjena u EEG-u s difuznim usporavanjem moždane pozadinske aktivnosti (3,18). U kardiokirurških bolesnika pokazana je smanjena aktivnost alfa valova i povećana aktivnost teta valova što upućuje na promjenu funkcije kore mozga (19). Kao mogući uzroci poremećaja funkcije mozga opisuju se promjene u sistemu neurotransmitera, degeneracija, sistemski upalni i odgovor s posljedicama na mozak i ishemija mozga (3-5,20). U bolesnika s delirijem povećana je aktivnost serumske acetilkolinesteraze disfunkcijom kolinergičkog puta (3,4). Od ostalih neurotransmitera opisuju se poremećaji u razini malotonina, noradrenalina i limfokina (3-5). Sistemski upalni odgovor u kardiovaskularnoj kirurgiji očekivani je događaj gdje dolazi do oslobađanja brojnih upalnih medijatora kao odgovor na kirurški stres

i nefiziološke uvjete tijekom nekih kardiovaskularnih kirurških zahvata (21,22). Kao mogući mehanizam utjecaja upalnih medijatora na mozak opisuje se migracija leukocita u središnji živčani sustav što uzrokuje propuštanje krvno-mozgovne barijere (3). Neke studije opisuju povećane razine kemokina prije kirurškog zahvata u bolesnika s POD, dok druge studije nisu pokazale povezanost povišenih razina C reaktivnog proteina, interleukina 6 i insulin faktora rasta s pojavom POD-a (1,3). Upalna etiologija mogla bi objasniti relativno visoki postotak PPMF-a u kardiovaskularnoj kirurgiji zbog primjene izvantjelesnog krvotoka i ishemijsko reperfuzijske ozljede poslije otpuštanja stezaljke s aorte čime se stvara jaki sistemski upalni odgovor. Podaci koji pokazuju da upalna etiologija nije jedina dolaze iz studija koji opisuju bolesnike s kirurškim zahvatom aortokoronarnog premoštenja na kucajućem srcu bez primjene izvantjelesnog krvotoka (24,25). Randomizirana studija iz 2002. godine pokazala je učestalost POD-a u 21% u bolesnika operiranih na kucajućem srcu nasuprot 29% u bolesnika operiranih primjenom izvantjelesnog krvotoka tri mjeseca poslije kirurškog zahvata (26). Zanimljivo, dvanaest mjeseci poslije kirurškog zahvata razlika između operacije na kucajućem srcu i operacije s primjenom izvantjelesnog krvotoka su se izgubile što upućuje na druge uzroke PPMF-a. Išemija mozga tijekom kardiovaskularne kirurgije nastaje ili zbog poremećaja perfuzije ili oksigenacije (27-29). Poremećaji perfuzije posljedica su hemodinamske nestabilnosti s hipotenzijom kao posljedicom hipovolemijskog ili kardiogenog šoka (30). Poremećaji oksigenacije posljedica su teške anemije kod hemoragijskog šoka ili hemodilucije i poremećaja ventilacije. Kratkotrajna ishemija mozga bez posljedica na stanje svijesti česta je tijekom kardiovaskularne kirurgije (27,28). Fiziološki je prokrvljenost mozga određena lokalnim čimbenicima i sistemskim arterijskim tlakom. Izražena sistemski ateroskleroza mijenja elasticitet krvnih žila što ima za posljedicu poremećaje u protoku krvi i regulaciji tlaka vazokonstrikcijom i vazodilatacijom. Te su promjene pogotovo izražene ako su bolesnici hipovolemični što se često događa ti-

Tablica 1.

Preoperacijski i intraoperacijski čimbenici rizika u kardiovaskularnoj kirurgiji

| Čimbenici rizika | Preoperacijski | Intraoperacijski | Poslijeoperacijski |
|------------------|---|---------------------------|--------------------------------------|
| | Starija dob | Anemija, Hgb <100 mg/L | Vezivanje bolesnika |
| | Kognitivni poremećaj | Transfuzije | Malnutricija |
| | Funkcijski poremećaj | Vrijeme klemanja aorte | Urinarni kateter |
| | Emocionalni poremećaj | Hipoksija | Više od tri nova lijeka u 24-48 sati |
| | Depresija | Vrijeme intubacije | Poremećaj elektrolita |
| | Preoperacijska primjena psihotropnih lijekova | Fibrilacija atrijske | Hipoksija |
| | Slabija edukacija | Hemodinamska nestabilnost | Jaka bol |
| | Amputacija ekstremiteta | | Toksemija |
| | ASA status | | |

jekom velikih kardiovaskularnih kirurških zahvata. Zbog promjena u otporu protoku krvi u žilama poremećena je i autoregulacija cerebralnog protoka što pri hipotenziji može izazvati šant krvi iz dijelova mozga s povišenim žilnim otporom u već dobro prokrvljene dijelove mozga i još više ugroziti slabije prokrvljene dijelove mozga (31,32). Osim toga kardiovaskularni bolesnici preoperacijski primaju brojnu medikamentnu terapiju (antihipertenzivi, vazodilatatori, simpatikolitici) koja mijenja kompenzacijski odgovor na hipotenziju i tijekom depresije simpatičkog sustava anestetici otežava očuvanje prokrvljenosti mozga (33). U kardiovaskularnoj kirurgiji i sama tehnika kirurškog zahvata može utjecati na prokrvljenost mozga. Pri karotidendarterektomiji dolazi do ishemije mozga pri postavljanju stezaljke na operiranu karotidnu arteriju ako je kolateralni krvotok nedovoljno razvijen (31,32). Kod operacija disekcije uzlazne aorte i luka aorte (disekcija, aneurizma) pri postavljanju stezaljke dolazi do isključivanja mozga iz cirkulacije i njegove ishemije (34,35). Za smanjenje posljedica ishemije primjenjuje se cirkulacijski arest ili aortokarotidno premoštenje. Jačina ishemijskog oštećenja ovisi o trajanju ishemije, uspjehu zaštite s perfuzijom i hipotermijom te povoljnom utjecaju anestetika na podnošenje ishemije (34-36). Posljedice ishemije mozga u navedenim kirurškim zahvatima mogu biti vrlo teške te osim PPMF mogu završiti i s teškim neurološkim deficitima i poremećajima svijesti. Loša funkcija srca u kardiovaskularnoj kirurgiji posljedica je ishemije miokarda ili njegove depresije zbog toksemije ili kirurške mehaničke manipulacije koja može nastati i kod kirurških zahvata na kucajućem srcu i s izvantjelesnim krvotokom (30). Depresija funkcije srca toksinima nastaje kao posljedica jače ili slabije ishemijsko reperfuzijske ozljede koja nastaje nakon otpuštanja stezaljke s aorte (37). Jačina ozljede ovisi o trajanju vremena postavljene stezaljke i o mjestu gdje je postavljena. Što je vrijeme postavljanja duže i što je mjesto proksimalnije, ozljeda je veća. Išemijsko-reperfuzijska ozljeda srca najčešće je kratkotrajna, ali često zahtijeva primjenu vazokonstriktora koji uz već nastalu hipotenziju zbog depresije miokarda i vazodilatacije još dodatno mogu smanjiti protok krvi kroz neke dijelove mozga. Primjena izvantjelesnog krvotoka u kardijalnoj kirurgiji može značajno utjecati na protok krvi kroz mozak (37). Kod izvantjelesnog krvotoka dolazi do hemodilucije i posljedične anemije, hipotenzije i umjerene hipotermije. Izvantjelesni krvotok može biti pulsirajući ili nepulsirajući. Nepulsirajući nije fiziološki i nagađa se njegov utjecaj na mikrocirkulaciju gdje bi mogao izazvati jaču upalnu reakciju u odnosu na pulsirajući (38). Nefiziološki protok krvi kroz mozak može izazvati hipoksiju poremećajem lokalne autoregulacije krvotoka i izazvati hipoksiju dijelova mozga. U kardijalnoj kirurgiji potrebno je postaviti kanile u aortu. Tijekom kanilacije uzlazne aorte, kirurške manipulacije aortom i postavljanja stezalj-

ke na uzlaznu aortu postoji opasnost od embolizacije mozga, kako zrakom, tako i komadima aterosklerotskog plaka i masti (39,40). U tom slučaju dolazi do makro- ili mikroembolija koje uzrokuju veću ili manju ishemiju mozga (41,42). Povoljni čimbenik za ravnotežu kisika u mozgu u kardijalnoj kirurgiji je primjena umjerene hipotermije čime se smanjuje potrošnja kisika u mozgu što štiti od ishemijske ozljede (30,37). Nedostatak hipotermije je njen utjecaj na protok krvi gdje zbog vazokonstrukcije i mijenjanja reologije može uzrokovati hipoperfuziju mozga. Kratkotrajna hipoksija mozga tijekom kardiovaskularnih kirurških zahvata može nastati i zbog poremećaja ventilacije. Operacija aneurizme torakalne aorte zahtijeva isključivanje jednog pluća iz ventilacije, a tijekom izvantjelesnog krvotoka najčešće dolazi do isključivanja cijelih pluća i njihove ishemijsko reperfuzijske ozljede (43,44). Navedeno uzrokuje hipoksiju, hiperkarbiju ili hipokarbiju te može negativno utjecati na oksigenaciju mozga. I manipulacija plućima od strane kirurga može uzrokovati lokalni upalni odgovor te atelektaze što uzrokuje poslijeoperacijsku plućnu disfunkciju (44).

U kardiovaskularnoj kirurgiji dolazi do promjena normalne koagulacije sa stanjem hiperkoagulabiliteta poslije kirurškog zahvata i rutinske primjene antikoagulacijskih lijekova. Hiperkoagulabilnost može izazvati mikrotrombozu te kompromitirati prokrvljenost mozga s posljedničnom ishemijom (27,31). Primjena antikoagulacijske terapije bolesnike dovodi u rizik od intracerebralne hemoragije, posebno poslije ishemijsko reperfuzijske ozljede i pri varijacijama vrijednosti arterijskog tlaka (45).

