

ARTICOL ORIGINAL

Statutul neurocognitiv postoperatoriu al pacienților în funcție de nivelul de bioxid de carbon expirat intraanestezic în colecistectomia laparoscopică: studiu prospectiv, randomizat, experimental

Victoria Rusu^{1,2*}, Ghenadie Severin³, Petru Rusu^{2,4}, Adrian Belii¹

¹Catedra de anestezioare și reanimologie „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

³Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Catedra de anestezioare și reanimologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 30.03.2017

Data acceptării spre publicare: 26.05.2017

Autor corespondent:

Victoria Rusu, doctorand

Catedra de anestezioare și reanimologie „Valeriu Ghereg”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: victoria_rusu@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tradițional, ventilarea pulmonară artificială (VPA) intraanestezică a pacientului era efectuată în regim de hiperventilare moderată ($ETCO_2=33-35$ mmHg) sau normoventilare ($ETCO_2=35-40$ mmHg). Efectul ventilării cu hipercapnie permisivă ($ETCO_2 \geq 45$ mmHg) intraanestezic asupra statutului neurocognitiv postoperatoriu al pacientului nu a fost, deocamdată, studiat.

Ipoteza de cercetare

Ventilarea pulmonară artificială cu hipercapnie permisivă ($ETCO_2=45-55$ mmHg) intraanestezic în colecistectomia laparoscopică nu afectează statutul neurocognitiv postoperatoriu al pacientului.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că VPA cu hipercapnie permisivă ($ETCO_2=45-55$ mmHg) intraanestezic în colecistectomia laparoscopică nu afectează statutul neurocognitiv postoperatoriu al pacientului; mai mult decât atât, performanțele neurocognitive par a fi ameliorate.

ORIGINAL ARTICLE

Postoperative neurocognitive status of patients in relation with the carbon dioxide end-tidal level during anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: prospective, randomized, experimental study

Victoria Rusu^{1,2*}, Ghenadie Severin³, Petru Rusu^{2,4}, Adrian Belii¹

¹Chair of anesthesiology and reanimation “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²“Sfanta Treime” Clinical Municipal Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

³Clinical Municipal Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Chair of anesthesiology and reanimation no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 30.03.2017

Accepted for publication on: 26.05.2017

Corresponding author:

Victoria Rusu, PhD fellow

Chair of anesthesiology and reanimation “Valeriu Ghereg”

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: victoria_rusu@mail.ru

What is not known yet, about the topic

Traditionally, mechanical ventilation (MV) of the patient during anesthesia was made in a moderate hyperventilatory regimen ($ETCO_2=33-35$ mmHg) or normal ventilation ($ETCO_2=35-45$ mmHg). The effect of permissive hypercapnia ($ETCO_2 \geq 45$ mmHg) during anesthesia on the postoperative neurocognitive status of the patient has not been studied yet.

Research hypothesis

Mechanical ventilation with permissive hypercapnia ($ETCO_2=45-55$ mmHg) during surgery in laparoscopic cholecystectomy does not affect the postoperative neurocognitive status.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been established that MV with permissive hypercapnia ($ETCO_2=45-55$ mmHg) during anesthesia in laparoscopic cholecystectomy does not affect the postoperative neurocognitive status; more than that, neurocognitive performances seem to improve.

Rezumat

Introducere. Capnia este responsabilă de o serie de efecte fiziologice, cu impact clinic important. Ventilarea pulmonară artificială, pe durata anesteziei generale, poate asigura, separat, atât oxigenarea, cât și nivelul de CO₂ din sânge. Hipercapnia moderată a fost asociată cu o trezire mai rapidă, cu bronchodilatare, cu reducerea riscului de infecție de plagă; totodată, hipercapnia a fost asociată cu acidoză respiratorie, vasoconstricție pulmonară hipoxică, creșterea presiunii intracerebrale. Nu a fost studiat, deocamdată, impactul hipercapniei moderate, induse intraanestezic, asupra funcției neurocognitive postoperatorii.

Materiale și metode. Studiu prospectiv, randomizat (eșantionare simplă, raport 1:2,5), experimental. Acordul Comitetului de Etică a Cercetării și al pacientului eligibil – obținute. Înrolați pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică electivă, fără comorbidități severe. Seturi de date complete, analizate – 177 (lotul „normocapnie” – 49 de pacienți; lotul „hipercapnie” – 128 de pacienți). Hipercapnia asigurată intraanestezic prin creșterea spațiului mort al circuitului respirator. Au fost înregistrări parametrii antropometrici, durata anesteziei, durata de spitalizare. Pentru evaluarea statutului neurocognitiv, a fost utilizat testul de conectare a numerelor (NCT). Teste statistice aplicate: t-Student pereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Soft statistic utilizat: *GraphPad Prism, versiunea 6* (*Graph Pad Software Inc, CA, SUA*).

Rezultate. Loturile de studiu – omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, masei corporale, înălțimii, durei anesteziei și celei de spitalizare; eterogene după vîrstă. Rezultatele testului NCT (în secunde), în funcție de valoarea intraanestezică a ETCO₂, respectiv, pentru starea de normocapnie (31,8 [28,8 – 34,8] vs. 33,0 [30,0 – 35,9], p=0,032), hipercapnie ușoară (30,6 [27,9 – 33,3] vs. 31,4 [28,8 – 34,0], p=0,016) și hipercapnie moderată (27,7 [24,5 – 30,8] vs. 28,8 [25,7 – 32,0], p<0,0001). Pacienții cu un gradient ETCO₂<15 mmHg au prezentat valori ale NCT, postoperator vs. preoperator cu diferențe statistic semnificative (31,9 [29,6 – 34,1] vs. 32,7 [30,5 – 35,0], p=0,01); în mod analogic – pacienții care au avut un gradient al ETCO₂≥15 mmHg (27,0 [23,9 – 30,3] vs. 28,5 [25,1 – 31,8], p=0,0007).

