

SOUBORNÝ REFERÁT

Poznámky k patofyziologii pooperačního deliria

Hála M.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Souhrn

Pooperační delirium je závažná komplikace, která se vyskytuje po větších chirurgických výkonech. Pro pacienty představuje intenzivní nepříjemný prožitek, zvyšuje jejich mortalitu i výskyt dalších pooperačních komplikací a zanechává dlouhodobý kognitivní deficit. Delirium tak představuje problém ošetrovatelský, terapeutický i ekonomický. Článek shrnuje základní charakteristiky pooperačního deliria, popisuje jeho výskyt a předkládá dosud publikované teorie jeho vzniku.

Klíčová slova: pooperační delirium – halucinace – kognitivní deficit

Abstract

Notes on the pathophysiology of postoperative delirium

Postoperative delirium represents a serious complication after major surgery. Patients suffer from anxiety, hallucinations and delusions and have higher postoperative morbidity and mortality. A long-term cognitive impairment is its common consequence. Delirium thus represents a nursing, therapeutic as well as economic problem. In this review article the basic characteristics and incidence of postoperative delirium are summarized, and hypotheses of its development published so far are presented.

Key words: postoperative delirium – hallucination – cognitive impairment

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 4, s. 221–226.

Definice pojmu pooperačního deliria

Pooperační delirium (POD) – nazývané též psychosyndrom, akutní konfuze, stav, pooperační psychóza, postkardiotomické delirium, JIP delirium aj. – je jednou ze závažných komplikací, která postihuje hospitalizované pacienty. Je definováno jako kvalitativní porucha vědomí se sníženou schopností soustředit se a udržet pozornost, poruchou kognitivních funkcí (orientace, paměť, zpracování informací), poruchou vnímání (vznik iluzí a halucinací), změnou úrovně psychomotorické aktivity a poruchou spánkového cyklu. Typický je náhlý vznik příznaků a jejich proměnlivost v čase. Také bývá zdůrazňován „lucidní“ interval mezi chirurgickým výkonem a vznikem příznaků, přitom se POD obvykle rozvíjí během prvních 3 dnů po operaci.

U pacientů s těžkým deliriem je v literatuře opakovaně uváděna vyšší morbidita a mortalita, delší pobyt v nemocnici [1, 2, 3], vyšší riziko ztráty soběstačnosti a překlady do zařízení následné péče. Největší observační studie byla provedena u kardiokirurgických pacientů roku 2003 v Lipsku ($n = 16184$) [1]. Zjistila s vysokou statistickou významností, že u pacientů, kteří prodělali POD, docházelo po operaci častěji k výskytu respirační insuficience (32 % vs 7 %), reintubaci (23 % vs 5 %) a dehiscenci sternu (7 % vs 2 %). Pacienti s deliriem strávili na lůžkách intenzivní péče v průměru 11,4 dne (proti 3,5 dne u pacientů bez deliria) a celková pooperační hospitalizace byla 19 dní (bez deliria 11 dní).

Je zřejmé, jaké lékařské, ošetrovatelské a organizační zdroje tito pacienti vyžadují. Ekonomické dopady se snažila vyčíslit skupina autorů z Clevelandu [2]. Ve skupině 563 pacientů, kteří podstoupili elektivní nekardiokirurgický výkon, byly u pacientů bez POD průměrné celkové hospitalizační náklady 11 900 dolarů, zatímco na pacienty s POD byly náklady 14 700 dolarů, tedy téměř o čtvrtinu vyšší.

Přestože příznaky deliria jsou do značné míry reverzibilní, podrobné vyšetření dokáže odhalit přetrvávající kognitivní deficit: jeho výskyt je uváděn v desítkách procent ještě několik týdnů po operaci [4]. Mezinárodní studie zaměřená na pooperační poruchu kognitivní funkcí (nikoli přímo na delirium) uvádí, že u 1 % pacientů, kteří podstoupili větší chirurgický výkon, přetrvává deficit déle než 1 rok po operaci [5].

Výskyt pooperačního deliria

POD se nejčastěji vyskytuje u pacientů po chirurgickém výkonu, nikoli však výlučně, v malé míře se s ním setkáváme i u hospitalizovaných pro interní onemocnění. Incidence deliria se v různých studiích výrazně liší a je závislá jak na charakteristice pacientů (průměrný věk, typ prodělaného chirurgického výkonu), tak i na způsobu diagnostiky deliria a jeho definici. Kritéria pro delirium jsou v jednotlivých studiích natolik rozdílná, že neumožňují spolehlivou statistickou analýzu. Stejně rozdílná je i kvalitativní úroveň jednotlivých prací a jejich statistická významnost. Článek shrnuje práce, které se zabývaly POD u kardiokirurgických pacientů

od 50. do konce 80. let minulého století, udává incidenci POD v rozmezí 2–57 %, s naznačenou tendencí k nižšímu výskytu v pozdějších pracích [6].