Pojava PPMF povezana je i s utjecajem anestetika na mozak (4,5,46,47). Najvjerojatniji mehanizam djelovanja anestetika je utjecaj na neurotransmitere, poremećaji ciklusa spavanja i utjecaj na cerebrovaskularnu autoregulaciju. Pokazano je da primjena propofola povećava učestalost delirija u bolesnika s operacijom aortokoronarnog premoštenja u odnosu na desfluran. Primjena benzodiazepina povećava učestalost delirija u bolesnika liječenih u JIL-u u odnosu na deksmedetomidin. Primjena fentanila i dužina mehaničke ventilacije pokazali su se kao nezavisni čimbenici rizika za POD u kardijalnoj kirurgiji. Zanimljivo je da je primjena bolus doze ketamina u kardijalnoj kirurgiji pokazala smanjenu učestalost POD-a delirija u odnosu na kontrolnu skupinu, iako se ketamin opisuje kao potencijalni okidač delirija (48,49). Autori smatraju da je smanjena učestalost delirija kod primjene ketamina u kardijalnoj kirurgiji posljedica njegovog antiupalnog djelovanja. Inhalacijski anestetici mogu djelovati toksično na mozak. Opisana su toksična svojstva halotana i isoflurana na način izazivanja promjena sličnih Alzheimerovoj bolesti u eksperimentalnim uvjetima (5). S druge strane se sevoranu pripisuju moguća zaštit-

na svojstva pri ishemijskom prekondicioniranju srca i mozga (36). Poremećaji normalnog ciklusa spavanja koji je redovito promijenjen u intenzivnom poslijeoperacijskom liječenju kardiovaskularnih bolesnika također pomaže nastanku PPMF-a (1,4). Tome pridonosi buka u jedinicama intenzivnog liječenja, česti postupci njege bolesnika i primjena brojnih lijekova, poglavito sedativa (benzodiazepini) (50).

DIJAGNOZA

POD i POKD dijagnosticiraju se primjenom standardiziranih testova (4,5). Za uspješnu dijagnozu važna je njihova svakodnevna primjena i praćenje bolesnika. Poteškoća u dijagnozi je činjenica da jačina i vrijeme simptoma navedenih PPMF-a često varira (1,3-5). To se posebno odnosi na slučajeve hipoaktivnog POD-a i POKD-e. POD se najčešće javlja 1.-3. poslijeoperacijskog dana, a traje nekoliko dana. POKD mogu se javiti i kasnije, a može trajati do 8 godina poslije operacijskog zahvata (5). Za dijagnozu POD primjenjuje se *Diagnostic and Statistic Manual of Medical Disorders (DSM)*, četvrto izdanje ili *Confusion Assessment Method Intensive Care Unit (CAM-ICU)* (1,3-5). Za procjenu i dijagnozu POKD ne postoje jasni, jednoznačni, standardizirani i metodološki točni testovi tako da učestalost i uspjeh njegove dijagnoze u objavljenih radovima značajno varira.

LIJEČENJE I PREVENCIJA

Liječenje PPM-a osobito POD-a najčešće je simptomatsko za što se primjenjuju brojni lijekovi. Lijek izbora za akutno liječenje POD-a je haloperidol. Haloperidol spada u skupinu antipsihotika i antagonist je dopaminskih D2 receptora (4,50). Primjenjuje se intravenski u bolus dozi od 0,5 do 2,5 mg svakih 10-15 minuta do kliničkog učinka. Može se primijeniti i intramuskularno, doza je od 2 do 19 mg sa značajno dužim vremenom titracije, do 90 min, te je takva primjena manje poželjna. Glavna nuspojava haloperidola je hipotenzija i prekomjerna sedacija s depresijom disanja. Kardiovaskularni bolesnici posebno su ugroženi hipotenzijom poslije primjene haloperidola koja može još pogoršati POD zbog smanjenja perfuzije mozga. Ako se javi hipotenzija kao nuspojava primjene haloperidola, potrebno je odmah primijeniti vazoaktivne lijekove za održavanje arterijskog tlaka u fiziološkim granicama. Hipotenzija je manje izražena ako bolesnici nisu hipovolemični te je prije primjene potrebno optimalizirati volumen cirkulirajuće krvi u bolesnika. Moguća je i primjena antiupalnih lijekova (48,49). Prevencija PPMF uspješnija je od liječenja. Prevencija

počinje preoperacijskom evaluacijom rizičnih čimbenika i pokušajem optimalizacije stanja koja utječu na pojavu PPMF-a (51-53). Pokazano je da optimizam i racionalizacija prije operacije srca pozitivno utječu na pojavu POD (54). Medikamentna prevencija POD-a moguća je s inhibitorima kolinesteraze, ali je povezana s opasnim nuspojavama (4). Primjenom malatona smanjuje se učestalost POD-a. (4) Intraoperacijska prevencija zahtijeva primjenu anesteziološke tehnike s održavanjem optimalne hemodinamike i perfuzije mozga što uključuje invazivni monitoring i ako je potrebno primjenu vazoaktivnih lijekova (55,56). Najbolji rezultati u prevenciji PPMF-a postižu se primjenom multimodalnog pristupa (4,50). Multimodalni pristup uključuje ranu ekstubaciju bolesnika, ranu enteralnu prehranu, ranu mobilizaciju, evaluaciju kognitivnih funkcija, aktivaciju kognitivnih funkcija i optimalnu analgeziju. Primjenom navedenog protokola učestalost POD-a je smanjena za 20-ak posto. U literaturi se preporuča primjena podsjetnika ABCDE u perioperacijskom liječenju bolesnika kardiovaskularne kirurgije (4). Slovo D označuje evaluaciju delirija, a E primjenu postupaka za rani oporavak bolesnika (E od engl. *early*). Za uspješnu primjenu multimodalnog pristupa važan je timski rad cijelog medicinskog osoblja koje skrbi za bolesnika.

LITERATURA

1. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Min Anesthesiol* 2009; 75: 329-32.
2. Balasundaram B, Holmes J. Delirium in vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 2007; 54: 151-54.
3. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anesthesiol* 2009; 103 (suppl. I): 141-46.
4. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanesthesia period. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 670-75.
5. Monk GT, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 376-81.
6. Monk GT, Weldon BC, Garvan CW i sur. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
7. Damuleviciene G, Lesauskaite V, Macijauskiene J. Postoperative cognitive dysfunction of older surgical patients. *Medicina* 2010; 46: 169-75.
8. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Basket RJ. Delirium: A cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg* 2011; Epub ahead of print.
9. Koster S, Hensens AG, Van der Palen J. The Long-Term Cognitive and Functional Outcomes of Postoperative Delirium After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1469-74.
10. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, Van der Palen J. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 705-11..

11. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P i sur. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 968-74.
12. Benolt AG, Campbell BI, Tanner JR i sur. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 884-90.
13. Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17: 567-75.
14. Wallbridge HR, Benott AG, Staley D, Edger JP, Campbell BI. Risk factors for postoperative cognitive and functional difficulties in abdominal aortic aneurysm patients: a three month follow up. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 818-24.
15. Koster S, Oosterveld FGJ, Hensens AG, Wijma A, Van der palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1883-87.
16. Burns DK, Jenkins W, Yeh D i sur. Delirium after cardiac surgery: A retrospective case control study of incidence and risk factors in a Canadian sample. *BC Med J* 2009; 51: 206-10.
17. Kazmierski J, Kowman M, Banach M i sur. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from the IPDACS study. *J Psychosom Res* 2010; 69: 179-85.
18. Andrejaitiene J, Sirvinskas E. Early post cardiac surgery delirium risk factor. *Perfusion* 2012; 27: 105-12.
19. Golukhova EZ, Polunina AG, Natalia P, Lefterova NP, Begachev AV. Electroencephalography as a Tool for Assessment of Brain Ischemic Alterations after Open Heart Operations Stroke. *Res Treatment* 2011; 1-14.
20. Hofsté WJ, Linssen CA, Boezeman EH, Hengeveld JS, Leusink JA, de-Boer A. Delirium and cognitive disorders after cardiac operations: relationship to pre-and intraoperative quantitative electroencephalogram. *Int J Clin Monit Comput* 1997; 14: 29-36.
21. McDonagh DL, Mathew JP, White WD i sur. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E ϵ genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology* 2010; 112: 852-9.
22. Hall RI. Cardiopulmonary bypass and the systemic inflammatory response: Effects on drug action. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 83-98.
23. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers LBP. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1 - Mechanisms of Pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 223-31.
24. Van Dijk, Spoor M, Hijman R i sur. Octopus study group. Cognitive and Cardiac Outcomes 5 Years After Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2007; 297: 701-8.
25. O'Dwyer C, Prough DS, Johnston WE. Determinants of cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 54-65.
26. Van Dijk, Jansen EW, Hijman R i sur. Octopus study group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2002; 287: 1405-12.
27. Edmonds HL. Pro: All Cardiac Surgical Patients Should Have Intraoperative Cerebral Oxygenation Monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 445-9.
28. Small DL, Buchan AM. Mechanisms of cerebral ischemia: Intracellular cascades and therapeutic interventions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 139-46.
29. Newman MF, Croughwell MD, Blumenthal JA i sur. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 243-9.
30. Griffin MJ, Hines RL. Management of perioperative ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 90-106.
31. Joshua B, Goldberg JB, Philip P i sur. Brain Injury After Carotid Revascularization: Outcomes, Mechanisms, and Opportunities for Improvement. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 270-86.
32. Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ i sur. Evaluation of Subclinical Cerebral Injury and Neuropsychologic Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2008; 22:497-504.
33. Katznelson R, Djaiani G, Mitsakakis N i sur. Delirium following vascular surgery: increased incidence with perioperative beta-blocker administration. *Can J Anesth* 2009; 56: 793-801.
34. Chanyi S. Cerebral perfusion and hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 10: 75-82.
35. Emrecan B, Tulukoğlu E. A Current View of Cerebral Protection in Aortic Arch Repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 417-20.
36. Pagel PS. Postconditioning by Volatile Anesthetics: Salvaging Ischemic Myocardium at Reperfusion by Activation of Prosurvival Signaling. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 753-65.
37. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary Bypass Management and Neurologic Outcomes: An Evidence-Based Appraisal of Current Practices. *Anesth Anal* 2006; 103: 21-37.
38. Hindman B. Cerebral physiology during cardiopulmonary bypass: pulsatile versus nonpulsatile flow. *Adv Pharmacol* 1994; 31: 607-16.
39. Barbut D, Lo YW, Gold JP i sur. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 998-1002.
40. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 113-9.
41. Barbut D, Gold JP. Aortic atheromatosis and risks of cerebral embolization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 24-30.
42. Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polinina AG. Postoperative delirium in cardiac operations. Microembolic load is an important factor. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 349-50.
43. Etz CD, Di Luozzo G, Bello R i sur. Pulmonary Complications After Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair: Predictors, Prevention, and Treatment. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S870-S876.