Concluzii. Ventilarea pulmonară artificială cu hipercapnie moderată (ETCO₂=45-55 mmHg), indusă și menținută intraanestezic, nu afectează funcția neurocognitivă a pacientului postoperatoriu, după colecistectomia laparoscopică. Mai mult decât atât, funcția neurocognitivă postoperatorie, pe fundal de hipercapnie moderată, indusă intraanestezic, pare să fie ameliorată, probabil din cauza menținerii unei perfuzii cerebrale sporite.

Cuvinte cheie: disfuncție neurocognitivă postoperatorie, colecistectomie laparoscopică, hipercapnie permisivă, hipercapnie indusă, intraanestezic.

Abstract

Introduction. Level of CO₂ (capnia) is responsible for several physiological effects, with important clinical impact. Mechanical ventilation during general anesthesia can separately assure both oxygenation and blood levels of CO₂. Moderate hypercapnia was associated with a faster wake up, bronchodilation, reduced risk of wound infection; at the same time, hypercapnia was associated with respiratory acidosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction and a rise in intracranial pressure. The impact of moderate hypercapnia, induced during anesthesia, on postoperative neurocognitive function has not been studied yet.

Material and methods. Prospective, randomized (simple sampling, 1:2.5 ratio), experimental study. Ethics Research Committee's and patient's consent have been received. The study enrolled patients scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, without severe comorbidities. Data sets were complete and analyzed – 177 patients, out of which – 49 patients in the “normocapnia” group, and 128 – in the “hypercapnia” group. Hypercapnia was provided during surgery by a rise in dead space. Anthropometric parameters, anesthesia length, length of hospital stay were registered. In order to evaluate the neurocognitive status, the number connection test (NCT) was used. The following statistical tests were applied: two-tailed t-Student paired test (for continuous type data, with normal distribution), Fisher's exact test, for category type data. The soft used: *GraphPad Prism, version 6* (*Graph Pad Software Inc, CA, USA*).

Results. The study groups were homogenous from the point of view of gender repartition, weight, height, anesthesia length and hospital stay length; heterogeneous regarding age. The results of the NCT (in seconds), depending on ETCO₂ values during anesthesia, were distributed for normocapnia (31.8 [28.8 – 34.8] vs. 33.0 [30.0 – 35.9], p=0,032), for mild hypercapnia (30.6 [27.9 – 33.3] vs. 31.4 [28.8 – 34.0], p=0.016) and moderate hypercapnia (27.7 [24.5 – 30.8] vs. 28.8 [25.7 – 32.0], p<0.0001). Patients with an ETCO₂ gradient <15 mmHg presented postoperative vs. preoperative NCT values with statistical significance (31.9 [29.6 – 34.1] vs. 32.7 [30.5 – 35.0], p=0.01); in the same way – patients that had an ETCO₂ gradient ≥15 mmHg (27.0 [23.9 – 30.3] vs. 28.5 [25.1 – 31.8], p=0.0007).

Conclusions. Mechanical ventilation with moderate hypercapnia (ETCO₂=45-55 mmHg), induced and maintained during anesthesia, does not affect the postoperative neurocognitive function of the patient after laparoscopic cholecystectomy. More than that, the postoperative neurocognitive function, on a background of moderate hypercapnia induced during anesthesia, seems to be improved, probably due to a maintained increased cerebral flow.

Key words: postoperative neurocognitive dysfunction, laparoscopic cholecystectomy, permissive hypercapnia, induced hypercapnia, intra-anesthetic.

Introducere

Ventilarea pulmonară artificială a pacientului, pe durata anesteziei, securizează căile aeriene, asigură schimbul de gaze (oxigenarea hemoglobinei și evacuarea de bioxid de carbon), menține echilibrul dintre ventilarea și perfuzia pulmonară și, de asemenea, servește drept vector pentru agenții anestezici inhalatori. Hiperventilarea permite evacuarea mai rapidă a anestezicelor inhalatorii, durata de trezire a pacientului devinând, astfel, mai scurtă [1]. Totodată, hiperventilarea diminuă perfuzia cerebrală și cea a plăgii operatorii – efect care întârzie trezirea [2] și crește riscul de infecție de plagă [3]. Pentru a permite hiperventilarea pacientului, dar fără a-i scăde presiunea parțială de CO₂ din sânge, unele spitale dotează mașinile de anestezie cu butelii cu CO₂, care este administrat în fluxul de gaz proaspăt [4].

A fost demonstrat că menținerea intraanestezică a unei hipercapnii moderate este asociată cu reducerea riscului infecției de plagă [3], cu accelerarea trezirii din anestezie, indiferent dacă ea este asigurată cu propofol [5] sau cu anestezice inhalatorii [6], produce bronchodilatare [7]. Pe de altă parte, hipercapnia poate induce acidoză respiratorie, provoca vasoconstricție pulmonară hipoxică sau crește presiunea intracraniană la pacienții cu leziune cerebrală traumatică [7].