Souhrnný článek z r. 1995 [7], analyzující data z 80 studií zabývajících se incidencí POD, uvádí jeho průměrný výskyt 37%, s rozmezím od 0 % (!) do 73 %, když největší výskyt byl prokázán po kardiokirurgických a velkých ortopedických výkonech. V obecné chirurgii je referován nižší výskyt (nejčastěji pod 10 %), po operaci katarakty 4 % [8].

Typy deliria

Podle charakteru symptomů se rozlišují tři typy deliria: hyperaktivní, hypoaktivní a smíšený typ. U hyperaktivního deliria nacházíme typicky neklid, podrážděnost, nesoustředěnost, nespokojenost, halucinace, hlasitou a rychlou řeč, zrychlenou motoriku. Hypoaktivní delirium je charakterizováno spavostí, netečností, nepozorností, zpomalenou motorikou, omezením komunikace s okolím. Nejčastěji (asi v polovině případů) se vyskytuje smíšený typ, který v různé míře zahrnuje příznaky obou předchozích typů [9].

Rizikové faktory

Naprostá většina prací na téma pooperačního deliria se snažila nalézt klíč k jeho pochopení hledáním faktorů, které by se sdružovaly s touto komplikací. Ačkoli studie přinesly množství informací o incidenci POD po nejrozličnějších typech operací, nedokázaly spolehlivě definovat rizikového pacienta. Veškeré pokusy o „predikci“ POD zůstávají v rovině pravděpodobnosti a vyznačují se nízkou specificitou.

Jediným faktorem, který se v literatuře konstantně objevuje, a o němž není pochyb, že koreluje s výskytem POD, je kalendářní věk. Starší pacienti mají vyšší riziko výskytu POD, s maximem v extrémních věkových skupinách. Analýza kardiokirurgických pacientů operovaných na našem pracovišti v letech 2001–2003 ukázala, že POD se u pacientů pod 60 let vyskytuje zcela výjimečně, začíná se zvyšovat po 65. roce věku a narůstá do 8. decennia, kdy dosahuje až 50 %. To je jeden ze zásadních problémů při srovnávání jednotlivých studií, neboť každá z nich zahrnuje pacienty z různého věkového rozmezí.

Dalšími uznávanými rizikovými faktory pro vznik POD jsou předoperační kognitivní porucha, demence nebo anamnéza delirantního stavu. Je možné, že odrážejí – lépe než kalendářní věk – určité snížení funkční rezervy mozkové tkáně. Ne vždy jsou však ve studiích kognitivní funkce předoperačně vyšetřovány, a to z důvodu časové náročnosti jednotlivých testů.

Jak již bylo uvedeno, při vzniku POD hrají významnou roli typ, délka a rozsah operačního výkonu. Nejvyšší jeho výskyt je referován po kardiokirurgických, velkých ortopedických, hrudních operacích a po operacích aorty. Je zřejmé, že POD není specifickou záležitostí pro kardiokirurgii, jedná se o obecný pooperační problém.

Často se studuje vztah deliria a aktuální medikace. Léků, které mohou způsobit delirantní stav, je celá

řada: největší riziko představují tricyklická antidepresiva, klasická neuroleptika a benzodiazepiny. Antiepileptika, antihistaminika, dopaminergní léky, nesteroidní analgetika, lithium, digitalis, kalciové blokátory, betablokátory, H₂-blokátory, antiarytmika a antibiotika představují další lékové skupiny, které se na vzniku deliria mohou podílet [10]. V pooperačním období studoval vliv medikace Marcantonio, který zjistil, že petidin a benzodiazepiny byly podávány častěji u pacientů, u nichž se pak vyvinulo POD, než u kontrol [11].

Mezi předoperačními faktory jsou jako predisponující uváděny nejrozličnější komorbidity – nejčastěji diabetes mellitus, stenózy karotid, prodělaná cévní mozková příhoda, depresivní porucha, vyšší hladina CRP [12], hypoalbuminemie [13] a další, často zcela nespecifické faktory. Za zmínku stojí dvě studie, zaměřené na aterosklerózu u pacientů podstupujících koronární revaskularizaci. První studie [14] pomocí MR-angiografie prokázala, že intrakraniální stenózy mozkových tepen zvyšují riziko různých mozkových komplikací včetně POD. Druhá studie [15] pomocí jednoduchého skórovacího schématu dokumentovala, že se závažnějším celkovým aterosklerotickým postižením vzrůstá i incidence POD.

Pacienti s depresí mohou být náchylnější k POD vzhledem k narušení jejich neurotransmiterové rovnováhy. Porucha serotoninergních a noradrenergických drah se může podílet na části delirantní symptomatiky [29].