44. Ng CS, Arifi AA, Wan S, i sur. Ventilation During Cardiopulmonary Bypass: Impact on Cytokine Response and Cardiopulmonary Function. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 154-62.
45. Wagner WH, Cossman DV, Farber A, Levin PM. Hyperperfusion Syndrome after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 479-86.
46. Hall JB, Schweickert W, Kress JP. Role of analgesics, sedatives, neuromuscular blockers and delirium. *Crit Care Med* 2009; 37(Suppl): S416-S421.
47. Katznelson R, Leec, Wasowicz M, Caroll J, Lindsay T, Djaiani G. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery: 4AP9-8. *Can J Anesth* 2009; 56: 793-813.
48. Hudetz JA, Patterson K, Iqbal Z i sur. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651-7.
49. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by Ketamine: A Review of the Experimental and Clinical Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 131-42.
50. Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011; 7: 131-40.
51. Bohner H, Hummel TC, Habel U i sur. Predicting delirium after vascular surgery: A model based on pre and intraoperative data. *Ann Surg* 2003; 238: 149-56.
52. Pol RA, Leeuwen BL, Visser L i sur. Standardised frailty indicator as predictor for postoperative delirium after vascular surgery: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 831-2.
53. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578-89.
54. Hudetz JA, Hoffmann RG, Patterson KM i sur. Preoperative Dispositional Optimism Correlates With a Reduced Incidence of Postoperative Delirium and Recovery of Postoperative Cognitive Function in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 560-7.
55. Burkhart CS, Dell Kuster S, Gamberini M i sur. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 555-9.
56. Suojaranta-Ylinen RT, Roine RO, Vento AE, Niskanen MM. Improved Neurologic Outcome After Implementing Evidence-Based Guidelines for Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 529-34.

S U M M A R Y

POSTOPERATIVE MENTAL DISORDERS IN CARDIOVASCULAR SURGERY

D. TONKOVIĆ^{1,2}, D. KOROLIJA MARINIĆ³, R. BARONICA⁴, D. OBERHOFER², D. BANDIĆ PAVLOVIĆ^{1,4}
and M. PERIĆ^{1,4}

¹*School of Medicine, University of Zagreb, Chair of Anesthesiology and Resuscitation*, ²*University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital*, ³*University Department of Surgery*, and ⁴*University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Postoperative mental disorders are a common complication of cardiovascular surgery, with serious consequences. The main types of postoperative mental disorders include postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. Their incidence ranges up to 15%-80%. Postoperative mental disorders may be reversible and irreversible. Although reversible in most cases, postoperative mental disorders are associated with increased mortality, morbidity and increasing costs of treatment. The treatment is usually symptomatic and may be associated with dangerous side effects. Safer and more effective is preventive action. Preoperative preventive action need to recognize, avoid and optimize risk factors. Intraoperative prevention involves maintaining optimal oxygenation of the brain during cardiovascular surgery. For postoperative prevention, multimodal approach is applied. It includes early extubation, early enteral nutrition, early mobilization, regular evaluation of cognitive function, activation of cognitive function and optimal analgesia, which requires teamwork of medical staff who care for patients. Combining all these methods can show promising results in reducing the incidence of postoperative mental disorders as a complication in cardiovascular surgery.

Key words: postoperative mental disorders, delirium, cognitive dysfunction, cardiovascular surgery

PERIOPERACIJSKI POREMEĆAJI MENTALNIH FUNKCIJA

DINKO TONKOVIĆ^{1,2}, VIŠNJA NESEK ADAM², MARKO KOVAČEVIĆ²,
TAJANA ZAH BOGOVIĆ^{1,3}, ŽELJKO DRVAR³ i ROBERT BARONICA³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju,
²Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica "Sv. Duh", ³Klinika za
anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenja, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Organski uvjetovani duševni poremećaji su poremećaji mišljenja, opažanja, afekta i ponašanja koji nastaju kao posljedica oštećenja mozga. Prepoznavanje i liječenje tih stanja je nužno ne samo za psihijatre, nego za sve liječnike. Poremećaj mentalne funkcije je jedno od najčešćih pratećih stanja kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Ipak, poremećaji mentalnih funkcija često ostanu neprepoznati. Kod bolesnika smještenih u JIL može se razviti više različitih tipova poremećaja mentalnih funkcija. Oni variraju od poremećaja sna, teške depresije, anksioznosti, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) pa do kognitivnih poremećaja koji uključuju i delirij. Delirij je sindrom koji karakterizira poremećaj svijesti te smanjena sposobnost fokusiranja, održavanja i premiještanja pažnje. Smatra se najčešćim mentalnim oblikom distresa u JIL-u. Dijagnoza mentalne disfunkcije postavlja se isključivanjem predisponirajućeg stanja koje može oponašati simptome psihoze. Uzroci su često multifaktorski i za olakšanje simptoma potrebne su brojne mjere. Liječnici i ostalo medicinsko osoblje moraju osvijestiti važnost i posljedice bihevioralnih i emocionalnih poremećaja u kritičnih bolesnika. Kako bi se otkrilo način za prevenciju, smanjivanje učestalosti i težine posljedica te liječenje kognitivnih i emocionalnih poremećaja potrebna su dodatna istraživanja.

Ključne riječi: delirij, akutno konfuzijsko stanje, postoperativni mentalni poremećaji, postoperativna depresija, poremećaji sna, kognitivni poremećaji

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dinko Tonković, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica "Sv. Duh"
Sv. Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/ 3712359

UVOD

Organski uvjetovani poremećaji u psihijatriji temelje se na dokazivoj organskoj etiologiji što uključuje razne uzroke koji dovode do poremećaja funkcije mozga. Pri tome se može raditi o primarnim poremećajima funkcije mozga kao što je npr. slučaj s Alzheimerovom bolešću, ili o sekundarnim poremećajima funkcije mozga, kada je mozak zahvaćen zbog poremećaja drugog organskog sustava, npr. pri hipotireoidizmu (1). Organski uvjetovani duševni poremećaji su poremećaji mišljenja, opažanja, afekta i ponašanja koji nastaju kao posljedica oštećenja mozga. Prepoznavanje i liječenje tih stanja je nužno ne samo za psihijatre, nego za sve liječnike. Naime, ako se organski uvjetovani duševni poremećaj odnosno delirij adekvatno liječi, to je reverzibilno stanje, a neliječeno može završiti demencijom koja je ireverzibilna. Procjenjuje se da je u bolnicama delirantno oko 10-15% bolesnika, a na gerijatrijskim odje-

lima i do 50% bolesnika. Poremećaj mentalne funkcije je uz osnovnu organsku bolest jedno od najčešćih pratećih stanja u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Javlja se kod preko 80% bolesnika na respiratoru i povezan je s trostrukim porastom mortaliteta, produljenjem boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) te dužim ostankom na respiracijskoj potpori (2,3). Usprkos svom značenju, poremećaji mentalnih funkcija često ostanu neprepoznati. Mentalna funkcija se smatra normalnom ako su očuvani sljedeći mentalni procesi:

1. Svijest o sebi i svom okruženju
2. Sposobnost doživljavanja iskustava i podražaja
3. Sposobnost pamćenja i upotrebe zapamćenih informacija
4. Sposobnost korištenja podataka za stvaranje kompleksnih informacija (procjena i rasuđivanje)

Danas kod bolesnika smještenih u JIL razlikujemo više različitih tipova psiholoških poremećaja koji se mogu razviti. Oni variraju od nesаницe do teške depresije, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) pa do kognitivnih poremećaja koji uključuju i delirij (4).

UZROCI MENTALNIH I EMOCIONALNIH POREMEĆAJA U JIL-u

Uzroke se općenito može podijeliti na okolišne i medicinske u užem smislu.

Okolišni uzroci:

- *Senzorna deprivacija*: bolesnici su smješteni u prostor koji ne poznaju, često bez prozora, odvojeni od obitelji i prijatelja te ambijenta koji im je ugodan i poznat;
- *Poremećaji i deprivacija sna*: ometanje od strane medicinskog osoblja, buka, angažiranje bolesnika radi uvida u somatski status, česta primjena lijekova te dijagnostičke metode koje ometaju odmor i san;
- *Razina osvjetljenosti*: izloženost neprirodnom izvoru svjetlosti te narušen biološki ritam rasvjete u odnosu noći i dana;
- *Stres*: osjećaj bespomoćnosti i gubitka kontrole nad životom;
- *Dezorijentiranost*: gubitak orijentacije u vremenu, prestanak praćenja sati i datuma;
- *Monitoring*: kontinuirani monitoring vitalnih funkcija te zvučni signali mogu biti uznemirujući i uzrokovati senzornu prekapacitiranost.

Medicinski uzroci:

- *Bol*: neadekvatna kontrola boli u JIL-u;
- *Aktualna bolest*: patofiziologija same bolesti, trauma i stres kojem je tijelo izloženo može uzrokovati cijeli niz psihičkih posljedica;
- *Lijekovi i nuspojave terapije*: primjena lijekova svakodnevno korištenih u JIL-u koje bolesnici prije uglavnom nisu koristili;
- *Infekcije*: predisponiraju febrilna stanja i toksine;
- *Metabolički poremećaji*: elektrolitski disbalans, hipoksija i poremećaj jetrenih enzima;
- *Srčano zatajenje*;
- *Kumulativna analgezija*: poremećaj senzornog aparata uz očuvanu svijest;
- *Dehidracija*.

U posljednje se vrijeme razmatra ulogu anesteziologa u postoperativnom nastanku kognitivnih poremećaja. Kognitivna disfunkcija javlja se češće u starijih bolesnika koji su bili u općoj anesteziji u odnosu na one koji su bili u regionalnoj anesteziji, ali se rizik razvoja kognitivne disfunkcije izjednačava nakon prvog po-

slijeoperacijskog tjedna (5,6). Još uvijek nema čvrstih dokaza koji bi potvrdili da opća anestezija ima dugoročno neželjeni učinak na kognitivne funkcije unatoč dokazima koji upućuju na mogućnost toksičnog djelovanja anestetika na stanice mozga (7). Za sada su istraživanja ovog tipa ograničena na životinjske modele te ne mogu u potpunosti objasniti mehanizam postoperativne kognitivne disfunkcije kod čovjeka (8).

Kognitivne promjene

Kognitivni se poremećaji odnose na mentalne procese kao što su sposobnost učenja, pamćenja, doživljavanja i rješavanja problema. Kognitivni poremećaji obično nisu upadljivi u ranom postoperativnom razdoblju i u velikom se broju slučajeva otkrivaju tek nakon što bliske osobe nakon otpusta iz bolnice primijete teškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti kod kuće ili na poslu. Sama etiologija postoperativnih kognitivnih poremećaja nije jasna. Starija životna dob, prethodno prisutna kognitivna disfunkcija, težina bolesti, polifarmakoterapija s više od četiri lijeka, neki su od prepoznatih rizičnih faktora. U literaturi se mogu naći informacije o povezanosti benzodiazepina i kognitivnih poremećaja, ali za definitivne zaključke o korelaciji nema dokaza. Ne postoje testovi koji bi sa sigurnošću mogli potvrditi dijagnozu postoperativnog kognitivnog poremećaja. *Mini Mental Status test* (MMSE – *Mini Mental Status Examination*) je koristan alat kao probir za kognitivne promjene, jer se koncentrira na kognitivne aspekte (9). Maksimalni zbroj je 30, a zbroj manji od 24 ukazuje na značajan poremećaj kognitivne funkcije. Ipak, trenutni je konsenzus da je za postavljanje dijagnoze kognitivnog poremećaja potrebna cijela zbirka specifičnih neurofizioloških testova. Od bolesnika otpuštenih iz JIL-a, jedna trećina razvija kognitivne promjene ali one imaju u većina bolesnika tendenciju normalizacije nakon prve godine (10,11). Ipak, njemačka studija pokazala je da 24% bolesnika nakon otpusta iz bolnice ima perzistentne smetnje kognitivne funkcije koje značajno utječu na njihovu kvalitetu života (12).