Practic, nu au fost găsite referințe care să comunice despre impactul hipercapniei induse intraanestezic asupra funcției neurocognitive postoperatorii. În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea comparativă, postoperatorie versus preoperatorie, a funcției neurocognitive a pacientului, care a fost ventilat pulmonar artificial intraanestezic cu hipercapnie indușă, pe modelul colecistectomiei laparoscopice programate.

Material și metode

Design-ul și parametrii studiului

Studiul este de tip prospectiv, experimental, randomizat. Eșantionare aleatorie, simplă. Randomizarea a fost efectuată prin metoda plicurilor de către o persoană independentă, care nu a participat la colectarea și analiza datelor sau la acordarea asistenței medicale. Rata de alocare a fost de 1:2,5 și a constat în orientarea pacienților fie în lotul de ventilare pulmonară artificială intraanestezic în normocapnie (ETCO₂=35-40 mmHg), fie în hipercapnie moderată (ETCO₂=45-60 mmHg). Rata de alocare a fost apropiată de raportul intervalelor valorilor capniei (5 mmHg – în lotul „normocapnie”, 15 mm Hg – în lotul „hipercapnie”). Durata de colectare a datelor: aprilie 2015 – decembrie 2016 în Secția de anestezie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Anestezia și îngrijirea perioperatorie, precum și intervenția chirurgicală, a fost asigurată de aceeași echipă de specialiști.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 21 din 24.02.2015, președinte al CEC – prof. Mihail Gavriliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Toți pacienții înrolați au semnat un acord informat în scris.

Introduction

Mechanical ventilation of a patient under anesthesia secures airway, ensures gas exchange (hemoglobin oxygenation and evacuation of carbon dioxide), and maintains equilibrium between ventilation and pulmonary perfusion, also serving as a vector for inhalational anesthetic. Hyperventilation provides faster evacuation of inhalational anesthetics, thus shortening the duration of awakening of the patient [1]. Therewith, hyperventilation diminishes cerebral and surgical wound perfusion – effect that postpones awakening and raises the risk of wound infection [3]. In order to permit hyperventilation of the patient, but without diminishing PaCO₂, some hospitals provide anesthesia machines with CO₂ cylinders, which is administered into the fresh gas flow [4].

It has been demonstrated that moderate hypercapnia during anesthesia is associated with a reduced risk of wound infection [3], with faster awakening from anesthesia, regardless of what anesthetic is being used, propofol [5] or inhalational agent [6], causes bronchodilation [7]. On the other side, hypercapnia can induce respiratory acidosis, cause hypoxic pulmonary vasoconstriction or rise intracranial pressure in patients with traumatic brain injury [7].

Practically, no references have been found that would relate about the impact of induced hypercapnia during anesthesia upon the postoperative neurocognitive function. This being said, the aim of the study was to comparatively evaluate (preoperatively vs. postoperatively) the neurocognitive function of the patient that has been artificially ventilated during surgery with induces hypercapnia, on the elective laparoscopic cholecystectomy model.

Material and methods

Design and parameters of the study

The study is a prospective, experimental and randomized one. Sampling was random, simple. Randomization was made by means of envelopes, by an independent person that did not take part in collecting and analyzing of data or providing medical assistance. Allocation rate was 1:2.5 and consisted of orientation of patients in either normocapnia group (ETCO₂=30-40 mmHg) or hypercapnia group (ETCO₂=45-60 mmHg). Allocation rate was close to the ratio of capnia values' intervals (5 mmHg – in the “normocapnia” group, and 15 mmHg – in “hypercapnia” group). Time frame data was collected: April 2015 – December 2016 in Anesthesia and Intensive Care ward of the “Sfanta Treime” Clinical Municipal Hospital. Anesthesia and perioperative care, as well as the surgery itself was provided by the same team of specialists.

The research protocol was approved by the Ethics Research Committee of Nicolae Testemitanu SUMPh (verbal process no. 21, from 24.02.2015, president of ERC – prof. Gavriluc Mihail, MD, PhD, univ. prof.). All participants signed the informed consent.

Participants

Eligibility evaluation included 242 patients; out of them – 52 did not meet the inclusion criteria. A total number of 190

Participanții

Au fost evaluați pentru eligibilitate 242 de pacienți; 52 dintre ei nu au înndeplinit criteriile de includere. Randomizați, în total, 190 de pacienți. Seturi de date complete, analizate – 177 (lotul „normocapnie” – 49 de pacienți; lotul „hipercapnie” – 128 de pacienți). Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați este prezentată în Figura 1.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult (≥ 18 ani), beneficiar de colecistectomie laparoscopică programată;
- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- capabil să citească și să înțeleagă instrucțiunile date pentru trecerea testării neurocognitive;

patients were randomized. Complete sets of data of 177 patients were analyzed (“normocapnia” group – 49 patients; “hypcapnia” group – 128 patients). CONSORT flow diagram of the enrolled patients is presented in Figure 1.

