

Perioperačné neurologické komplikácie

Judita Capková

Perioperačné neurologické komplikácie sú spojené s vyššou morbiditou, zvýšenou potrebou preloženia pacienta do zariadenia následnej starostlivosti, so znížením kvality života a so skrátením prežívania. Hoci neurologické poškodenie centrálného alebo periférneho nervového systému počas operácie môže mať devastujúce následky pre pacienta a jeho rodinu, stále nie je štandardom monitorovanie mozgu alebo iných nervových štruktúr počas anestézie. Je to o to viac prekvapujúce, že mozog a miecha sú primárnymi terapeutickými cieľmi anestetík a analgetík. Medzi najčastejšie nepriaznivé komplikácie patria delírium, kognitívna dysfunkcia, cievne príhody a ischemia miechy.

1 Cievne mozgové príhody (NCMP) ischemické alebo haemoragické sú najčastejšie po kardiokirurgických a veľkých cievnych operáciách. Frekvencia NCMP po transkatetrálnej výmene aortálnej chlopne dosahuje až 5,7 %. U nekardiokirurgických pacientov je frekvencia NCMP menej ako 1 %. Ale kanadská štúdia NeuroVISION z roku 2019 zistila, že výskyt skrytých NCMP je omnoho častejší ako zjavných NCMP u operovaných pacientov nad 65 rokov. To znamená, že jeden zo 14 ľudí, ktorí mali plánovanú nekardiokirurgickú operáciu, mal skrytú NCMP. Títo pacienti boli asymptomatickí, na MRI mali spravidla subkortikálne ischemické zmeny. U týchto pacientov sa pozorovalo vyššie riziko zhoršenia kognitívnych funkcií, perioperačného delíria, dokonanej NCMP alebo TIA (tranzitórny ischemický atak) do jedného roka po operácii, v porovnaní s pacientmi, ktorí nemali skrytú NCMP.

Perioperačné NCMP majú rôznu príčinu v závislosti od populácie pacientov a typu operácie. U kardiokirurgických operácií je najčastejšia embolická príčina, u nekardiokirurgickej populácie sú embolická a trombotická príčina rovnako pravdepodobné.

Rizikové faktory perioperačnej NCMP zahŕňajú:

1. Predispozičné faktory:

- Vek
- Akútne obličková zlyhanie alebo hemodialýza
- TIA alebo NCMP
- Ženské pohlavie
- Kardiálne ochorenie
- Hypertenzia
- Fajčenie.

2. Perioperačné faktory:

- Prerušenie antiagregačnej liečby
- Prerušenie liečby statínmi
- Dysrytmia (fibrilácia predsieni)
- Hypotenzia
- Anémia
- Dehydratácia
- Hyperkoagulačný stav
- Infarkt myokardu alebo kongestívne kardiálne zlyhanie
- Nasadenie liečby betablokátormi.

3. Vysokorizikové operácie:

- Operácie na karotíde
- Použitie mimotelového obehu
- Operácie na otvorenom srdci (náhrada chlopni)
- Operácie na oblúku aorty.

Pacienti s perioperačnou NCMP majú vyššiu mortalitu ako podobní operovaní pacienti bez NCMP. Mortalita spojená s NCMP v skupine operovaných je vyššia ako mortalita spojená

s NCMP v bežnej populácii. Perioperačná hypotenzia môže u kardiochirurgických pacientov na mimotelovom obehu zvyšovať riziko NCMP, pretože až 20 % týchto pacientov má porušenú autoreguláciu, čo môže vyžadovať vyššie hodnoty stredného artériového tlaku (MAP) pre adekvátny prietok krvi mozgom. Čo sa týka preventívneho podávania beta-blokátorov, v skupine kardiochirurgických pacientov nie je jasný ich vplyv na výskyt NCMP. Cochranova analýza z roku 2019 nenašla po nekardiochirurgických operáciách rozdiel vo výskyte mozgových cievnych príhod medzi pacientmi ktorí užívali a neužívali beta-blokátory. Ak sa zistí NCMP v pooperačnom období, je nevyhnutná okamžitá konzultácia neurológa a vykonanie CT, eventuálne MRI mozgu. Je nevyhnuté sa vyhnúť faktorom zhoršujúcim neurologické poškodenie (hypotenzia, hypoxia, hypertermia, hyperglykémia..). Netreba zabudnúť, že operácie (okrem intrakraniálnych a spinálnych) nie sú absolútnou kontraindikáciou trombolytickej liečby rekombinantným tkanivovým aktivátorom plazminogénu (podávaným intravenózne) alebo mechanickej trombolýzy v pooperačnom období.