Delirij

Delirij je multifaktorski neurobihevioralni sindrom koji karakterizira poremećaj svijesti te smanjena sposobnost fokusiranja, održavanja i premiještanja pažnje. Sindrom ima više različitih imena kao što su akutno konfuzijsko stanje, akutni sindrom mozga, metabolička encefalopatija, toksična psihoza i akutno zatajenje mozga. Epidemiološki se smatra najčešćim mentalnim oblikom distresa u JIL-u s učestalošću do 87% u bolesnika na mehaničkoj potpori disanju. Gotovo 30% svih hospitaliziranih bolesnika prođe kroz delirantnu fazu tijekom boravka u bolnici (13,14). To je također

najčešći oblik mentalnog poremećaja u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi i najčešća postoperativna komplikacija kod starijih osoba (15). Među kirurškim bolesnicima starije životne dobi rizik za razvoj delirija varira od 10% do više od 50% i veći je kod težih bolesnika i onih koji su bili podvrgnuti kompleksnim kirurškim zahvatima (16). Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje (DSM-IV) Američke psihijatrijske udruge, delirij se očituje sa četiri osnovna simptoma:

- Poremećaji pažnje uz smanjenu sposobnost usmjerenja, održavanja i preusmjerenja pažnje na nove objekte,
- Promjena kognitivnih funkcija ili razvoj perceptivnih promjena koje ranije nisu bile uočene
- Poremećaj nastaje u kratkom razdoblju, tijekom nekoliko sati ili tijekom prvih dana boravka u bolnici,
- Postoje dokazi koji se temelje na anamnezi, fizikalnom statusu ili laboratorijskim parametrima da je poremećaj nastao kao posljedica organske bolesti, intoksikacije ili kao nuspojava lijekova.

Od ostalih značajki delirija važno je istaknuti sljedeće:

- Poremećaj svijesti koji je primarno kvalitativni i očituje se dezorijentacijom u vremenu i prostoru, te prema osobama,
- Dezorganizacija mišljenja koja varira od blage fragmentiranosti do inkohherentnog mišljenja,
- Obmane osjetila u obliku iluzija i halucinacija su česte, najčešće su prisutne vidne halucinacije koje mogu biti jednostavne i složene,
- Poremećaj ciklusa budnosti i spavanja koji se javlja redovito,
- Poremećaj psihomotorike, bolesnici su nemirni i hiperaktivni, izvode nesvršishodne pokrete i radnje,
- Poremećaj pamćenja koji se očituje nesposobnošću pamćenja novih sadržaja,
- Emocionalni poremećaji u obliku anksioznosti, razdražljivosti, eufrije,
- Neurološki simptomi nisu česti osim tremora koji je redovit,
- Vegetativni simptomi kao tahikardija, znojenje, crvenilo lica i dilatacija zjenica često su prisutni.

Motorički podtipovi delirija su hipoaktivni, hiperaktivni i miješani. Hipoaktivni ili "tihi" delirij je karakterističan po slici reducirane mentalne i fizičke aktivnosti. To je najčešći oblik delirija kod starih osoba (2,3). Nasuprot toj slici su bolesnici s hiperaktivnim oblikom koji se prezentira agitacijom i agresivnošću. Kod bolesnika u JIL-u često se izmjenjuju ova dva oblika koja predstavljaju miješani tip delirija što dodatno otežava dijagnozu. Razvoj delirija može biti postupan ako je ba-

zični poremećaj sistemska bolest. Međutim, pod utjecajem alkohola ili droge, delirantno stanje može nastupiti iznenada, za nekoliko minuta, u dramatičnom obliku. Delirij može trajati nekoliko dana do nekoliko tjedana. Gotovo u pravilu završava potpunim povlačenjem psihopatoloških simptoma. Ponekad može prijeći u kronični moždani sindrom (demenciju) što ovisi o prirodnoj etiološkoj čimbenika kao i o reagiranju SŽS-a na njega. Delirij i demencija su, dakle, dva odvojena mentalna poremećaja koji dijele neke zajedničke karakteristike kao što su poremećaj pažnje i poremećaj mišljenja (15). Dvije trećine bolesnika s demencijom razvije delirij a delirij može prouzročiti daljnje mentalno i funkcionalno propadanje ličnosti (17). Dva su važna aspekta u dijagnostičkoj evaluaciji delirija: prepoznavanje prisutnosti poremećaja i otkrivanje potencijalnog uzroka. Kliničari često ne prepoznaju razvoj delirija, a po nekim istraživanjima postotak neprepoznatih slučajeva ide i do 70%. Bihevioralni problemi često se uoče, ali se pogrešno pripisuju bolesnikovoj dobi, demenciji ili nekim drugim mentalnim poremećajima. U jednoj studiji, preko 40% bolesnika upućenih na psihijatrijsku procjenu i liječenje depresije imalo je razvijeno neprepoznato stanje delirija (18). Jedna od najranijih manifestacija delirija je promjena u stanju svijesti i poremećaj u mogućnosti usmjerenja i održavanja pažnje. Poremećaj se često razvija postupno tijekom nekoliko dana ili sati, a potom prelazi u svoj akutni oblik. Stoga na upozorenja obitelji koja obično prilikom posjete prva uoči neobičnosti u ponašanju bliske osobe treba shvatiti kao ozbiljno upozorenje potencijalno nadolazeće delirantne faze. U dijagnozi delirija služimo se sa više testova koji nadopunjuju kliničku procjenu. Među najčešće korištenima su *Confusion Assessment Method* (CAM-ICU) i *Clinical Dementia Rating* (CDR) test. To su standardizirani, pouzdani i specifični testovi koji omogućavaju dijagnosticiranje i analizu delirantnog poremećaja.

DSM-IV kriteriji također daju praktični okvir za prepoznavanje delirija (19):

- promjena u stanju svijesti obično je prvi uočljiv znak. Kliničari ne bi smjeli pripisivati znakove poput somnolencije, letargije, nesаницe, umora ili anksioznosti normalnom tijeku bolesti,
- u slučajevima gdje se bolesnik doima budnim, mogućnost usmjerenja, održavanja i promjene pažnje može biti okvirno ocijenjena prilikom uzimanja anamnestičkih podataka,
- konverzacija s bolesnikom može ukazati na poteškoće pamćenja, dezorijentaciju, govor koji je tangencijalan, dezorganiziran ili inkohherentan,
- kada sumnjamo na razvoj delirija možemo se poslužiti nekim od službenih testova mentalne funkcije, kao što je mini mental status ili testovi pažnje.

Delirij je povezan s nizom neželjenih ishoda, produženjem hospitalizacije, sporijim oporavkom te povišenim morbiditetom i mortalitetom. U studiji iz Belgije delirantni bolesnici su bili podvrgnuti praćenju tijekom šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice. Autori su otkrili da prethodno delirantni bolesnici imaju povišen mortalitet i smanjenu kvalitetu života u usporedbi s bolesnicima koji nisu razvili delirij (20). Stoga je od velike važnosti prevencija, rano prepoznavanje i liječenje ovog složenog i čestog sindroma.

PRIDRUŽENI PSIHIJATRIJSKI MORBIDITETI

Drugi psihijatrijski morbiditeti koji se javljaju poslije operacijski uključuju najčešće depresiju, anksioznost, agitaciju i PTSP. Nejasno je javljaju li se emocionalni poremećaji kao reakcija na stres, jesu li posljedica ozljede mozga zbog osnovne bolesti, farmakološke terapije ili kombinacije svega navedenog. Kombinacija medikamenata, fizioloških promjena, boli, poremećaja senzornih impulsa i nepoznatog okoliša zasigurno doprinosi emocionalnim poremećajima.

ANKSIOZNOST I DEPRESIJA

Depresija je česti poremećaj među bolesnicima smještenima u JIL-u, a nastaje zbog utjecaja same bolesti na tijelo te na kvalitetu života, neovisnost, zaposlenje i druge aspekte života. Depresija može interferirati s brzinom oporavka, utječe na postoperativnu kvalitetu života i kod određenog broja bolesnika može dovesti do suicidalnih misli i namjera. Povišeni rizik od razvoja depresije na primjeru bolesnika s preboljenim akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) (n=62) prisutan je kod ovisnika o alkoholu, žena i mlađe životne dobi koja je sklonija razvoju depresije nakon otpusta iz bolnice (21). Nakon dvije godine utjecaj boravka u JIL-u na razvoj depresije i anksioznosti se smanjuje te je prisutnost simptoma u prvoj godini snažan prediktor kasnijeg razvoja depresije i anksioznosti. Novija meta-analiza 14 studija o učestalosti depresije kod bolesnika otpuštenih iz JIL-a pokazuje da su se ozbiljni depresivni simptomi pojavili kod 28% od 1213 bolesnika. To je isti postotak kao i u ranije spomenutoj studiji o ARDS-u samo što spol, godine niti težina bolesti nisu opisane kao rizičan faktor razvoja (22). Od anksioznih poremećaja najčešće su fobije i opći anksiozni poremećaj. Opći anksiozni poremećaj je karakteriziran jakom, pretjeranom tjeskobom i brigom za svakodnevne životne događaje. Ljudi s tim poremećajem skloni su uvijek očekivati katastrofe i ne mogu prestati brinuti o zdravlju, novcu, obitelji, poslu ili školi. Kod tih je bolesnika briga često nerealna ili pretjerana s obzirom

na situaciju. Svakodnevni život postaje trajno stanje zabrinutosti, straha ili bojazni. S vremenom, tjeskoba počinje toliko vladati razmišljanjem osobe da to ometa svakodnevno funkcioniranje, uključujući posao, školu, društvene aktivnosti i odnose (23).

PTSP

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je odgođeni i/ili produljeni odgovor na stresni događaj ili situaciju izuzetno prijeteće ili katastrofične naravi koja je izvan uobičajena iskustva osobe i koja bi pogodila ili psihotraumatizirala gotovo sve ljude. Takve situacije gotovo redovito sadržavaju neku prijetnju životu ili sigurnosti traumatizirane osobe (24).

Simptomi

Niz ostalih psihijatrijskih simptoma koji se mogu javiti zasebno ili u sklopu već opisanih sindroma uključuje:

- ekscitabilnost
- anksioznost
- hiperaktivnost
- halucinacije
- paranoju
- dezorijentaciju
- agitaciju
- deluzije
- poremećaj ponašanja
- promjenu razine svijesti uz izmjenu pasivnog i agresivnog ponašanja.