The study inclusion criteria were:

- adult patient (≥ 18 y.o.) that underwent elective laparoscopic cholecystectomy;
- signed informed consent regarding enrollment into the study;
- able to read and understand given instructions for neuropsychological testing;
- no previous neurocognitive dysfunction;

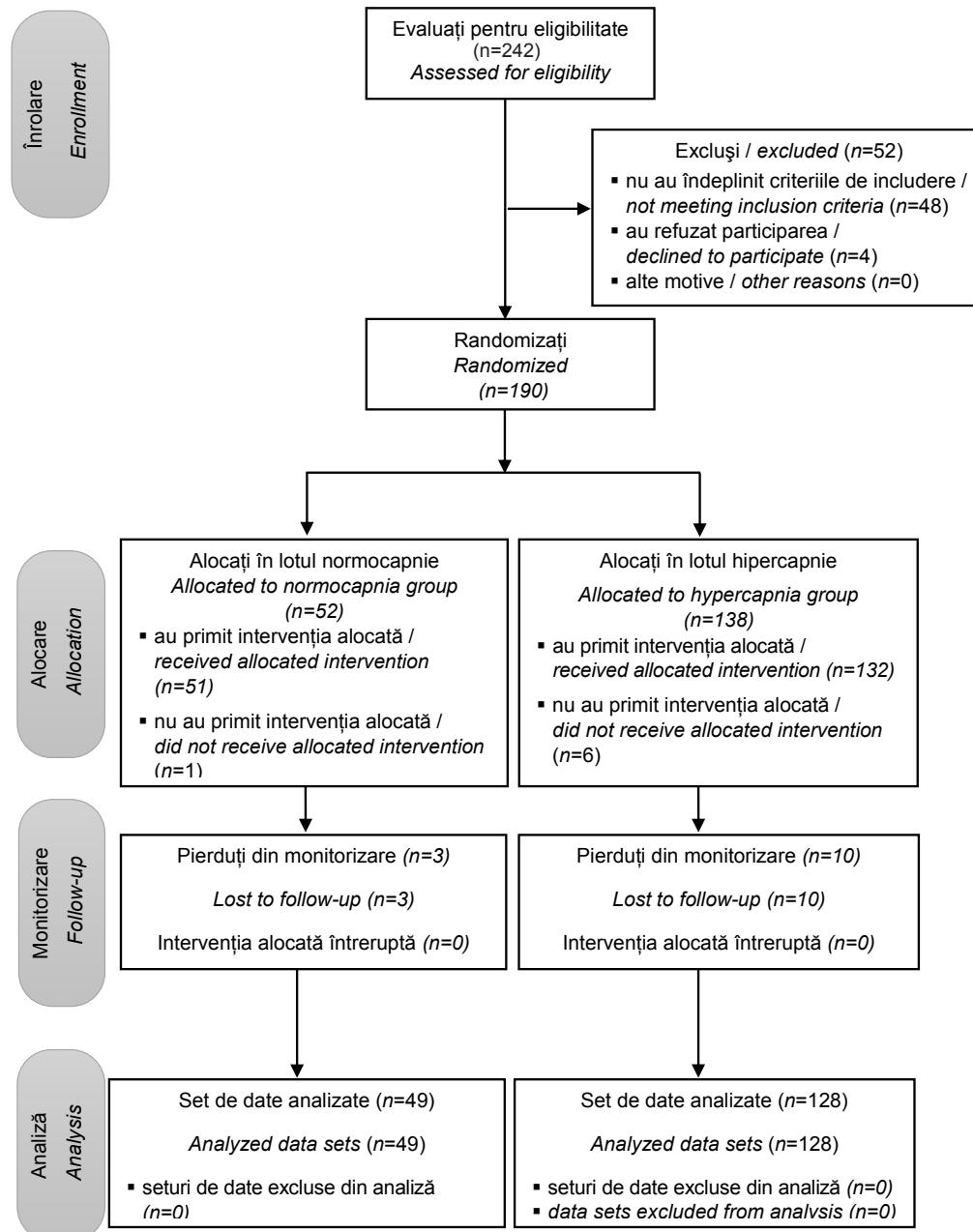


Fig. 1 Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați.

Fig. 1 CONSORT flow diagram of enrolled patients.

- fără disfuncție neurocognitivă preexistentă;
- fără medicație cronică, care ar afecta statutul neurocognitiv (antidepresante, benzodiazepine, antihistaminice etc.);
- fără comorbiditate neurologică, psihică, cardiacă, respiratorie, hepatică sau renală severă, care să afecteze gazometria sanguină, mecanica respirației, statutul neurocognitiv;

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dorință exprimată de pacient de a ieși din studiu;
- fișă standardizată de achiziție de date incompletă;
- conversia colecistectomiei laparoscopice la tehnica deschisă.

Asistența anestezică

Pacienții, suferinzi de colecistită calculoasă cronică, au beneficiat de colecistectomie laparoscopică în mod programat. Tehnica anestezică utilizată la pacienții studiați a fost cea generală intravenoasă, pe pivot inhalator. Dozele medicamentelor, folosite pentru asigurarea anesteziei, sunt prezentate în Tabelul 1. Hidratarea perioperatorie a fost efectuată cu soluție Ringer lactat. Profilaxia antiemetică și antihiperalgezică a fost efectuată sistematic cu dexametazonă, 8 mg bolus, până la inducție.

- no chronic medication that would affect neurocognitive status (antidepressants, benzodiazepines, antihistamines etc.);
- no neurological, psychic, cardiac, respiratory, hepatic or renal comorbidities that would affect blood gases, respiratory mechanics or neurocognitive status.

Exclusion criteria were:

- expressed desire of the patient to leave the study;
- incomplete standardized data chart;
- conversion of laparoscopic cholecystectomy to open technique.

Anesthetic assistance

Patients that suffered of chronic calculous cholecystitis, underwent elective laparoscopic cholecystectomy. Total intravenous anesthesia combined with inhalational general anesthesia was used in the enrolled patients. Medication's doses used for anesthesia maintenance are presented in Table 1. Perioperative hydration was done with Ringer's lactate solution. Antiemetic and antihyperalgesic prophylaxis was made systematically with a bolus of 8 mg of dexamethasone, before induction.