2 Pooperačné delirium (POD) ako stav akútnej zmätenosti, je jednou z najčastejších pooperačných komplikácií, postihujúci až do 70 % pacientov starších ako 60 rokov, ktorí sa podrobili operácii v nemocnici, hlavne kardiochirurgickej a operácii zlomeniny bedra. Je markerom vulnerability mozgu a jeho výskyt poukazuje na možnosť prítomnosti neurologického ochorenia, ako je včasná alebo predklinická demencia. Pooperačné delirium zvyšuje riziko pooperačnej kognitívnej dysfunkcie (POCD) v 1. mesiaci po nekardiochirurgickej operácii, ale nie je spojitosť medzi POD a POCD v 2. a 6. mesiaci po operácii.

Diagnostické kritériá (DSM - 5) pre delírium sú:

- A. Porucha pozornosti (manifestujúca sa poklesom schopnosti sústrediť, presunúť, zamerať a udržať pozornosť) a vnímania (porucha orientácie v prostredí). Pacient môže byť aj agitovaný (hyperaktívny) alebo letargický (hypoaktívny).
- B. Zmätenosť sa rozvíja počas krátkeho obdobia, typicky v priebehu hodín a dní, predstavuje zmenu v pozornosti a vnímaní, mení sa jeho intenzita, často sa zhoršuje večer a v noci.
- C. Sú narušené kognitívne funkcie: typicky sa prejavuje poruchou pamäte, reči, dezorientáciou, znížením zrakovo - inou preexistujúcou, stanovenou alebo rozvíjajúcou sa neurokognitívnou chorobou a nevyskytujú sa v kontexte podstatne zníženej úrovne bdelosti, ako je kóma.
- D. Nie sú dôkazy z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia alebo laboratórnych nálezov, že zmätenosť je priamym fyziologickým následkom iných zdravotných ťažkostí, intoxikácie alebo odňatia (napr. po abúze drog alebo liekov), expozície toxínom , alebo má multifaktoriálnu etiológiu.

Pri demencii, na rozdiel od POD, ide o progresívne zhoršovanie kognitívnych funkcií. Delírium je často nediagnostikované, pretože sa prejavuje častejšie ako hypoaktívne (50 %) a menej často ako hyperaktívne (25 %) alebo zmiešaný typ (25 %). Navyše, bez cieľných otázok sa pacienti môžu javiť normálni alebo mierne letargickí. Boli vypracované diagnostické algoritmy, ktoré napomáhajú diagnostike POD. Medzi najviac používané patrí CAM-ICU (Confusion Assesment Method) (tab. 1), s použitím Richmondskej škály agitácie a sedácie (RASS) (tab. 2).

CAM-ICU hodnotenie má 4 kritériá:

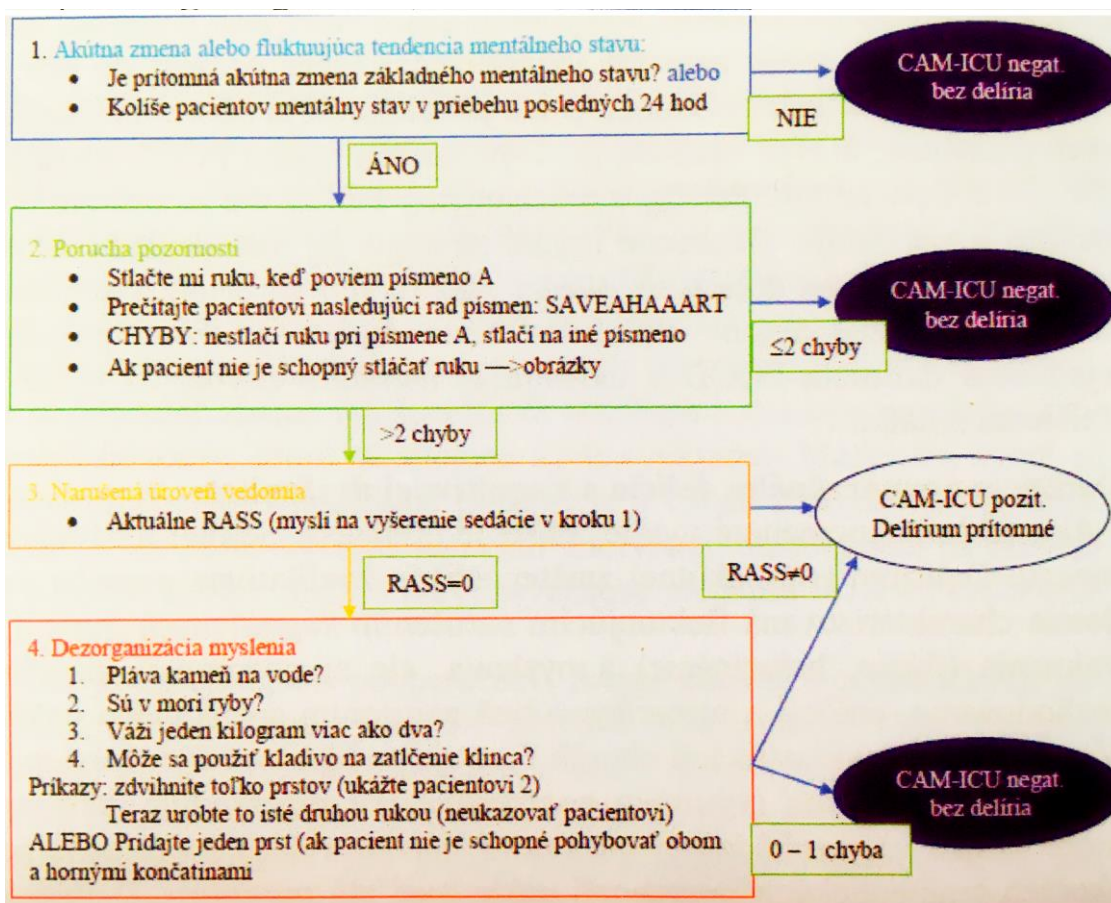
1. akútna zmena alebo fluktuujúca tendencia mentálneho stavu,
2. porucha pozornosti,
3. zmenená úroveň vedomia
4. neorganizované myslenie.

Ak sú prítomné prvé 2 a aspoň jedno z 3. alebo 4. kritéria, pacient má delírium.

Jeden z dôvodov, prečo sú prevencia a liečba POD také zložité, je multifaktoriálna príčina: nerovnováha neurotransmitterov, neuroinflamačné poškodenie, endotelálna dysfunkcia, porucha oxidatívneho mechanizmu buniek pri hypoperfúzií alebo hypoxii mozgu, alterovaná dostupnosť veľkých neutrálnych aminokyselín. Na rozvoji delíria sa podieľa vulnerabilita, t. j. **vnímavosť pacienta**, ktorá je podmienená rizikovými faktormi; k vzniku delíria dôjde na

základe pôsobenia **spúšťacích** faktorov. Čím vyššia je vulnabilita, tým menší spúšťací faktor môže vyvolať delírium.

Tabuľka 1 CAM-ICU hodnotenie na posúdenie prítomnosti delíria. Zdroj Turčan 2018



Tabuľka 2 Richmondská škála sedácie a agitovanosti (RASS)

+4	bojovný	násilný, ohrozuje personál
+3	veľmi rozrušený, agitovaný	vyťahuje si hadičky, agresívny
+2	rozrušený	bezúčelové pohyby, bojuje s ventilátorom
+1	nepokojný	úzkostný, ale pohyby nie sú agresívne
0	bdelý a pokojný	
-1	ospalý	je zobuditeľný na slovný podnet (očný kontakt > 10 sekúnd)
-2	ľahká sedácia	na slovný podnet je ľahko zobuditeľný (očný kontakt < 10 sekúnd)
-3	stredná sedácia	na slovný podnet sa pohne alebo otvorí oči (bez očného kontaktu)
-4	hlboká sedácia	len po taktilnej stimulácii sa pohne alebo otvára oči
-5	nie je zobuditeľný	nereaguje na slovný podnet alebo taktilnú stimuláciu