Dijagnoza

Dijagnoza akutne psihoze u JIL-u može se postaviti samo uz isključivanje predisponirajućeg stanja koje može oponašati simptome psihoze. Procjena započinje isključivanjem stanja koja mogu uzrokovati poremećaj mentalnog statusa kao što su:

- ishemija mozga
- hipoglikemija
- apstinencijski sindrom
- bilo koje drugo medicinsko stanje koje zahtijeva zbrinjavanje.

Terapija

Liječenje delirija i ostalih poremećaja je kauzalno. Uzroci psihoze često su multifaktorski i potrebne su brojne mjere kako bi se olakšali simptomi. Prvi korak je revizija terapije, osobito one koja djeluje na središnji živčani sustav, uz razmatranje mogućnosti da je psiho-

za nuspojava medikamena (25). Izuzetak je liječenje delirantnog stanja koje nastaje kao posljedica ustezanja kod osoba s tjelesnom ovisnošću o alkoholu ili barbituratima (26). Potrebno je osigurati potporne mjere kao nadzor unosa i gubitka tekućina, hranjenje, praćenje vitalnih funkcija. Bolesnici u hipoaktivnom deliriju ne zahtijevaju posebnu farmakoterapiju, ali se intenzivno mora liječiti njihova osnovna tjelesna bolest (27). Kontakt s obitelji i poznatim osobama pokazao se kao dobra suportivna metoda. Deprivacija sna je jedan od velikih kontribucijskih faktora, stoga je mirno okruženje koje pruža mogućnost odmora i sna od iznimne važnosti. Sedacija ima povoljne učinke na rano povlačenje simptoma. Većina bolesnika je ipak stalno ili povremeno agitirana što smeta procesu liječenja. U tim okolnostima potrebno je bolesnika imobilizirati u krevetu a sedaciju provoditi visokopotentnim antipsihoticima. Haloperidol je još uvijek lijek izbora kod terapije hiperaktivnog oblika delirija (28).

Prevenција

Primarni cilj je adekvatna terapija i korekcija potencijalnog disbalansa što bi moglo biti u pozadini poremećaja, stabilizacija vitalnih funkcija te što raniji povratak u svakodnevne aktivnosti. U svrhu prevencija psihoze mnoge jedinice intenzivnog liječenja primjenjuju neke od sljedećih mjera (2):

- liberalniji režim posjete bolesniku
- omogućavanje razdoblja za spavanje i odmor
- izbjegavanje nepotrebnog uznemiravanja bolesnika
- smanjivanje broja različitih sestara i osoblja koje skrbi za bolesnika te na taj način osiguravanje poznatog okoliša
- orijentacija bolesnika u vremenu i prostoru
- objašnjavanje medicinskih postupaka kojima je bolesnik izložen na način koji bolesnik razumije
- omogućavanje obavljanja religijskih obreda i poštovanje kulturoloških svjetonazora
- koordinacija osvjjetljenja s dnevno-noćnim ritmom

ZAKLJUČAK

Liječnici i ostalo medicinsko osoblje moraju osvijestiti važnost i posljedice bihevioralnih i emocionalnih poremećaja koji se mogu javiti kod kritičnih bolesnika. Podaci ukazuju da su kognitivni poremećaji, delirij i emocionalni poremećaji česti kod onih koji su bili teško bolesni i liječeni u JIL-u. Kognitivni i emocionalni morbiditet može perzistirati i nakon otpusta iz JIL-a. Bihevioralni poremećaji mogu imati vrlo jak utjecaj na kvalitetu života, radnu sposobnost, seksualnu funkciju i ekonomsku neovisnost osobe. Kako bi se lakše identi-

ficalo bolesnike s kognitivnim i emocionalnim poremećajima, otkrilo mehanizam neuralne ozljede i način prevencije, smanjivanje učestalosti i težine posljedica te liječenje kognitivnih i emocionalnih poremećaja potreba su dodatna istraživanja.

LITERATURA

1. Patkar AA, Mago R, Masand PS. Psychotic symptoms in patients with medical disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 216.
2. Ely EW, Gautam S, Margolin R i sur. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
3. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
4. Flaatten H. Mental and physical disorders after ICU discharge. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 510-15.
5. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53: 669-77.
6. Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive deterioration after surgery. *Ugeskr. Laeger* 2008; 170: 4032-4.
7. Krenk L, Rasmussen L.S. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly – what are the differences? *Min Anesthesiol* 2011; 77: 742-9.
8. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM i sur. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
9. Folstein ME, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
10. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D i sur. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 340-7.
11. Sukantarat KT, Burgess PW, Williamson RC, Brett SJ i sur. Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia* 2005; 60: 847-53.
12. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 90-6.
13. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 829.
14. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 234.
15. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-65.

16. Dyer CB, Ashton CM. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 461.
17. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1723-32.
18. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 850.
19. Pompei P, Foreman M, Cassel CK, Alessi C, Cox D. Detecting delirium among hospitalized older patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 301.
20. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM i sur. Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2009; 18: 3349-57.
21. Hopkins RO, Key CW, Suchyta MR i sur. Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 147-55.
22. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV i sur. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med* 2009; 35: 796-809.
23. Den Boer JA, ed. *Clinical Management of Anxiety*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1997.
24. Hotujac Lj. i sur: *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
25. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097.
26. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL i sur. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405.
27. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS i sur. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479.
28. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ i sur. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1658.
29. Skrobik Y. *Delirium Prevention and Treatment*. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 721-7.

S U M M A R Y

PERIOPERATIVE DISORDERS OF MENTAL FUNCTIONS

D. TONKOVIĆ^{1,2}, V. NESEK ADAM², M. KOVAČEVIĆ², T. ZAH BOGOVIĆ^{1,3}, Ž. DRVAR³ and R. BARONICA³

¹*School of Medicine, University of Zagreb, Chair of Anesthesiology and Resuscitation,* ²*University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital and* ³*University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Mental disorders are characterized by disturbances of thought, perception, affect and behavior, which occur as a result of brain damage. Recognizing and treating these conditions is necessary not only for psychiatrists but for all physicians. Disorder of mental function is one of the most common associated conditions in intensive care unit (ICU) patients. However, disturbances of mental function often remain unrecognized. In ICU patients, different types of mental function disorders may develop. They range from sleep disorders, severe depression, anxiety, posttraumatic stress disorder (PTSD) to cognitive disorders including delirium. The causes of mental dysfunction in ICU patients can be divided into environmental and medical. Cognitive disorders are related to mental processes such as learning ability, memory, perception and problem solving. Cognitive disorders are usually not prominent in the early postoperative period and in many cases are discovered after hospital discharge because of difficulties in performing everyday activities at home or at work. The etiology of postoperative cognitive impairment is unclear. Older age, previous presence of cognitive dysfunction, severity of disease, and polypharmacy with more than four drugs are some of the risk factors identified. Delirium is a multifactorial disorder. It is an acute confusional state characterized by alteration of consciousness with reduced ability to focus, sustain, or shift attention. It is considered as the most common form of mental distress in ICU patients. Nearly 30% of all hospitalized patients pass through deliriant phase during their hospital stay. Delirium can last for several days to several weeks. Almost always it ends with complete withdrawal of psychopathological symptoms. Sometimes it can evolve into a chronic brain syndrome (dementia). The causes are often multifactorial and require a number of measures to ease the symptoms. Delirious patient is at risk of complications of immobility and confusion, leading to a high prevalence of irreversible functional decline. An interdisciplinary approach to delirium should also include family or other caregivers. In the diagnosis of delirium, several tests are used to complement clinical assessment. Among the most commonly used are the Confusion Assessment Method (CAM-ICU) and Clinical Dementia Rating (CDR) test. Depression is a common disorder among patients treated at ICU and occurs due to the impact of the disease on the body and the quality of life, independence, employment and other aspects of life. Depression can interfere with the speed of recovery, affects the postoperative quality of life, and in a certain number of patients may lead to suicidal thoughts and intentions. Phobias and generalized anxiety are the most common anxiety disorders. Generalized anxiety disorder is characterized by strong, excessive anxiety and worry about everyday life events. PTSD is delayed and/or protracted response to a stressful event or situation, extremely threatening or catastrophic nature, which is outside the common experience of people and would hit or traumatize almost all people. Treatment of delirium and other disorders is causal. The causes of psychosis are often multifactorial and require a number of measures to ease symptoms. The primary objective of prevention is appropriate therapy and correction of potential imbalances possibly underlying disturbances, stabilization of vital functions as well as early return to daily activities. Doctors and other medical staff must be aware of the importance and consequences of behavioral and emotional disorders in critically ill patients. Additional research is needed to discover the ways to prevent and/or reduce the frequency and severity of the consequences and treatment of cognitive and emotional disorders.

Key words: delirium, confusion, postoperative mental disorder, postoperative depression, ICU, sleep disorders, cognitive disorders

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI U TRUDNOĆI

GORDANA BROZOVIĆ, IVAN ŠKLEBAR, BRANKA MAZUL SUNKO i VLADIMIR BLAGAIĆ¹

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Preeklampsija u trudnica je bolest koja uz povišeni arterijski tlak, periferne edeme i proteinuriju često uključuje i neurološke poremećaje. Neurološke manifestacije teške preeklampsije ili eklampsije identične su simptomima hipertenzivne encefalopatije. Najčešći neurološki simptomi su glavobolja, povraćanje, mentalni poremećaji, poremećaji vida, gubitak osjeta i motorike te konvulzije. Endotelna disfunkcija krvnih žila osnovni je uzrok multiorganskog zatajenja. Važno je rano uočiti simptome i započeti adekvatnu terapiju. Arterijski tlak treba održavati u granicama koje će spriječiti gubitak moždane autoregulacije. Razina serumskog magnezija značajno je niža u trudnica s izraženim edemom mozga. Magnezij se pokazao učinkovit u smanjivanju eklamp-tičkih napada jer direktno smanjuje neuralnu podražljivost, štiti endotel od slobodnih radikala i smanjuje tlak cerebralne perfuzije.

Ključne riječi: neurološki poremećaji, preeklampsija, trudnoća

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Gordana Brozović, prim., dr. med
Gorjanska 46
10000 Zagreb, Hrvatska
Mob: 091 3713 412; e-pošta: gbrozovic@kbsd.hr

UVOD

Preeklampsija, poremećaj karakteriziran povišenim arterijskim tlakom, perifernim edemima i proteinurijom, javlja se u 4-5% trudnica. U velikom broju slučajeva preeklampsije klinička slika uključuje i neurološke poremećaje: glavobolju, poremećaje vida, poremećaje svijesti i konvulzije. Neurološke manifestacije u bolesnice s teškom preeklampsijom ili eklampsijom identične su simptomima hipertenzivne encefalopatije, ali za razliku od drugih bolesnika s izraženom hipertenzivnom encefalopatijom kod preeklampsije arterijski krvni tlak dostiže niže vrijednosti. Simptomi hipertenzivne encefalopatije u trudnica najčešće nestaju s normalizacijom krvnog tlaka i porodom (1).