Perioperative analgesia was ensured with ketoprofen,

Tabelul 1. Dozele de hipnotice, analgezic opioid și miorelaxant, utilizate în cadrul asistenței anestezice.

Table 1. Doses of hypnotics, analgesics, opioids and muscle relaxant used during anesthesia assistance.

Medicamentul <i>Drug</i>	Premedicație <i>Premedication</i>	Inducție <i>Induction</i>	Bolus (perfuzie) de menținere <i>Maintenance bolus (perfusion)</i>	Comentarii <i>Comments</i>
Diazepam <i>Diazepam</i>	5 mg (0,08 mg/kg)	20 mg (0,28 mg/kg)	10 mg (0,15 mg/kg)	bolus la 45-60 min, la necesitate. <i>bolus every 45-60 min, if needed.</i>
Midazolam <i>Midazolam</i>	1 mg (0,01 mg/kg)	5 mg (0,07 mg/kg)	nu <i>no</i>	utilizat în co-inducție. În premedicație – doar la pacientul anxios, după diazepam. <i>used in co-induction. Premedication – only in anxious patients, after diazepam.</i>
Propofol <i>Propofol</i>	nu <i>no</i>	180 mg (2,4 mg/kg)	30 mg (0,4 mg/kg), sau 8-12 ml/oră	bolus la fiecare 5 min, fie perfuzare i.v. continuă după bolusul de inducție. <i>bolus every 5 min, or continuous infusion after the induction bolus.</i>
Fentanil <i>Fentanyl</i>	0,1 mg (0,0015 mg/kg)	0,2 mg (0,003 mg/kg)	0,1 mg (0,0015 mg/kg)	bolus la 20 min. <i>bolus every 20 min.</i>
Sevofluran <i>Sevoflurane</i>	nu <i>no</i>	nu <i>no</i>	0,5 – 1,3 MAC	MAC ajustată în funcție de presiunea arterială și frecvența cardiacă (ambele ±15% variație față de valorile inițiale). <i>MAC adjusted to BP and HR (±15% variation of both from initial values).</i>
Atracurium <i>Atracurium</i>	nu <i>no</i>	50 mg 0,6 mg/kg	nu <i>no</i>	doar pentru realizarea intubării orotraheale. <i>only for performing oro-tracheal intubation.</i>

Analgezia postoperatorie a fost asigurată cu ketoprofen, 100 mg de 2 ori pe zi, i.v.; la necesitate (intensitatea durerii ≥40 pe scorul vizual analogic) – tramadol 100 mg i.m.

Ventilarea pulmonară artificială și inducerea hipercapniei

Ventilarea pulmonară artificială a fost asigurată de mașina de anestezie Draeger Fabius Plus (Draeger Inc., Houston, TX,

100 mg twice a day, i.v.; if required (pain intensity ≥40 on VAS) – tramadol 100 mg i.m.

Artificial pulmonary ventilation and hypercapnia induction

Artificial pulmonary ventilation was performed with Draeger Fabius Plus anesthesia machine (Draeger Inc., Lübeck, Germany) with the following parameters: volume control ventila-



Fig. 2 Inducerea hipercapniei controlate intraanestezic prin creșterea spațiului mort cu ajutorul unui tub gofrat.

Fig. 2 *Induction of controlled hypercapnia during anesthesia through dead space raise with the help of a corrugated tube.*

SUA) cu următorii parametri: regim volum-control (VCV), frecvență respiratorie – de 12-14 rpm, volum inspirator – 7-8 ml/kg. Frecvența și volumul respiratorii erau ajustate pentru menținerea $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ și un ETCO_2 de 35-40 mmHg.

Hipercapnia controlată, pentru lotul respectiv, a fost inducă prin creșterea spațiului mort (conectarea unui tub gofrat de lungime variabilă între sonda orotracheală și piesa Y) (Figura 2). Ajustarea capniei se efectua prin alungirea sau scurțarea tubului gofrat, respectiv – prin creșterea sau reducerea spațiului mort și al volumului de gaz alveolar reinhalat. Parametrii vitali, inclusiv – SpO_2 și concentrația end-expiratorie a bioxidului de carbon (ETCO_2), au fost monitorizați conform standardului ASA, cu monitorul multifuncțional Nihon Kohden BSM-6301A (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japonia).

Testarea neurocognitivă

Testarea neurocognitivă s-a efectuat prin aplicarea testului de conectare a numerelor (l. engl. *number connection test, NCT*), după ce pacientului i-a fost explicată metodologia respectivă. Esența testării constă în unirea, cu pixul, contra cronometru, a 25 de numere, în ordine crescătoare (de la 1 la 25), care sunt aranjate aleatoriu pe foaia de hârtie (Figura 3). A fost înregistrată media vitezei de conectare, exprimată în secunde, a două încercări. Testul a fost aplicat preoperatoriu și 6 ore postoperatoriu. Testarea a fost considerată eșuată, dacă pacientul nu reușea conectarea corectă a tuturor numerelor în 120 de secunde.