Medzi rizikové faktory POD patria: vek > 65 rokov, komorbidity (choroby cerebrovaskulárne, kardiovaskulárne, periférnych ciev, cukrovka, anémia, Parkinsonova choroba, depresia, chronická bolesť a úzkosť), predoperačný nedostatočný príjem tekutín a dehydratácia, hypo-

natriémia alebo hypernatriémia, lieky s anticholínergickým účinkom, choroby súvisiace s alkoholizmom, urgentné operácie, brušné a hrudné operácie, peroperačné krvácanie, trvanie operácie, pooperačná bolesť, pooperačné komplikácie.

Z liekov k vzniku POD významne prispievajú, hlavne u starších pacientov: anticholínergické lieky (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, neuroleptiká: chlórpromazín, H₂ antagonisty: cimetidín, ranitidín), kortikosteroidy (metylprednizolón, prednizón), opioidy (petidín, meperidín), sedatíva-hypnotiká (benzodiazepíny: alprazolam, diazepam, lorazepam, midazolam, ďalšie: zolpidem, zaleplon). Polypragmázia (užívanie ≥ 5 nových liekov) zvyšuje riziko delíria. Keďže špecifický prínos niektorého farmaka môže prevážiť jeho potenciálne riziká, treba terapeutický postup prehodnotiť s ohľadom na konkrétneho pacienta, napr. ak je pacient závislý od alkoholu alebo benzodiazepínov, potom je liečba benzodiazepínmi indikovaná, hoci v iných prípadoch by sme sa jej z dôvodu zvýšeného rizika POD vyhli.

Prevenca a liečba zahŕňa: minimalizáciu rizikových faktorov, včasnú diagnostiku, nefarmakologické postupy a podávanie farmák. Publikované štúdie neposkytujú argumenty ktoré by v prevencii POD favorizovali regionálnu anestéziu proti celkovej anestézii.

Monitorovanie hĺbky anestézie a sedácie s použitím monitorovania parametrov odvodených z EEG (BIS, entropia) je odporúčané Európskou anaestéziologickou spoločnosťou (ESA), lebo zabraňuje nadmernému podávaniu anestetík vulnerabilným pacientom. ESA tiež odporúča adekvátne monitorovanie a liečbu bolesti, ďalej promptnú diagnostiku POD, vykonanie diferenciálnej diagnostiky a začatie liečby. Vo svojich odporúčaníach z roku 2017 ESA navrhuje používať v prevencii POD protokoly rýchleho zotavenia (fast track surgery), nepoužívať rutinne benzodiazepíny na premedikáciu (okrem veľmi anxiózných pacientov), používať peroperačne kontinuálnu analgéziu (napr. remifentanilom), používať na liečbu POD malé dávky haloperidolu alebo atypických neuroleptík.

Nefarmakologické postupy: Viaceré štúdie strednej až vysokej kvality potvrdili efektívnosť nefarmakologických liečebných postupov na prevenciu delíria, úspešne znížili výskyt delíria o 30 až 40 % v porovnaní s predchádzajúcimi štúdiami.

Tieto postupy zahŕňajú: podporu spánku (udržiavanie normálneho rytmu bdenie-spánok, zníženie hluku), senzorkú stimuláciu (okuliare, načúvací aparát), kognitívnu stimuláciu (pravidelná verbálna komunikácia a orientácia), podporu pohybu (včasná mobilizácia, chôdza, sedenie v kresle), nutričnú a tekutinovú podporu (perorálna hydratácia do 2 hodín, včasná výživa, vitamíny skupiny B), odstránenie nepotrebných katétrov a drénov, dostatočný počet personálu a spoluprácu s príbuznými.

Farmakologické postupy: uprednostniť regionálne anestetické techniky (periférne nervové blokády), minimalizovať spotrebu opioidov v pooperačnom období (pridanie neopioidných analgetík), dostatočná analgézia, euvolémia a fyziologické vnútorné prostredie, včasná liečba abstinenčných príznakov.