Ijezi endotelne disfunkcije koji su također prisutni u trudnica s preeklampsijom su fibronektin, tkivni plazminogen aktivator, trombomodulin, endotelin 1 i von Willebrandov faktor. Rezultati nekih drugih istraživanja ukazuju na to da endotelna oštećenja u preeklampsiji nisu uzrokovana hipertenzijom nego prethode povišenju krvnog tlaka. Čini se da je endotelna disfunkcija povezana s cirkulirajućim endotelnim toksinima ili antitijelima usmjerenim na endotelne stanice (2,3). Razina serumskog magnezija je značajno niža u trudnica koje imaju izražen edem mozga. Magnezij se pokazao učinkovit u smanjivanju eklamp-tičkih napada jer direktno smanjuje neuralnu podražljivost, štiti endotel od slobodnih radikala i smanjuje tlak cerebralne perfuzije (4).

ETIOLOGIJA

U radu Schwartza i sur. dokazano je da je u tih trudnica promijenjena morfologija eritrocita i povišena laktat dehidrogenaza (LDH), što upućuje na mikroangiopat-sku hemolizu kao posljedicu endotelnih oštećenja krvnih žila. Endotelna disfunkcija osnovni je uzrok multiorganskog zatajenja kod preeklampsije. Morfologija eritrocita i određivanje LDH jednostavan je način na koji dokazujemo disfunkciju endotela. Specifičniji bi-

PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

Sindrom preeklampsije, eklampsije i HELLP-a (hemoliza, povišeni jetreni enzimi, nizak broj trombocita) najčešći su uzroci ishemičnog i hemoragijskog inzul-ta u trudnoći. Preeklampsija je uzrok oko 60 000 maternalnih smrti godišnje u svijetu. Akutne cerebralne komplikacije, intrakranijalna krvarenja i edem mozga čine oko 78% smrtnih slučajeva, a kod preeklampsije nastaje oko 50% reverzibilnih moždanih udara u trudnoći.

Eklampsija je pojava toničko-kloničkih grčeva u trudnice ili roditelje s preeklampsijom. Konvulzije se češće prisutne kada je izražen edem mozga te se čini da prisutnost tekućine djeluje iritativno na supkortikalno i kortikalno tkivo. Druge rjeđe neurološke manifestacije su sljepoća, promijenjeno stanje svijesti i koma. Obdukcijom je ustanovljeno u 60% slučajeva eklampsije veliko intracerebralno krvarenje, a u ostalih kortikalno petehijalno krvarenje u obliku traka dugih 2-4 cm koje se šire radialno u korteksu, uglavnom u okcipitalnom režnju. Često su prisutne i makroskopske lezije u obliku supkortikalnog edema, multiplih nehemoragijskih omekšanja u mozgu, hemoragijskih područja u bijeloj tvari, krvarenja u bazalnim ganglijima i ponsu često s prodorom u ventrikule. Ponekad se opisuju i brojne male kortikalne infarkcije koje konfluiraju (5).

Glavnu ulogu u patogenezi preeklampsije ima disfunkcija endotelne stanice. Po jednoj teoriji dolazi do vazospazma cerebralne vaskulature kao odgovor na ozbiljnu akutnu hipertenziju. Vazospazam i poremećeni moždani protok krvi izaziva citotoksični edem, ishemiju i infarkt tkiva. Po drugoj teoriji iznenadni porast krvnog tlaka izaziva poremećaj cerebrovaskularne autoregulacije. Povišeni hidrostatski tlak, hiperperfuzija, ekstravazacija plazme i eritrocita kroz promijenjene endotelne stanice dovode do vazogenog edema. Tom se fenomenu obraća osobita pozornost u posljednjoj dekadi te se opisuje kao PRES (Posterior Reversible leucoEncephalopathy Syndrome). PRES je prvi opisao 1996. Hinchey sa sur. Glavna obilježja su glavobolja, povraćanje, konfuzija, vizualni poremećaji, promjene u motorici te konvulzije. Bilateralne promjene u bijeloj supstanciji mozga mogu se dokazati kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom u stražnjoj parijeto-okcipitalnoj regiji moždanih hemisfera. Točan uzrok PRES-a nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da nastaje kada porast arterijskog krvnog tlaka prevlada autoregulatorni kapacitet cerebralnog krvnog protoka. Tada dolazi do brzih promjena u dinamici krvnog protoka i sadržaju vode u mozgu. Poremećena cerebralna autoregulacija je glavni čimbenik u razvoju eklamptičke encefalopatije (6,7).

PRES je akutna cerebralna bolest te se može ispoljiti u obliku glavobolje, povraćanja, promijenjene mentalne funkcije, poremećaja vida, gubitka osjeta i epileptičkih napada. Najvažnije je što prije uočiti i prepoznati PRES zbog toga što se neurološke komplikacije u najvećem broju slučajeva mogu spriječiti snižavanjem arterijskog tlaka i liječenjem drugih popratnih simptoma koji pridonose endotelnoj disfunkciji.

Unazad tridesetak godina jedino su se EEG-om mogle dokazati cerebralne promjene u preeklampsiji; EEG pokazuje difuzno ili fokalno usporenje delta

i beta valova. Ove promjene u EEG-u oporavljaju se 6-8 tjedana postpartalno. Posljednjih desetak godina novije neuroradiološke tehnike znatno su unaprijedile razumijevanje povezanosti neuroloških simptoma i cerebrovaskularnih hemodinamskih promjena u preeklampsiji. Transkranijski doplerski ultrazvuk najčešće je korištena neinvazivna metoda za dokazivanje promjena u cerebralnoj cirkulaciji, dok se u novije vrijeme koristi magnetna rezonancija (MRI). Novija istraživanja pokazuju da žene s ozbiljnom preeklampsijom imaju značajno povećanje cerebralnog protoka u usporedbi s normotenzivnim trudnicama u trećem trimestru trudnoće. Ostaje otvoreno pitanje u kojoj mjeri povećani cerebralni protok utječe na promjene u rezistenciji arteriola, na povećanje udarnog volumena, povećanje srednjeg arterijskog tlaka i drugih faktora cerebralne autoregulacije (5).

U bolesnica s preeklampsijom iznenadna smrt često nastaje u vrijeme eklamptičkih napada ili kratko nakon napada kao rezultat masivnog cerebralnog krvarenja. Cerebralna krvarenja učestalija su u starijih trudnica koje imaju kroničnu hipertenziju, a najčešća su u području strijatumata, talamusa i cerebeluma.

Problemi s vidom u smislu pojave skotoma, amauroze, zamagljenog vida, diplopija ili nekih drugih poremećaja vida javljaju se u oko 40% žena s preeklampsijom. Sljepoća se obično pripisuje promjenama na retini koje uključuju: edem i vaskularne promjene, npr. vazospazam retinalnih arteriola. Novijim neuroradiološkim metodama (MRI) dokazan je fokalni cerebralni edem, naročito bilateralni edem lateralnih genikulatnih jezgara. Zbog toga je uveden pojam "kortikalna sljepoća". Prolazna kortikalna sljepoća javlja se u 1-15% žena s eklampsijom. U najvećem broju slučajeva vid se postupno oporavlja unutar 2 sata do 21 dana, ali su opisani i slučajevi trajne sljepoće (8).

Trudnoća je povezana s promjenama u moždanoj cirkulaciji te čini moždanu cirkulaciju izuzetno osjetljivom na dilataciju i hiperperfuziju za vrijeme akutne hipertenzije. Posljedično tome, promjene u moždanom krvotoku kod pre-/eklampsijske javljaju se unatoč minimalnom povišenju krvnog tlaka te blagoj kliničkoj slici. Iako se čini da je rizik za nastanak konvulzija veći kod razvijenije kliničke slike preeklampsije, stupanj hipertenzije ima ograničenu vrijednost te veće značenje ima brzina razvoja simptoma. Istraživanje Sibai i sur. dokazalo je da je 50% ispitivanih žena s preeklampsijom imalo najveći sistolički arterijski tlak <140 mm Hg prije konvulzija, a 23% žena najveći arterijski tlak <120 mm Hg. Međutim, značajno je to da se radilo o mladim prvoročnicama u kojih je krvni tlak naglo porastao od nižih vrijednosti (9).

KLINIČKI NADZOR

Dijagnozu treba postaviti što ranije te primijeniti adekvatno liječenje da bi se spriječile ozbiljne komplikacije. U liječenju je najvažnije kontrolirati hipertenziju. Općenito govoreći, krvni tlak treba smanjiti da bi se izbjegao gubitak cerebralne autoregulacije. Međutim, samo sniženje arterijskog tlaka ne može uvijek prevenirati razvoj PRES-a ili inzulta. Parenteralna primjena magnezijeva sulfata za sprječavanje i liječenje konvulzija ima prednost pred klasičnim antikonvulzivima. Većina eklampsijskih napada javlja se u intrapartalnom ili postpartalnom razdoblju. Simptomi se mogu javiti prije konvulzija i uključuju okcipitalnu ili frontalnu glavobolju, poremećaje vida, fotofobije, epigastrične bolove te izmjenjeni mentalni status. Bolesnice imaju u 60-75% slučajeva barem jedan od tih simptoma. Neuroradiološke pretrage općenito se rade samo kod bolesnica koje imaju izražene i neke druge neurološke poremećaje, atipične ili ponavljane konvulzije, produžen oporavak nakon poroda ili su u komi.

Donedavno se smatralo da konvulzije povezane s preeklampsijom nemaju dugotrajne posljedice za zdravlje žene. Međutim, danas se to ne može sa sigurnošću tvrditi. Gotovo četvrtina žena s eklampsijom ima lezije bijele tvari mozga sve do 6-8 tjedana postpartalno, najvjerojatnije nastale za vrijeme eklampsijskih konvulzija. Dokazana je visoka incidencija trajnih finih malih lezija mozga u žena koje su nekada imale eklampsijske napade što mijenja paradigmu po kojoj se kod ovih žena može očekivati puni klinički oporavak i naglašava potrebu preveniranja eklampsijskih konvulzija. Često se u posljednje vrijeme upućuje na povezanost migrene i preeklampsije. Etiološki u ta oba stanja postoji abnormalna vaskularna reaktivnost kao i poremećaj agregacije trombocita. Kod nekih žena koje u anamnezi imaju preeklampsiju opisuje se kronična epilepsija. Dodatno zabrinjava činjenica da te žene imaju 3-5 puta veći rizik smrti od cerebrovaskularnog inzulta u odnosu na ostalu populaciju (10).

ZAKLJUČAK

Cilj u liječenju preeklampsije i eklampsije je stabilizacija kliničkog stanja majke; prevencija konvulzija te liječenje hipertenzije da bi se smanjio ili prevenirao edem mozga i krvarenje.