Parametrii înregistrați și analiza statistică

Au fost înregistrați următorii parametri: vîrstă, sexul, înălțimea, masa corporală, durata anesteziei, durata de spitalizare, viteza de îndeplinire a testului NCT, preoperatoriu și postoperatoriu, capnia la sfârșitul expirului. Valorile parametrilor au

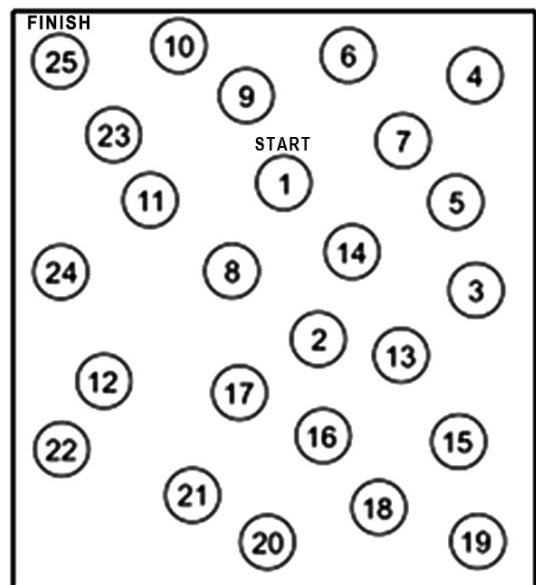


Fig. 3 Exemplu de foaie cu testul de conectare a numerelor (NCT).

Fig. 3 *Example of a number connection test sheet (NCT).*

tion, respiratory rate – 12-14 rpm, tidal volume – 7-8 ml/kg. Respiratory rate and tidal volume were adjusted in order to maintain $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ and ETCO_2 of 35-40 mmHg.

Controlled hypercapnia, for the respective group, was induced by a raise in dead space (connection of a corrugated tube of variable length, between the endo-tracheal tube and Y piece) (Figure 2). Adjustment of capnia was made through shortening or elongation of the corrugated tube, respectively through reducing or elevating of dead space and of the volume of re-inhaled alveolar gas. Vital parameters, including SpO_2 and end-expiratory concentration of CO_2 (ETCO_2), were monitored according to ASA standards, with the multifunctional Nihon Kohden BSM-6301A (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan)

Neurocognitive testing

Neurocognitive testing was made with a *number connection test* (NCT), after explaining the procedure to the patient. The test consists of connecting 25 numbers, against the clock, in an ascending order, that are randomly arranged on the paper (Figure 3). The mean speed value of connection, expressed in seconds, of 2 attempts. The test was applied preoperatively and 6h postoperatively. The test was considered failed if the patient could not connect correctly all 25 numbers in 120 seconds.

Recorded parameters and statistical analysis

The following parameters were recorded: age, gender, weight, length of anesthesia, length of hospital stay, speed of NCT accomplishment (pre- and postoperatively), end-expiratory capnia. Parameters' values were digitized in and Excel table, with further import into the statistical analysis software GraphPad Prism, version 6 (Graph Pad Software Inc., CA, USA).

fost numerizate în tabel Excel, după care – importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism, versiunea 6* (*Graph Pad Software Inc, CA, SUA*). Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interval de încredere de 95% a mediei. Teste statistice aplicate: t-Student pereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracterizarea generală a loturilor studiate este prezentată în Tabelul 2. Loturile de studiu au fost omogene după repartizarea pe sexe, masa corporală, înălțime, durata anesteziei și durata de spitalizare. Pacienții lotului „hipercapnie” au fost mai tineri decât cei din lotul „normocapnie” cu aproximativ 6,7 ani, în medie.

Tabelul 2. Caracterizarea generală a loturilor de studiu.

Parametru	Lot normocapnie (n=49) (ETCO ₂ =35- 40 mmHg)	Lot hipercapnie (n=128) (ETCO ₂ =45- 55 mmHg)	t	p
Vârstă, ani	54,0 (50,0 - 58,1)	47,3 (44,9 - 49,7)	2,95	0,003
Repartizarea pe sexe, b/f	8/41 (1:5,1)	21/107 (1:5,1)	NA	1,00
Masa corporală, kg	79,3 (74,3 - 84,2)	82,8 (80,3 - 85,2)	1,39	0,166
Înălțimea, cm	167,0 (165,2 - 168,8)	168,1 (166,7 - 169,5)	0,88	0,378
Durata anes- teziei, min	82,8 (74,6 - 91,0)	81,6 (76,4 - 86,8)	0,24	0,809
Durata de spitalizare, zile	4,8 (4,3 - 5,4)	5,3 (4,9 - 5,9)	1,28	0,200

Note: teste statistice aplicate – t-Student și Fisher exact. NA – neaplicabil.

Parametrul principal de rezultat al studiului a fost durata de executare a testului NCT (secunde), pe loturi, comparativ

Data are presented in absolute and relative values, or in mean values and 95% confidence interval of the mean. The following statistical tests were applied: two-tailed t-Student paired test (for continuous type data, with normal distribution), Fisher's exact test, for category type data. A $p < 0,05$ value was considered statistically significant.

Results

General characteristics of the study groups is presented in Table 2. The study groups were homogenous regarding gender, weight, height, anesthesia length and length of hospital stay. Patients from the “hypercapnia” group were, on average, 6,7 years younger than those from the “normocapnia” group.

Table 2. General characteristics of study groups.