Pri výbere farmakologickej látky treba vziať do úvahy, že každé antipsychotikum môže zhoršiť vedomie a predĺžiť poruchu kognitívnych funkcií. Liečba sa má podávať len pacientom, ktorí sú motoricky nepokojní a hrozí im sebapoškodenie, alebo ohrozujú iné osoby. Benzodiazepíny patria medzi vyvolávateľov delíria, môžu viesť paradoxne k zmätenosti alebo agitácii. Používajú sa iba pri delírium tremens (a iných stavoch abstinenencie) spolu s haloperidolom a pri kŕčoch.

Na liečbu POD odporúča ESA malé dávky haloperidolu (1 - 5 mg i.v. s opakovaním po 20 - 30 minútach do dosiahnutia účinku) alebo atypické neuroleptiká (tiapridal, risperidón, olanzapín, quetiapín, klozapín). Tieto sa odporúčajú aj pri hypoaktívnom a zmiešanom delíriu.

3 Pooperačná kognitívna dysfunkcia

Pooperačná kognitívna dysfunkcia (POCD) podľa odporúčaní pracovnej skupiny vedenej Everedom (2018) patrí medzi „perioperačné neurokognitívne poruchy“. Tento termín charakterizuje kognitívne poškodenie identifikované v predoperačnom alebo pooperačnom období: zahŕňa teda kognitívne zhoršenie diagnostikované pred operáciou (označované ako neurokognitívna porucha), akúkoľvek formu akútnej príhody (pooperačné delírium), kognitív-

ne zhoršenie diagnostikované do 30 dní od procedúry (oneskorené neurokognitívne zotavenie) a do 12 mesiacov (pooperačná neurokognitívna porucha).

K diagnostike sú potrebné neuropsychologické testy vykonané pred a po operácii na odhalenie odchýliek v kognitívnych funkciách, čo je v klinickej praxi ťažko realizovateľné. Pooperačná kognitívna dysfunkcia nie je definovaná v Medzinárodnej klasifikácii chorôb. Charakterizujú ju poruchy pamäti, pozornosti (schopnosti koncentrácie), exekutívnych funkcií (rozhodovacích funkcií), myslenia a spomalenie psychomotorického tempa. Často je vnímaná pacientom a jeho okolím negatívne a môže mať negatívny dopad na jeho ďalší osobný aj profesionálny život. Vyskytuje sa u 10 - 30 % pacientov 1 mesiac po kardiochirurgickej operácii. U nekardiochirurgických pacientov sa POCD zistila priemerne u 26 % pacientov po jednom týždni od operácie a u 12 - 21 % pacientov po 3 mesiacoch od operácie. Máme ale uba minimum informácií o tom, či POCD pretrváva dlhodobo ako následok anestézie a operácie. Newman popísal, že prítomnosť POCD pri prepúšťaní u starších pacientov po CABG (53 %) bola spojená so zvýšeným rizikom kognitívneho zhoršenia 5 rokov po operácii (42 %). Jednoznačným rizikovým faktorom POCD je pooperačné delírium. Predĺžené trvanie delíria môže zvýšiť výskyt dlhodobého kognitívneho poškodenia. Niektoré štúdie potvrdili klinické následky POCD v zmysle poklesu kvality života po 1 roku po kardiochirurgickej operácii a zvýšené riziko mortality, predčasného ukončenia pracovného pomeru a závislosti od sociálnych dávok po nekardiochirurgických operáciách. Pooperačná kognitívna dysfunkcia je spojená so zvýšenou mortalitou po kardiochirurgických aj nekardiochirurgických operáciách.

Rizikové faktory POCD:

- zo strany pacienta: vysoký vek, kardiovaskulárne a cerebrálne ochorenia, predoperačná ľahká kognitívna porucha, kognitívna rezerva (úroveň vzdelania, životný štýl), alkoholizmus
- faktory súvisiace s operačným výkonom a anestéziou: trvanie operácie viac ako 2 hodiny, závažnosť operácie, peroperačné a pooperačné anestéziologické komplikácie, reoperácie, rozvrat vnútorného prostredia.