Magnezijev sulfat je lijek izbora u prevenciji eklampsijskih konvulzija. Infuzije trombocita indicirane su u HELLP sindromu ako postoji ozbiljno krvarenje ili je broj trombocita ispod 20 000/ μ l. Porod treba inducirati i izvesti u regionalnoj anesteziji da bi se izbjegle fluktuacije arterijskog tlaka te posljedično moždanog protoka.

LITERATURA

1. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF i sur. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radio-logy* 2000; 217: 371-6.
2. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 908-14.
3. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 138-46.
4. Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 250-1.
5. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 166-72.
6. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 495-501.
7. Hinchey JA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: what have we learned in the last 10 years? *Arch Neurol* 2008; 65: 175-6.
8. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-8.
9. Sibai BM. Caring for women with hypertension in pregnancy. *JAMA* 2007; 298: 1566-8.
10. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ i sur. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.

S U M M A R Y

NEUROLOGICAL DISORDERS IN PREGNANCY

G. BROZOVIĆ, I. ŠKLEBAR, B. MAZUL-SUNKO and V. BLAGAIĆ¹

University Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine and ¹University Department of Obstetrics and Gynecology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Preeclampsia is characterized by hypertension, peripheral edema and proteinuria, but very often also includes neurologic complications. Neurologic complications of severe preeclampsia are identical to those of hypertensive encephalopathy. The most common neurologic symptoms are headache, vomiting, mental disorders, visual disturbances, sensorimotor deficits and seizures. Endothelial cell dysfunction is the main cause of multiorgan failure. It is of utmost importance to recognize these symptoms and initiate appropriate therapy. Systemic blood pressure must not exceed the cerebrovascular autoregulatory capacity. Serum magnesium level is significantly decreased in pregnant women with severe preeclampsia and cerebral edema. Magnesium has been shown to be effective in reducing the occurrence of seizures in preeclampsia by decreasing neuronal excitability, protecting the endothelium against free radicals and reducing cerebral perfusion.

Key words: neurologic disorders, pregnancy, preeclampsia

SEPTIČNA ENCEFALOPATIJA

MARKO KUTLEŠA i BRUNO BARŠIĆ

*Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević",
Zagreb, Hrvatska*

Septični oblik encefalopatije u jedinicama intenzivnog liječenja i težina kliničke prezentacije direktno korelira s mortalitetom. Patogenetski je septična encefalopatija posljedica sistemske upalne reakcije koja oštećuje krvno moždanu barijeru što omogućuje neurotoksičnim supstancijama štetno djelovanje na neurone. Za procjenu težine septične encefalopatije se pretežno koristimo elektroencefalogramom i Glasgowskom ljestvicom kome. Terapijski je najbitnije primijeniti adekvatnu antimikrobnu terapiju u što ranijoj fazi bolesti te biti upoznat s mogućnostima i granicama suportivnog liječenja ovog sindroma.

Ključne riječi: septična encefalopatija, sepsa, sistemni upalni odgovor

Adresa za dopisivanje: Marko Kutleša, dr. med.
Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju,
Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević"
Mirogojska 8
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: +385 1 2826 254; faks: +385 1 2826 255;
e-pošta: marko.kutlescha@gmail.com

UVOD

Encefalopatija je poremećaj svijesti uzrokovan patološkim procesom koji izravno ne zahvaća sam središnji živčani sustav (SZS). U slučajevima sepse definirane prisutnošću sistemnog upalnog odgovora (SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) tijekom, najčešće bakterijske ili gljivične infekcije, govorimo o septičnoj encefalopatiji (SE). Moramo naglasiti da mikrobiološki dokaz nije nužan za dijagnozu SE, jer kao što znamo ne moraju svi septični bolesnici imati porast bakterija u hemokulturama.

Septična encefalopatija je najčešći oblik encefalopatije u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) i javlja se u 8-70% bolesnika sa sepsom (1-4). Takav je raspon zapravo posljedica manjkave definicije same SE. I bolesnici koji borave u JIL mogu imati poremećaj svijesti uzrokovan jatrogeno lijekovima za sedaciju, a i sama sepsa može uzrokovati multiorgansku disfunkciju koja onda sekundarno uzrokuje poremećaj svijesti. Međutim, nedvojbeno je da SE može nastati bez zahvaćanja drugih organa bolešću i jatrogenog utjecaja, jer je primijećeno da se javlja prije spomenutih mogućih uzroka poremećaja svijesti (5). Zbog toga se septičnu encefalopatiju definira i kao poremećaj svijesti u ranoj fazi sepse, jer u kasnijoj fazi postoji čitav niz drugih mogućih razloga encefalopatije.

PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKE SEPTIČNE ENCEFALOPATIJE

Pojava encefalopatija kod SIRS-a druge etiologije, kao npr. kod pankreatitisa, indicira da je sama sistemna upalna reakcija patogenetski mehanizam nastanka SE (6). Poznato je da u sepsi leukociti otpuštaju upalne medijatore koji potom oštećuju endotel krvnih žila. Kako endotel čini i krvno-moždanu barijeru (KMB) posljedično dolazi do njenog oštećenja na što upućuje i nalaz proteinorahije u tijeku SE (7). Oštećena KMB omogućava cirkulirajućim neurotoksičnim supstancijama (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , glutamat, slobodni kisikovi radikali) da prodru u mozak te oštećuju neurone direktno ili indirektno kada induciraju lokalnu produkciju upalnih medijatora (npr. NO). Posljedica je edem mozga, intrakranijska hipertenzija sa smanjenjem cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP - Cerebral Perfusion Pressure) te apoptoza do koje dolazi djelovanjem TNF-a (8,9). Samo smanjenje CPP uzrokuje dodatno ishemijsko oštećenje. Taj nepovoljan tijek događaja dovodi do neuronalne disfunkcije koja u konačnici direktno utječe na ishod bolesti. Prema tome, nekoliko mehanizama odgovorno je za disfunkciju neurona, a zatim i čitavog središnjeg živčanog sustava tijekom sepse. Zbunjujući nalaz može biti nalaz mikroapscesa oko krvnih žila. To je upalna reakcija tijekom septičke

encefalopatije, međutim, još uvijek ne govorimo o metastatskoj infekciji središnjeg živčanog sustava.

Dijagnoza SE postavlja se na temelju prisutnog poremećaja svijesti uz nazočnost ekstrakranijske infekcije i kliničkih znakova sepse. Kako u diferencijalnoj dijagnozi ponajprije dolaze u obzir infekcije SŽS-a, obvezno je u tih bolesnika učiniti pretragu cerebrospinalnog likvora te radiološku obradu SŽS-a. Također moraju biti isključeni ili korigirani drugi mogući razlozi za poremećaj svijesti kao što su: hipoksemija, hiperkarbija, hipotenzija, elektrolitski disbalans, uzimanje ili trovanje toksičnim supstancijama od strane bolesnika, itd. Kako su tijekom sepse često prisutni ovi poremećaji, naročito u kasnijim fazama bolesti, termin SE odnosi se na poremećaj svijesti u ranoj fazi sepse. Nazočnost već spomenutih ostalih razloga otežava postavljanje dijagnoze izolirane SE.

Za postavljanje dijagnoze vrlo je korisno učiniti i elektroencefalogram (EEG) koji je moguće dovesti bolesniku u JIL i koji, kao i u nekim drugim indikacijama, pa tako i u SE obilježava vrlo visoka osjetljivost, ali relativno slaba specifičnost. EEG najčešće pokazuje dominaciju theta ili delta aktivnosti te trifazične valove (10).

Kada se postavi dijagnoza SE, zbog prognoze osnovne bolesti vrlo je bitno procijeniti i težinu samog poremećaja. Tijekom vremena jasno su se izdvojila dva osnovna alata za procjenu težine SE: EEG i broj bodova na Glasgowskoj ljestvici kome (GCS - *Glasgow Coma Scale*). Najpraktičnija je procjena bazirana na GCS, jer ju je lako izračunati svim profilima medicinskog osoblja odmah uz bolesnika. Vrijednost GCS jasno korelira s mortalitetom te varira od 16%, kada je GCS 15, do 63%, kada je on između 3-8 (11) (tablica 1). EEG se kod SE ponajviše koristi u dijagnostičke svrhe, ali može biti i pokazatelj težine SE. Kako SE progredira, blago usporen EEG sa theta aktivnošću prelazi u difuzno prisutnu delta aktivnost. Nakon toga se javljaju generalizirani trifazični valovi, a u konačnici EEG obrazac "supression" ili "burst-supression" (9). Mortalitet jasno raste kako se produbljuje patološki nalaz EEG-a (3) (tablica 1).

Tablica 1.

Procjena i utjecaj težine septične encefalopatije na mortalitet

| Mortalitet (EEG/GCS) | GCS | EEG |
|----------------------|-------|-------------------------------------|
| 0%/NA | NA | uredan |
| 19%/16% | 15 | theta valovi |
| 36%/20% | 13-14 | delta valovi |
| 50%/50% | 9-12 | trifazični valovi |
| 67%/63% | 3-8 | "supression" ili "burst supression" |

GCS - Glasgowska ljestvica kome

Važno je primijetiti kako je SE zapravo velikim dijelom dijagnoza koja se postavlja nakon isključivanja raznih drugih patoloških stanja koja mogu oštetiti moždanu funkciju. Iz navedenih razloga klinički pristup takvom bolesniku je kompleksan te često multidisciplinarni kako bi i terapijski postupnik kod takvih bolesnika bio ispravan.

TERAPIJSKI POSTUPCI

Nakon postavljanja dijagnoze SE postavlja se pitanje što poduzeti kako bi se terapijski što adekvatnije djelovalo i time poboljšalo ishod bolesti? S obzirom da SE može biti prvi simptom sepse bitno je u febrilnog bolesnika što prije prepoznati poremećaj svijesti kako bi se što ranije započelo antimikrobnom terapijom. Kako su konvulzije u takvih bolesnika relativno česte, treba ih promptno tretirati odnosno prekinuti te u nastavku dati antikonvulzivnu terapiju u smislu sekundarne prevencije. Ako je EEG patološki, trebalo bi dati i primarnu antikonvulzivnu terapiju kako bi se smanjilo mogućnost pojave konvulzija.