Parameter	Normocapnia group (n=49) (ETCO ₂ =35- 40 mmHg)	Hypercapnia group (n=128) (ETCO ₂ =45- 55 mmHg)	t	p
Age, years	54,0 (50,0 - 58,1)	47,3 (44,9 - 49,7)	2,95	0,003
Gender distri- bution, m/f	8/41 (1:5,1)	21/107 (1:5,1)	NA	1,00
Weight, kg	79,3 (74,3 - 84,2)	82,8 (80,3 - 85,2)	1,39	0,166
Height, cm	167,0 (165,2 - 168,8)	168,1 (166,7 - 169,5)	0,88	0,378
Anesthesia length, min	82,8 (74,6 - 91,0)	81,6 (76,4 - 86,8)	0,24	0,809
Hospital stay length, days	4,8 (4,3 - 5,4)	5,3 (4,9 - 5,9)	1,28	0,200

Note: applied statistical tests – t-Student and Fisher's exact test. NA – not applicable.

The main parameter of the study's results was the duration the NCT was performed (seconds), preoperatively vs. postoperatively, in both groups. Figure 4 represents, in a comparative way, pre- vs. postoperative results of the NCT (in seconds) de-

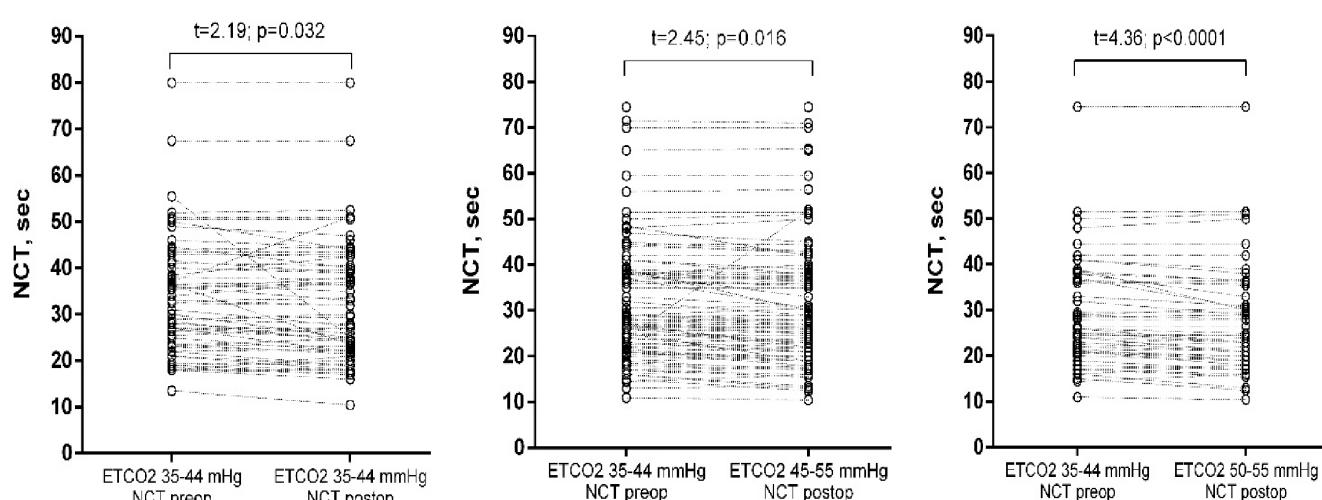


Fig. 4 Rezultatele NCT (postoperatoriu vs. preoperatoriu), în funcție de valoarea intraanestezică a ETCO₂.

Fig. 4 NCT results (postoperatorively vs. preoperatively), depending on ETCO₂ value during anesthesia.

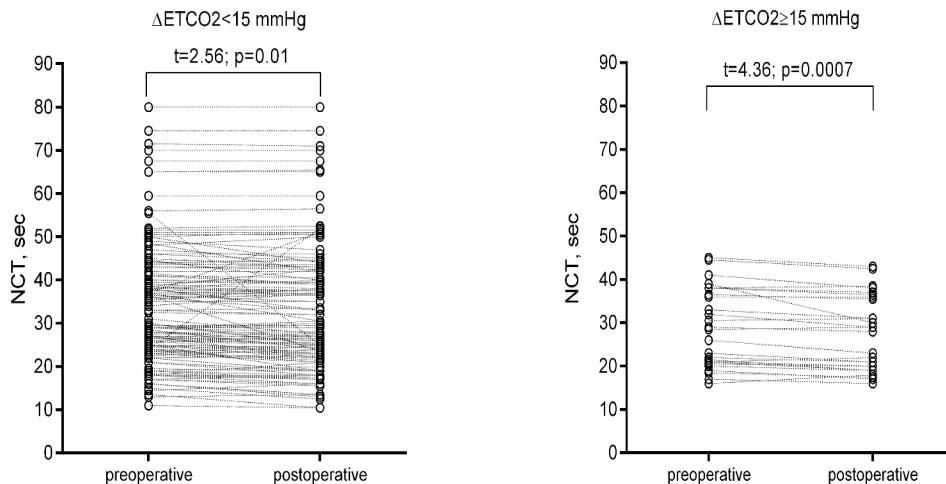


Fig. 5 Rezultatele NCT (postoperatoriu vs. preoperatoriu), în funcție de creșterea intraanestezică a ETCO_2 .
Fig. 5 NCT results (postoperative vs. preoperative), depending on the intra-anesthetic raise of ETCO_2 .

postoperator vs. preoperator. Figura 4 prezintă, comparativ, postoperator vs. preoperator, rezultatele testului NCT (în secunde) în funcție de valoarea intraanestezică a ETCO_2 , respectiv, pentru starea de normocapnie (31,8 [28,8 – 34,8] vs. 33,0 [30,0 – 35,9], $p=0,032$), hipercapnie ușoară (30,6 [27,9 – 33,3] vs. 31,4 [28,8 – 34,0], $p=0,016$) și hipercapnie moderată (27,7 [24,5 – 30,8] vs. 28,8 [25,7 – 32,0], $p<0,0001$). Observați că, rezultatele postoperatorii ale testului NCT sunt ameliorate față de cele preoperatorii statistic semnificativ, iar magnitudinea semnificației statistice este proporțională cu gradul de hipercapnie.