Mezi peroperační faktory, uváděné v souvislosti se vznikem POD, patří peroperační hypotenze, délka mimotělního oběhu [16] a peroperační hypoxémie. Zejména poslednímu faktoru byla věnována zvýšená pozornost. Pooperační narušení kognitivních funkcí bylo uvedeno v souvislosti s peroperační desaturací hemoglobinu měřenou v jugulárním bulbu během mimotělního oběhu (s frekvencí výskytu okolo 20 %) [17]; jiná studie ukázala, že jugulární desaturace nastává u pacientů nad 70 let častěji než u pacientů mladších [18]. V další studii bylo pomocí transkraniální ultrazvukové detekce v *a. cerebri media* měřeno množství mikroembolizací během mimotělního oběhu a chirurgických manipulací; mimo jiné bylo zjištěno, že 70 % pacientů s mozkovými komplikacemi patřilo do skupiny s největším počtem mikroembolizací [19]. Studie využívající fotonovou emisní CT (SPECT) k měření regionálních mozkových krevních toků našla po operaci v mimotělním oběhu regionální poruchy perfuze u 9 pacientů z 50; pooperační delirium bylo diagnostikováno u 6 pacientů – všech 6 bylo současně v podskupině s narušenou perfuzí [20]. Také předoperační a peroperační detekce snížené mozkové perfuze pomocí SPECT může identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem narušení kognitivních funkcí po kardiokirurgickém výkonu [21].

Z pooperačních faktorů je ve vztahu k POD nejčastěji zmiňována velikost krevní ztráty, počet podaných transfuzí, nízký hematokrit [22], celkový objem podaných infuzí [23] a pooperační bolest, dále horečka a infekce [32]. Infekce je pravděpodobně nejčastější

příčinou deliria u hospitalizovaných pacientů, kteří neprodělali operaci – údaje ze specializovaného oddělení na léčbu delirantních stavů u pacientů s akutním interním onemocněním uvádějí, že infekční onemocnění bylo hlavní příčinou deliria u 67 % pacientů; dalšími příčinami byla onemocnění srdce a cévní mozková příhoda, naproti tomu delirium vyvolané léky bylo diagnostikováno pouze v 1 % případů [24].

Často diskutovaná je otázka předoperačního abúzu alkoholu. Vzhledem k tomu, že je obtížné získat spolehlivé anamnestické údaje, jen málo studií se touto souvislostí zabývalo a ještě méně ji potvrdilo. Proti této teorii hovoří fakt, že se POD typicky vyskytuje v časové souvislosti s operačním výkonem nebo traumatem, nikoli s okamžikem počátku hospitalizace, kdy dochází k faktickému odnětí. Zjevná závislost pravděpodobnosti vzniku POD na věku pacienta také hovoří proti této teorii. I když incidence abúzu alkoholu mezi hospitalizovanými staršími pacienty se udává 18% [25], všeobecně se soudí, že odnětí alkoholu není příčinou pooperačního deliria.

Stejně tak ve většině studií není rozdíl v incidenci POD mezi pohlavími, ani typ anestezie není považován za predispozici. Vliv jednotlivých perioperačních faktorů shrnuje metaanalýza dánských autorů z roku 2004 [26].

Hypotézy vzniku pooperačního deliria

1. Asi nejstarší hypotéza vysvětluje změny v chování pacientů po operaci zvýšenou endogenní sekrecí kortizolu jako fyziologické reakce organismu na stres. Zvířecí experimenty uvádějí, že kortikoidy snižují elektrickou aktivitu v určitých částech mozku a prodlužují latenci při zpracování signálů; kortizol také zvyšuje příjem noradrenalinu mozkovou tkání. U člověka experimentální podávání kortizolu snížilo celkovou délku REM spánku a zhoršilo proces zpracování senzorických stimulů [27]. Chronický nadbytek glukokortikoidů bývá spojen se změnami nálady a kognitivních schopností [28]. Je nepochybné, že každý chirurgický výkon nebo trauma doprovázejí hormonální změny, mezi nimiž hraje klíčovou roli osa hypothalamus-hypofýza-nadledvinky. Plasmatické hladiny ACTH, kortizolu – a též beta-endorfinu – jsou v časném pooperačním období výrazně zvýšené a korelují s délkou operačního výkonu. Přestože se hladiny obvykle vracejí k normě během jednoho až dvou dnů, cirkadiánní rytmus jejich sekrece může být narušen po delší dobu. Právě tato destrukce cirkadiánního rytmu byla dávána do souvislosti s rozvojem pooperačního deliria [29]. U této hypotézy však není zřejmá příčinná souvislost (může se jednat o koincidenci), vychází z malého souboru pacientů a nebyla dále rozvíjena.