Tak POCD, ako aj POD, majú mnoho spoločných rizikových faktorov, ale patofyziológia POCD nebola zatiaľ objasnená. Zatiaľ nebol stanovený kauzálny vzťah medzi POCD a rizikovým inzultom, žiadna anestéziologická technika zatiaľ jednoznačne neznižuje výskyt POCD.

Medzi odporúčané preventívne opatrenia patrí informovanie pacienta a jeho rodiny o možnosti vzniku POCD, zdôraznenie toho, že je to prechodný stav, aj keď môže trvať niekoľko mesiacov. Je to dôležité hlavne u pacientov s preexistujúcimi kognitívnymi deficitmi.

Minimálne invazívna chirurgia je vhodná na zníženie systémovej zápalovej odpovede na operačnú traumu, ktorá sa podieľa na vzniku POCD.

Keďže neurodegeneratívne zmeny sú závislé od dĺžky podávania anestetík a ich dávky, je potrebné monitorovať hĺbku anestézie (BIS, entropia, AEP) a operácia by mala trvať čo najkratšie.

Doteraz nie sú žiadne presvedčivé dôkazy, že konkrétne anestetikum, či inhalačné alebo intravenózne, vedie k zhoršeniu POCD. Ak sa celková anestézia podieľa na pretrvávaní POCD, je pravdepodobné, že tento podiel je malý. Kognitívne funkcie v pooperačnom období sa nedajú hodnotiť oddelene od všeobecných následkov operačnej traumy. Štúdie na zvieratách naznačujú, že blokáda zápalových procesov môže zlepšiť pooperačné kognitívne funkcie, ale štúdie na ľuďoch nie sú k dispozícii. Nemáme ani štúdie, ktoré by skúmali účinok neurorotektívnych látok na výskyt POCD u nekardiochirurgických pacientov.

Budú potrebné dlhodobé štúdie na zistenie, či kognitívne zhoršenie po anestézii a operácii sleduje rovnakú dráhu ako kognitívne zhoršenie u neoperovanej populácie, alebo či sa zhoršenie ešte viac prehĺbuje, alebo dokonca či ide o nové zhoršenie, ktoré predtým nebolo prítomné.

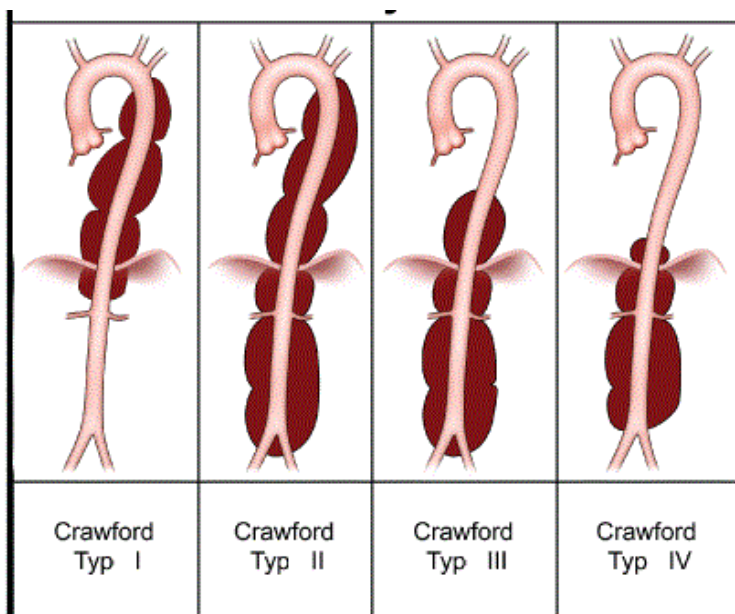
4 Ischémia miechy

Ischémia miechy (ISM) je komplikácia po operácii torakoabdominálnej aneuryzmy a disekcii aorty. Incidencia ISM je pod 10 % a je závislá od typu aneuryzmy, typu operácie a spôsobu prevencie.

ISM so skorým nástupom, ktorá je prítomná po zobudení z anestézie, môže byť spôsobená prerušením dodávky krvi v ktorejkoľvek časti operácie, teda infarkt miechy môže byť už aj niekoľko hodín starý v čase jeho rozpoznania.