Ako je poremećaj svijesti teži ($GCS \leq 8$) potrebno je bolesnika intubirati, a po potrebi i mehanički ventilirati kako bi se zaštitili dišni putevi od neželjene aspiracije sekreta. Ostala suportivna terapija primjenjuje se s ciljem smanjenje utjecaja SE na nepovoljan ishod bolesti te prati uobičajene postulate intenzivne medicine u smislu prevencije i liječenja multiorganske disfunkcije. Takvo liječenje uključuje: pravodobnu nadoknadu krvnim preparatima (koncentrati eritrocita, svježe smrznuta plazma, itd.), primjenu infuzijskih otopina i vazoaktivnih lijekova u slučaju šoka, u slučaju povišenog intrakranijskog tlaka antiedematoznu terapiju manitolom i fursemidom te po potrebi također manjim dozama vazoaktivnih lijekova kako bi se održao CPP. Kortikosteroidna terapija nije primjenjivana u ovoj indikaciji, osim u jednom slučaju SE uzrokovane bakterijom *Salmonella typhimurium* (12) tako da se ta terapija na temelju literature ne može preporučiti. Također treba spomenuti da kortikosteroidna terapija može propagirati infekciju te uzrokovati miopatiju intenzivnih jedinica (CIM - *Critical Illness Myopathy*) koja ima direktan utjecaj na dužinu trajanja mehaničke ventilacije, duljinu boravka u JIL te ishod bolesti (13).

Razumije se da je suportivna terapija izrazito važna, ali ključna terapija koja determinira ishod bolesti i u slučaju SE antimikrobna. Stoga je nužno dati ispravan antibiotik u što ranijoj fazi bolesti. Kako bismo u tome bili uspješni, potrebno je prije odluke o empirijskoj antimikrobnoj terapiji uvijek uzeti u obzir sve podatke koji upućuju na moguću etiologiju i težinu bolesti. Navedeno uključuje traganje za mogućim ishodištem

sepsa, predispozicijom bolesnika za infekciju određenim mikroorganizmima, relevantne anamnestičke podatke (uključujući i one epidemiološke), detaljan pregled koji bi nam mogao pomoći u razotkrivanju sijela infekcije. Treba razmotriti i laboratorijske nalaze koji mogu upućivati na težinu bolesti, odnosno klinički silentnu multiorgansku disfunkciju, kao i na moguću etiologiju (npr. hiponatremija kod legionarske bolesti). Tek se nakon takvog detaljnog razmatranja septičnog bolesnika odlučujemo za empirijsku antimikrobnu terapiju.

ZAKLJUČAK

SE je ozbiljan sindrom koji direktno utječe na ishod bolesnika sa sepsom. Stoga da bi uspješno liječili septične bolesnike moramo biti upoznati i sa SE te kako je pravodobno prepoznati i pokušati kupirati njezin nepovoljan utjecaj na ishod bolesti.

LITERATURA

1. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH i sur. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-6.
2. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES i sur. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 242-9.

3. Young GB, Bolton CF, Austin TW i sur. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990; 13: 297-304.

4. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ-C i sur. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103.

5. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.

6. Estrada RV, Moreno J, Martinez E i sur. Pancreatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 135-9.

7. Young CB, Bolton CF, Archibald YM. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-52.

8. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy - an unsolved puzzle. *Crit Care* 2010; 14: 165.

9. Wilson JX, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: Evolving concepts. *Neurol J Southeast Asia* 2003; 8: 65-76.

10. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-52.

11. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C i sur. The spectrum of septic encephalopathy: Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-3.

12. Ichikawa K, Kajitani A, Tsutsumi A, Takeshita S. Salmonella encephalopathy successfully treated with high-dose methylprednisolone therapy. *Brain Dev* 2009; 31: 782-4.

13. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381-90.

SUMMARY

SEPTIC ENCEPHALOPATHY

M. KUTLEŠA and B. BARŠIĆ

University of Zagreb School of Medicine, Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Department of Intensive Care Medicine and Neuroinfectology, Zagreb, Croatia

Septic encephalopathy is the most common form of encephalopathy in intensive care units (ICU) and its severity correlates with mortality. Septic encephalopathy is induced by the systemic inflammatory response regardless of its cause. This inflammation damages blood brain barrier and allows circulating neurotoxic substances to extravasate into the brain parenchyma and provoke an inflammatory response. The severity of septic encephalopathy can be assessed with electroencephalography and Glasgow Coma Scale score. Treatment should be focused on early and appropriate antibiotic administration. Supportive treatment measures commonly used in other ICU patients are of limited value in this indication.

Key words: septic encephalopathy, sepsis, systemic inflammatory response

VIŠNJA NESEK ADAM: ANESTEZIJA U LAPAROSKOPSKOJ KIRURGIJI

Zagreb: Medicinska naklada, 2012. Str. 179; cijena: 220,00 kn

Dana 18. svibnja 2012. god. u Hrvatskom liječničkom zboru svečano je obilježena 20. godišnjica laparoskop-ske kirurgije u Hrvatskoj. U okviru te svečanosti održano je i predstavljanje knjige "Anestezija u laparoskopskoj kirurgiji" autorice Višnje Nesek Adam, čime je godišnjica dobila jedan od najvrijednijih i najljepših rođendanskih poklona – knjigu. Postoje razne kategorije u koje možemo svrstati neku knjigu. No, za knjigu "Anestezija u laparoskopskoj kirurgiji" jednostavno možemo reći da je sveobuhvatna, sažeta, bogato ilustrirana znanstveno-stručna literatura, a budući da je autorica od ranije poznata po svojem značajnom kliničkom i znanstvenom radu iz području anestezije u laparoskopiji, ova knjiga je osim toga originalno autorsko djelo koje je nastalo upravo zahvaljujući njenom velikom trudu i entuzijazmu, ali i velikom trudu i respektabilnom znanju i iskustvu i svih ostalih autora. Stoga je toplo preporučam svim anesteziolozima, specijalizantima anesteziologije, liječnicima raznih drugih specijalnosti te svima onima koji žele znati nešto više o spomenutoj problematici.

Prošlo je točno 20 godina kako je u Hrvatskoj učinjeno prvo laparoskopsko odstranjenje žučnjaka čime je započeo nezaustavljiv razvoj laparoskopije. Laparoskop-ska kirurgija je svakako velika prekretnica u razvoju kirurgije, a budući da je razvoj kirurgije nedjeljiv od razvoja anesteziologije jasno je da su se u tih proteklih dvadeset godina i anesteziolozi suočili s čitavim nizom novih problema i brojnim novim izazovima povezanim s pripremom i vođenjem bolesnika kroz spomenute zahvate.

Knjiga se sastoji od tematskih cjelina, poglavlja, svako poglavlje obrađuje pojedinačni problem povezan sa specifičnostima anestezije u laparoskopiji, a zajedno

čine sadržajno i metodološki logičnu cjelinu. Na početku knjige naglasak je stavljen na patofiziološke promjene koje nastaju tijekom izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata. U tom poglavlju autorica raspravlja ne samo o kliničkom učinku pneumoperitoneuma (PNP) već detaljno prikazuje čimbenike koji dovode do promjena u organima i organskim sustavima tijekom laparoskopije i daje čitav niz praktičnih savjeta za sprječavanje i smanjenje djelovanja PNP-a. Također daje temeljiti prikaz plinova koji se mogu koristiti za postizanje PNP-a stavljajući naglasak na njihova pozitivna i negativna fizikalna svojstva. Jedno od poglavlja koje slijedi je poglavlje o boli koje je jedno je od najopsežnijih u knjizi. Osim opisa vrste i odrednica boli, u tom je poglavlju dan pregled čitavog niza postupaka koji se koriste u suzbijanju poslijelaparoskop-ske boli te kratak prikaz ljestvica za mjerenje boli. Važan dio knjige je i poglavlje o komplikacijama. Iako se radi o minimalno invazivnoj kirurgiji, postoji čitav niz komplikacija koje su specifične upravo za laparoskop-ske operacijske zahvate. U tom je poglavlju prikazan detaljan pregled svih komplikacija kao i terapijske smjernice za njihovo sprječavanje i/ili liječenje.

Na kraju bih još samo želio naglasiti da iako se radi o strogo stručnom djelu, svojim će modernim stilom i preglednošću knjiga zasigurno biti primjerena široj čitalačkoj publici i uvjeren sam da će brojni čitatelji biti obogaćeni novim spoznajama iz područja anestezije u laparoskopskoj kirurgiji. Stoga je iskreno preporučujem.

Ugodno čitanje!!

DINKO TONKOVIĆ

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodne, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažete radove s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdcd/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROM-u]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

Article in the journal (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 66 Br. 1 • Str. 1-92, Zagreb, ožujak 2012.

Sadržaj

- 3 Uvodnik**
Promjene mentalnog stanja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja
V. Nesek Adam
- Izvorni rad**
- 7 Test prepoznavanja riječi nakon opće anestezije: utjecaj prijašnje anestezije**
I. Skok, A. Sekulić, S. Mikulandra
- Pregledi**
- 11 Medikolegalne dileme primjene ograničavanja delirantnih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja**
I. Šklebar, G. Brozović, D. Šklebar
- 17 Wernickova encefalopatija kao komplikacija u kirurgiji debljine**
V. Mršić, V. Nesek Adam, D. Velić, M. Matolić, E. Grizelj Stojčić, M. Barić
- 23 Utjecaj regionalne anestezije i analgezije na razvoj poslijeoperacijskog delirija**
B. Tripković
- 29 Paraneoplastički limbički encefalitis**
V. Nesek Adam, D. Marin, H. Budinčević, V. Mršić, T. Goranović, D. Tonković
- 33 Bodovne ljestvice za procjenu delirija**
T. Goranović, V. Nesek Adam, D. Tonković, M. Martinac, K. Šakić
- 41 Bol, delirij i sedacija u jedinici intenzivnog liječenja**
B. Mazul Sunko, G. Brozović, T. Goranović
- 45 Učestalost delirija u pedijatrijskim jedinicama za intenzivno liječenje**
M. Matolić, V. Mršić, D. Butković, M. Karaman Ilić
- 49 Prevencija i terapija bolesnika s delirijem u jedinici intenzivnog liječenja**
D. Bandić Pavlović, D. Tonković, T. Zah Bogović, Ž. Martinović, R. Baronica, S. Sakan
- 55 Spava li anesteziolog čvrsto?**
A. Sekulić, B. Mazul Sunko, M. Tadinac
- 61 Patofiziologija delirija**
T. Zah Bogović, D. Tonković, A. Sekulić, D. Bandić Pavlović, R. Baronica, M. Bogović, S. Sakan, I. Filipović Grčić, B. Tomašević
- 67 Poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija u kardiovaskularnoj kirurgiji**
D. Tonković, D. Korolija Marinić, R. Baronica, D. Oberhofer, D. Bandić Pavlović, M. Perić
- 73 Perioperacijski poremećaji mentalnih funkcija**
D. Tonković, V. Nesek Adam, M. Kovačević, T. Zah Bogović, Ž. Drvar, R. Baronica
- 81 Neurološki poremećaji u trudnoći**
G. Brozović, I. Šklebar, B. Mazul Sunko, V. Blagaić
- 85 Septična encefalopatija**
M. Kutleša, B. Baršić
- Prikaz knjige**
- 89 V. Nesek Adam: Anestezija u laparoskopskoj kirurgiji**
D. Tonković
- 91 Upute autorima**