2. V souvislosti se zmínkou o ovlivnění spánku nadměrnou sekrecí kortizolu je zajímavá studie [30], která prokázala, že pacienti, u nichž se vyvinulo delirium, měli během prvních pěti pooperačních dní významně narušený cyklus spánku a bdění: byla pozorována kratší celková doba spánku, jeho fragmentace v nočních hodinách, usínání přes den

a vyrovnaní poměru délky spánku v noci a ve dne. Pro tuto hypotézu hovoří ojedinělé studie, ve kterých je popisován příznivý vliv melatoninu [43], fototerapie [30] nebo farmakologických postupů [42] na inverzi cyklu spánku a bdění a tím i na projevy POD.

3. Všeobecně rozšířenou představou je, že pooperační delirium vzniká přímým poškozením drobných okřsků nervové tkáně během operace – korpuskulárními, lipidními a vzduchovými mikroembolizacemi, které vznikají při manipulacích s aortou při zavádění mimotělního oběhu nebo v jeho průběhu. Hladiny markerů mozkového poškození (protein S-100 beta a neuron-specifická enoláza NSE) jsou v časném období po kardiochirurgickém výkonu významně zvýšené a postupně klesají [31]. U pacientů se závažným neuropsychickým postižením po kardiochirurgickém výkonu je tento vzestup větší a trvá delší dobu [32]. Pacienti s těžkým pooperačním deliriem měli signifikantně vyšší hladiny proteinu S-100 beta než pacienti bez deliria [32, 33]. Existuje však také práce, která zpochybňuje mozek jako jediný zdroj proteinu S100 beta během mimotělního oběhu [44]. Studie, která pomocí magnetické rezonance hodnotila výskyt klinicky němých ložisek mozkové ischemie u pacientů podstupujících koronární revaskularizaci, taktéž nenašla rozdíly mezi předoperačními a pooperačními snímky [34]. Proti mikroembolizační teorii navíc hovoří dvě skutečnosti: „lucidní interval“ – časový odstup (v řádu dnů) mezi vznikem mikroložisek ischemie mozkové tkáně a začátkem projevů POD a fakt, že POD není problém, který by byl specifický pro kardiochirurgii.

4. Starší práce dávaly často vznik POD do souvislosti s peroperační hypotenzí, která vede k hypoperfuzi mozkové tkáně. Novější práce využívající monitorování nízkofrekvenční EEG aktivity (1,5–3,5 Hz) během mimotělního oběhu jako markeru kortikální dysfunkce ukázalo, že pooperační případy POD byly vázány na její zvýšení – to nastávalo častěji během epizod hypotenze [35].

5. Hypotéza, že POD je vyvoláno podávanými anestetiky, se dá dnes asi považovat za překonanou. Vývoj v této oblasti přinesl preparáty, u nichž se doba přetrvávání účinku po jejich vysazení počítá spíše v minutách než v hodinách; jejich přímý vliv na kognitivní funkce pacienta několik dnů po operaci lze vyloučit. Jakkoli je řada léků (zejména s centrálně anticholinergním působením) obviňována z vyvolávání POD, zdá se, že jde spíše o přítěžující mechanismus, nikoli o základní příčinu.

6. Přiblížit se blíže patofyziologické podstatě vzniku pooperačního deliria je cílem teorie založené na možném ovlivnění psychiky změnami plasmatických hladin jednotlivých aminokyselin [37]. Bylo prokázáno, že se v časném pooperačním období mění poměr jednotlivých aminokyselin v krvi, zejména poměr tryptofanu (Trp) a fenylalaninu (Phe) vůči ostatním neutrálním aminokyselinám s dlouhým řetězcem (LNAA). U pacientů, u kterých se později vyvinulo delirium, byl poměr Trp/LNAA nižší a poměr Phe/LNAA vyšší než u paci-

entů bez deliria. Ovlivněním dostupnosti těchto prekurzorů na úrovni hematoencefalické bariéry dochází k ovlivnění syntézy serotoninu a tyrosinu mozkem a tím k narušení rovnováhy mezi serotoninergním a noradrenergním systémem.

7. Všeobecně přijímaná a nejvíce propracovaná hypotéza vzniku deliria (týká se deliria obecně, nikoli pouze pooperačního) je založená na předpokladu akutně vzniklého narušení rovnováhy mezi dopaminergním a cholinergním systémem. Acetylcholin hraje zásadní roli v ovlivňování řady mozkových funkcí: motorické aktivity, REM spánku, thalamické EEG aktivity, nálady, pozornosti, paměti a dalších. Jeho deficit je dáván do souvislosti se vznikem bludů a halucinací [38]. Ve zvířecích experimentech bylo nalezeno narušení cholinergní transmise při encefalopatii z různých příčin. Také je známo, že ke snižování cholinergní neurotransmise dochází s narůstajícím věkem i u lidí (redukována „cholinergní rezerva“ tak může být fyziologickým korelátem statisticky významného zvýšení výskytu POD u geriatrických pacientů). Již bylo zmíněno, že řada léků s centrálně anticholinergním účinkem vede k poruchám paměti a soustředění, zatímco cholinomimetika mohou tyto poruchy kompenzovat [39].