Neskorá ISM môže byť spôsobená trombózou kolaterálnych artérií alebo poklesom perfúzneho tlaku miechy (hypotenziou, zvýšeným tlakom likvoru, ischemicko-reperfúznym poškodením, alebo viacerými mechanizmami). Najviac akceptovaným rizikovým faktorom ISM je lokalizácia a rozsah aneuryzmy aorty (obr. 1).

Incidenca klesá u torakoabdominálnej aneuryzmy aorty podľa klasifikácie Crawford od I a II (od odstupe ľavej a. subclavia) ku III (od distálnej hrudnej aorty) a IV (od bránice). Medzi ďalšie rizikové faktory patria: trvanie klemu aorty, urgentné operácie, ruptúra aorty, peroperačná hypotenzia. Reimplantácia interkostálnych artérií neznižuje zjavne riziko ISM ale môže byť prínosná, keď je potrebná výmena rozsiahlej časti aorty.



Obrázok 1 Crawfordova klasifikácia aneuryzmy thorakoabdominálnej aorty

Pooperačná mortalita u pacientov s ISM je okolo 50 %, 10x vyššia ako u pacientov bez ischémie. Mortalita po 5 rokoch je po ISM 75 % a bez ischémie 49 %. Protektívnym opatrením ako je drenáž likvoru sa podarilo znížiť incidencia ISM, keďže drenáž zlepšuje perfúzny tlak miechy (stredný artériový tlak mínus tlak likvoru v subarachnoidálnom priestore) odstránením potrebného objemu likvoru v perioperačnom období (úroveň dôkazov I). Druhým dôležitým preventívnym opatrením je náležitý hemodynamický manažment. U každého konkrétneho pacienta však treba zvážiť aj riziká zavedenia subarachnoidálnej drenáže ako sú: infekcie, hematóm, poškodenie miechy alebo nervového koreňa, meningitída, intrakraniálne krvácanie.

Neskorá ISM, ktorá má za následok čiastočnú alebo kompletnú paraplégiu, sa najčastejšie vyskytuje v prvých pooperačných dňoch, ale bola popísaná aj niekoľko týždňov po operácii. Najčastejšou príčinou je hypotenzia, čo svedčí pre závislosť kolaterálneho obehu od tlaku krvi. Okamžitá liečba (zvýšenie stredného artériového tlaku, drenáž likvoru) je nevyhnutná pri oneskorenej paraplégii. V liečbe bolo úspešne použité znovuzavedenie likvorovej drenáže.

Literatúra

1. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *New England Journal of Medicine* 2014;371:967–8.
2. Cesar A, Gabriella B, Federico B, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:192–214.
3. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 13;3:CD004476. doi: 10.1002/14651858.
4. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 26;9:CD013438. doi: 10.1002/14651858.
5. Lori AD, Racine AN, Gou RY and al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 2019;131:477-1.
6. Evered L, Silbert B, Knopman D, et al. The Nomenclature Consensus Working Group.: Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2018;129:872-879.
7. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. ACCF/AHA/AATS/ ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Anesth Analg* 2010;111:279-315.
8. Hood R, Budd A, Sorond FA, Hogue CV. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia* 2018;73: 67-75.
9. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology* 2011;114:1289-96.
10. Mashour GA, Woodrum VT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2015;114:194–203.
11. Newman M, Kirchner J, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neuro-cognitive function after coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine* 2001;344:395-402.
12. Ng JL, Chan MT, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology* 2011;115:879-90.
13. Trenkler Š. Pacient s delíriom v anestéziologickej a intenzívnej starostlivosti. *Novinky v anestéziológii, algeziológii a intenzívnej medicíne* 2018; s. 187-193. Akcent print Prešov 2014. ISBN 978-80-89295-58-6.
14. Turčan A., Romanová E: Pooperačné delírium a kognitívna dyfunkcia - prevencia a liečba. *Novinky v anestéziológii a intenzívnej medicíne* 2018; s. 286-303. Akcent print Prešov 2018. ISBN 978-80-89721-33-7.
15. The NeuroVISION Investigators: Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet* 2019;394:1022-29.