K pochopení těchto mechanismů přispěla zásadním způsobem teoretická práce holandských autorů z roku 1999, ve které poukázali na spojitost mezi deliriem a Alzheimerovou či vaskulární demencí [40]. Tyto nozologické jednotky se svou symptomatologií značně překrývají a bývá někdy problém je diferenciatnědiagnosticky odlišit (na delirium ukazuje náhlý vznik, proměnlivost příznaků v čase, poruchy soustředění a orientace). V literatuře bylo opakovaně prokázáno, že předoperačně diagnostikovaná demence nebo snížení kognitivních schopností predisponuje pacienta ke vzniku POD. Na druhé straně – POD, ačkoli je považováno za reverzibilní, může zanechat dlouhodobé i trvalé kognitivní deficity. U demence i deliria se předpokládá obdobná neuromediátorová dysbalance a pro obě choroby je charakteristický pokles mozkového metabolismu.

Existuje několik situací, které mohou být jak příčinou deliria, tak i demence, pokud vyvolávající faktor dosahuje extrémních parametrů nebo přetrvává příliš dlouho (hypoxie, hypoglykémie, deficit thiaminu, zvýšení excitotoxických neurotransmiterů). Z toho vyplývá názor, že na biologické úrovni představují demence a delirium pouze různá stadia poškození mozku tímž procesem [41].

8. Z konceptu nerovnováhy cholinergní a dopaminergní neurotransmise vychází i teorie o vlivu zánětu. Systémová zánětlivá reakce je komplexní síť vzájemně provázaných pochodů, které tvoří uniformní humorální a buněčnou odpověď na různé podněty. Tímto primárním podnětem může být právě operační výkon, který v sobě zahrnuje několik spouštěcích faktorů: tkáňové trauma, krevní ztráty a transfuze krevních derivátů, v kardiochirurgii navíc užití mimotělního oběhu, ischemicko-reperfuze (I/R) poškození myokardu při naložení příčné svorky, tvorba komple-

xů heparin-protamin, eventuálně splachnická hypoperfuze s uvolněním endotoxinu aj.

Z humorálních složek se na rozvoji zánětu podílí komplement, cytokiny a některé složky koagulační kaskády.

Z buněčných složek hraje klíčovou roli interakce endoteliálních buněk a leukocytů. Endotel je jednak poškozován terminálním komplexem kaskády komplementu, jednak je aktivován cytokiny. Syntetizuje adhezivní molekuly, které zprostředkují primární kontakt s leukocyty. Postupně pevně adherují k endotelu, jsou aktivovány a jejich degranulace (kyslíkové radikály, elastáza) vede k poškození buněčných membrán, rozvolnění mezibuněčných spojů, úniku tekutiny a proteinů do intersticia a tvorbě perivaskulárního edému [45, 47].

Uvolněné membránové fosfolipidy jsou metabolizovány na arachidonovou kyselinu, která je v buňkách pohotově metabolizována; je substrátem pro cyklooxygenázu (COX), lipxygenázu a cytochrom 450 monooxygenázu. Tvorba COX-2 je indukována zánětlivými cytokiny a kyslíkovými radikály. Působením COX vznikají v endoteliálních buňkách prozánětlivé prostanoidy (nejvíce PGI₂), které ovlivňují strukturu cytoskeletu, narušují bariérovou funkci endotelu a narušují tvorbu oxidu dusnatého (NO) [45, 46].

NO představuje zásadní protiváhu těmto prozánětlivým procesům. Jeho molekula, která je kontinuálně syntetizována v endoteliích NO-syntázou (NOS) z prekurzoru L-argininu, ovlivňuje kromě vaskulárního tonu řadu dalších biologických procesů: zabraňuje sekvestraci a adhezi leukocytů na cévní stěnu, brání jejich penetraci, inhibuje degranulaci mastocytů, likviduje kyslíkové radikály, brání agregaci destiček a následně snižuje vaskulární permeabilitu [47].

Za fyziologických podmínek jsou oba systémy v rovnováze a zánětlivé procesy lokalizované na oblast poškozené tkáně s cílem provést její reparaci. Při nadměrném primárním inzultu se tato rovnováha posouvá ve prospěch systémového zánětu a ztrácí se jeho původní ochranná funkce – výsledkem je globální narušení endoteliální integrity s následným vznikem perivaskulárního edému.

Uvažujeme-li o zánětu jako o možné příčině psychiatrických symptomů, musejí tyto změny probíhat i v mozkové tkáni. Akutní zvýšení exprese indukibilní (ale i tzv. konstitutivní) izoformy COX jako markeru zánětu bylo prokázáno ve zvířecím modelu difuzního traumatického poškození mozku, přičemž aktivita enzymu vrcholí za 24–72 hodin. Existuje řada dalších prací zabývajících se různými modely neurozánětu. Je z nich zřejmé, že mozková tkáň dokáže reagovat na patologické stimuly (hypoxie, ischemie, injekce lipopolysacharidu) aktivací mikroglie a uvolněním signálních molekul, z nichž se jeví jako nejvýznamnější interleukin-1 [48, 49].

Vznik perivaskulárního edému znamená prodloužení difuzní dráhy pro kyslík. Snížení dostupnosti kyslíku pro nervovou buňku není nijak ohrožující – nedochází k jejímu poškození, narušení její struktury ani k uvolnění specifických enzymů. Neuron je schopen přežít;

jeho metabolismus však nestačí nárokům a schopnost aktivních syntetických pochodů je omezena. Je významné, že nedostatkem kyslíku je nejvíce ovlivněna právě syntéza a uvolňování acetylcholinu [50].

Jedním ze zvláštních rysů pooperačního deliria je jeho charakteristický časový odstup od operace nebo jiného inzultu: teorie o zánětu nabízí dvě vzájemně se doplňující možnosti vysvětlení. První z nich spočívá v dynamice celého zánětlivého procesu: ačkoli se začíná rozvíjet velmi časně (v řádu minut) po spouštěcím impulsu, obsahuje řadu na sebe navazujících dějů, které vedou k opoždění maximální aktivity terminálních efektorů až o desítky hodin. Druhá možnost vysvětlení spočívá v představě mozkové kapiláry, která je zevnějšku utlačovaná rozvíjejícím se edémem a ze strany lumen „obturovaná“ adherujícími leukocyty. Dokáže sice řadu hodin po inzultu plnit svoji nutriční funkci, avšak pouze do určitého kritického okamžiku, kdy se její lumen zúží natolik, že neumožní dostatečný průtok krve a dodávku kyslíku do nervové tkáně.

Tato představa je v souladu s prací, která popisuje pooperačně sníženou perfuzi různých oblastí mozku u pacientů s deliriem [20]. Současně vysvětluje, proč jsou pacienti s cévním onemocněním mozku (a zvláště ti, kteří prodělali mozkovou příhodu) mimořádně náchylní ke vzniku POD. Existence okrsků mozkové tkáně s hraniční cirkulací za klidových podmínek vytváří vhodný terén pro klinickou manifestaci nasedajícího zánětu. Tato nehomogenita perfuze různých oblastí mozku může poskytovat i vysvětlení symptomatiky deliria. Funkční poruchy určitých mozkových struktur jsou totiž zodpovědné za vznik jeho jednotlivých příznaků: halucinace, dezorientace, bludy, poruchy spánkového cyklu i poruchy pozornosti mají svůj specifický anatomický podklad [38]. Tyto příznaky se vyskytují během POD různě často a jejich kombinace u konkrétního pacienta je dána zranitelností jednotlivých mozkových struktur a aktuální situací v jejich mikrocirkulaci.

Patologie cévní stěny však má ještě jiný aspekt: je nepochybné, že ateroskleróza je chronický zánětlivý proces. Přestože u různých pacientů na sebe bere různé podoby (ICHs, ICHDK), jedná se vždy o generalizovaný proces, který vykazuje trvalou aktivitu. Pacienti s aterosklerotickým postižením tedy mívají nejen sníženou perfuzi mozku na makroúrovni, ale také mohou výrazněji reagovat dalším zánětlivým omezením perfuze na úrovni mikrocirkulace.

Tato teorie o zánětu jako předpokladu vzniku POD není v rozporu s teorií mikroembolizační. Je známo, že bublinky vzduchu, které zůstávají v srdečních dutinách při nedokonalém odvodu, stejně jako lipoidní částice, které byly odsáty z operačního pole a prošly arteriálním filtrem, embolizují ve významné míře do mozkového řečiště. Ačkoli jsou ze své podstaty (na rozdíl od embolizací korpuskulárních) reverzibilní, zanechávají za sebou poškození endotelu jako důsledek jeho krátkodobé ischemizace a vytvářejí tak lokální příspěvek k rozvoji celkové zánětlivé reakce.

POD je obecně považováno za reverzibilní poruchu. Odeznívání příznaků však u části pacientů trvá znač-

nou dobu a u některých z nich přetrvává trvalý kognitivní deficit. Příčinou trvalých lézí je tzv. no-reflow fenomén [51]. Byl původně popsán na modelech lokální ischemie/reperfuze, v situaci systémového zánětu však dochází k obdobným patofyziologickým dějům. Při vývoji interakce leukocyty-endotel může dojít k tak rozsáhlým změnám (perivaskulární otok se zvýšením extravaskulárního tlaku, aktivní konstrikce kapilár aktivovanými pericyty, otok endoteliálních buněk, zúžení lumen adherujícími leukocyty), že překročí schopnost organismu reparace *ad integrum*. Intravaskulární mikrotrombózy při zpomaleném průtoku krve a aktivaci trombocytů v místě poškození endoteliální integrity jsou konečnou fází procesu, který znamená ireverzibilní poškození nutričního řečiště a trvalý kognitivní deficit.

Přestože základní příčiny systémového zánětu jsou neinfekční povahy, komplikace infekční etiologie, které vznikají za hospitalizace, jsou schopny vyvolat tutéž kaskádu reakcí s týmiž psychiatrickými následky. „Pooperační“ delirium v tomto případě může být i prvním příznakem katérové sepse, mediastinitidy nebo jiné závažné infekce. Rozlišit etiologii není snadné, pomoci může necharakteristický časový odstup od operačního výkonu.

Závěr

Pooperační delirium představuje závažný problém po stránce léčebné, ošetrovateľské i ekonomické. Zvyšuje četnost dalších pooperačních komplikací, zvyšuje mortalitu a zanechává trvalé následky. Porozumění jeho patogenезi může přispět k nalezení preventivních i terapeutických opatření, která by vedla ke snížení jeho výskytu a závažnosti.

Literatura

1. **Bucerius, J., Gummert, J. F.** Predictors of delirium after cardiac surgery: effect of beating heart surgery. *J. Thor. Cardio. Surgery*, 2004, 127, p. 57–64.
2. **Franco, K., Litaker, D.** The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*, 2001, 42, p. 68–73.
3. **McKhann, G. M., Grega, M. A.** Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, p. 1422–1428.
4. **O'Keefe, S. T., Chonchubhair, A. N.** Postoperative delirium in the elderly. *Br. J. Anaesth.*, 1994, 73, p. 673–687.
5. **Abildstrom, H., Rasmussen, L. S.** Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly (ISPOCD group). *Acta Anaesth. Scan.*, 2000, 44, 10, p. 1246–1251.
6. **van der Mast, R., Roest, F. H. J.** Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J. Psychosom. Research*, 1996, 41, 1, p. 13–30.
7. **Dyer, C. B., Ashton, C. M.** Postoperative delirium – a review of 80 primary data-collection studies. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, p. 461–466.
8. **Milstein, A., Pollack, A.** Confusion/delirium following cataract surgery. *Internat. Psychogeriatr.*, 2002, 14, 3, p. 301–306.
9. **Liptzin, B., Levkoff, S. E.** An empirical study of delirium subtypes. *Br. J. Psych.*, 1992, 161, p. 843–845.

10. **Karlsson, I.** Drugs that induce delirium. *Dement. Geriatr. Cognit. Dis.*, 1999, 10, p. 412–415.
11. **Marcantonio, E. R., Juarez, G.** The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, 1994, 272, p. 1518–1522.
12. **Böhner, H., Hummel, T. C.** Predicting delirium after vascular surgery. *Ann. Surg.*, 2003, 238, p. 149–156.
13. **Yoshimura, Y., Kubo, S.** Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgery*, 2004, 28, p. 982–986.
14. **Yoon, B. W., Bae, H. J.** Intracranial cerebral artery disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*, 2001, 32, p. 94–99.
15. **Rudolph, J. L., Babikian, V. L.** Atherosclerosis associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Geriatr. Society*, 2005, 53, p. 462–466.
16. **Rolfson, D. B., McElhaney, J. E.** Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can. J. Cardio.*, 1999, 15, 7, p. 771–776.
17. **Croughwell, N. D., Newman, M. F.** Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thor. Surgery*, 1994, 58, 6, p. 1702–1708.
18. **Kadoi, Y., Saito, S.** Decrease in jugular venous oxygen saturation during normothermic cardiopulmonary bypass predicts short-term postoperative neurologic dysfunction in elderly patients. *J. Am. College Cardio.*, 2001, 38, 5, p. 1450–1455.
19. **Clark, R. E., Brillman, J.** Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J. Thor. Cardiovasc. Surgery*, 1995, 109, 2, p. 249–257.
20. **Gokgoz, L., Gunaydin, S.** Psychiatric complications of cardiac surgery. *Scan. Cardiovasc. J.*, 1997, 31, p. 217–222.
21. **Hall, R. A., Fordyce, D. J.** Brain SPECT imaging and neuropsychological testing in coronary artery bypass patients. *Ann. Thor. Surgery*, 1999, 68, p. 2082–2088.
22. **Marcantonio, E. R., Goldman, L.** The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am. J. Med.*, 1998, 105, 5, p. 380–384.
23. **Schneider, F., Böhner, H.** Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *Gen. Hospit. Psychiatry*, 2002, 24, p. 28–34.
24. **Wahlund, L. O., Björin, G. A.** Delirium in clinical practice: experiences from a specialized delirium ward. *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 389–392.
25. **Scott, R. B., Mitchell, M. C.** Aging, alcohol and the liver. *J. Am. Geriatr. Society*, 1988, 36, p. 255–265.
26. **Bitsch, M. S., Foss, N. B.** Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthoped. Scand.*, 2004, 75, 4, p. 378–389.
27. **Carpenter, W. T., Gruen, P. H.** Cortisol's effects on human mental functioning. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1982, 2, 2, p. 91–101.
28. **Olsson, T.** Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 345–349.
29. **McIntosh, T. K., Bush, H. L.** Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology*, 1985, 10, 3, p. 303–313.
30. **Kaneko, T., Takahashi, S.** Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Japan. J. Surgery*, 1997, 27, p. 107–111.
31. **Herrmann, M., Ebert, A. D.** A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Europ. J. Cardiothoracic Surgery*, 1999, 16, 5, p. 513–518.
32. **Herrmann, M., Ebert, A. D.** Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 2000, 31, 3, p. 645–650.
33. **Rasmussen, L. S., Christiansen, M.** Do blood concentrations of neuron specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br. J. Anaesth.*, 2000, 84, 2, p. 242–244.
34. **Schmidt, R., Fazekas, F.** Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: a pre- and postoperative assessment. *Neurology*, 1993, 43, p. 775–778.
35. **Edmonds, H. L., Griffiths, L. K.** Quantitative electroencephalographic monitoring during myocardial revascularisation predicts postoperative disorientation and improves outcome. *J. Thor. Cardiovasc. Surgery*, 1992, 103, p. 555–563.
36. **Nollert, G., Mohnle, P.** Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thor. Cardiovasc. Surgery*, 1995, 43, 5, p. 260–264.
37. **van der Mast, R. C., van den Broek, W. W.** Is delirium after cardiac surgery related to plasma amino acids and physical condition? *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosciences*, 2000, 12, p. 57–63.
38. **Trzepacz, P. T.** Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 330–334.
39. **Tune, L. E., Egeli, S.** Acetylcholine and delirium. *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 342–344.
40. **Eikelenboom, P., Hoogendijk, W. J.** Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 319–324.
41. **Blass, J. P., Gibson, G. E.** Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia. *Dement. Geriatr. Cognitive Dis.*, 1999, 10, p. 335–338.
42. **Aizawa, K., Kanai, T.** A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surgery today*, 2002, 32, p. 310–314.
43. **Hanania, M., Kitain, M.** Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth. Analg.*, 2002, 94, p. 338–339.
44. **Kunihara, T., Shiya, N.** Arterio-jugular differences in serum S-100beta proteins in patients receiving selective cerebral perfusion. *Surgery today*, 2006, 36, 1, p. 6–11.
45. **Laffey, J. G., Boylan, J. F., Cheng, D. C. H.** The systemic inflammatory response to cardiac surgery – implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002, 97, p. 215–252.
46. **Bogatcheva, N. V., Sergeeva, M. G.** Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvascular Research*, 2005, 69, p. 107–127.
47. **Kanwar, S., Kubes, P.** Nitric oxide is an antiadhesive molecule for leukocytes. *New Horizons*, 1995, 3, p. 93–104.
48. **Basu, A., Lazovic, J.** Interleukin-1 and the interleukin-1 type 1 receptor are essential for the progressive neurodegeneration that ensues subsequent to a mild hypoxic/ischemic injury. *J. Cerebral Blood flow Metab.*, 2005, 25, 1, p. 17–29.
49. **Zhou, H. F., Liu, X. Y.** Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection. *Neurobiology of disease*, 2005, 18, 3, p. 441–449.
50. **Hirsch, J. A., Gibson, G. E.** Selective alteration of neurotransmitter release by low oxygen in vitro. *Neurochemical Research*, 1984, 9, 8, p. 1039–1049.
51. **Menger, M. D., Rücker, M.** Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary „no-reflow“. *Shock*, 1997, 8, 1, p. 2–7.

Došlo 5. 6. 2007.

Přijato 26. 6. 2007.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Martin Hála
Voříškova 43
623 00 Brno
e-mail: haalis@seznam.cz