În serile de date cu valori ale ETCO_2 , a fost observat că la unii pacienți capnia creștea rapid intraanestezic, la alții – mai lent. Astfel, s-au analizat rezultatele testului NCT, postoperator vs. preoperator, în funcție de gradientul ETCO_2 (diferența dintre valoarea maximă a ETCO_2 intraanestezic și valoarea ETCO_2 dinaintea inducției), Figura 5. Astfel, pacienții cu un gradient $\text{ETCO}_2 < 15 \text{ mmHg}$ au prezentat valori ale NCT, postoperator vs. preoperator cu diferențe statistic semnificative (31,9 [29,6 – 34,1] vs. 32,7 [30,5 – 35,0], $p=0,01$); în mod analogic – paci-

pending on the intra-anesthetic value of ETCO_2 , respectively, for normocapnia [31.8 [28.8 – 34.8] vs. 33.0 [30.0 – 35.9], $p=0,032$], for mild hypercapnia (30.6 [27.9 – 33.3] vs. 31.4 [28.8 – 34.0], $p=0.016$) and moderate hypercapnia (27.7 [24.5 – 30.8] vs. 28.8 [25.7 – 32.0], $p<0.0001$). You can observe that, the postoperative results of the NCT are improved, statistically improved, when compared with the preoperative results, and the magnitude of the statistical significance is proportional to the degree of hypercapnia.

In data series with ETCO_2 values, it was observed that, in some patients, levels of CO_2 raised rapidly during anesthesia, and in others – more slowly. Thus, NCT results were analyzed, preoperatively vs. postoperatively, depending on the ETCO_2 gradient (difference between the maximal value of ETCO_2 during anesthesia and ETCO_2 value before induction), Figure 5. In this way, patients with an ETCO_2 gradient $< 15 \text{ mmHg}$ had values of NCT, postoperatively vs. intraoperatively, with statistically significant differences (31.9 [29.6 – 34.1] vs. 32.7 [30.5 – 35.0], $p=0.01$); analogically – patients that had an ETCO_2 gradient $\geq 15 \text{ mmHg}$ (27.0 [23.9 – 30.3] vs. 28.5 [25.1 – 31.8],

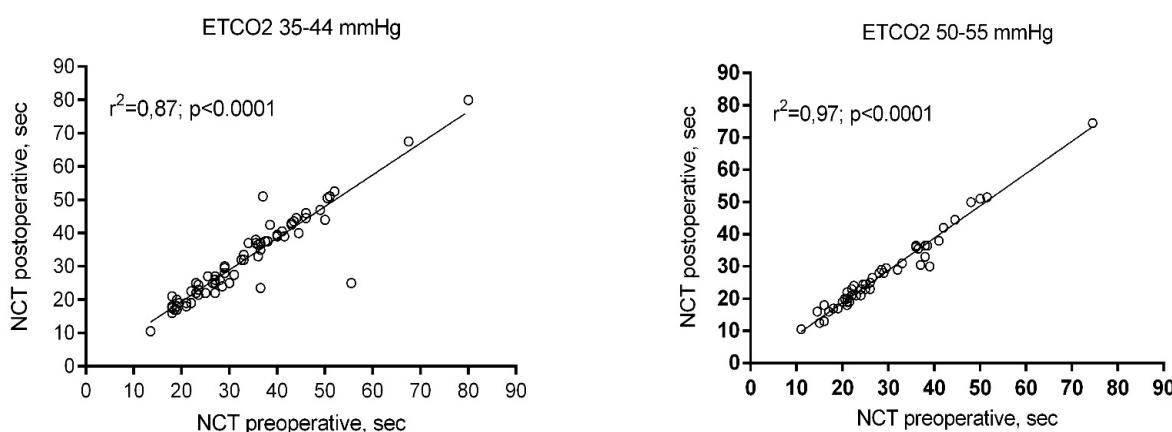


Fig. 6 Corelarea dintre valorile preoperatorii vs. postoperatorii ale NCT, în funcție de nivelul capniei.
Fig. 6 Correlation between preoperative vs. postoperative values of NCT, depending on the capnia levels.

enții care au avut un gradient al $\text{ETCO}_2 \geq 15 \text{ mmHg}$ (27,0 [23,9 – 30,3] vs. 28,5 [25,1 – 31,8], $p=0,0007$). Și în acest caz, observați performanțe semnificativ ameliorate la pacienții cu gradient „mare” de ETCO_2 pe durata asistenței anestezice.

Figura 6 prezintă corelația dintre valorile preoperatorii ale testului NCT și cele postoperatorii, în funcție de valoarea capniei: normocapnie sau hipercapnie moderată. Norii de puncte prezintă o dispersie redusă și un grad înalt de corelare, fapt ce înseamnă că există o relație lineară strânsă dintre valorile preoperatorii ale testului NCT și cele postoperatorii, cu o tendință generală spre accelerarea îndeplinirii testului.

Discuții

Prezentul studiu a avut drept scop compararea statutului neurocognitiv postoperatoriu al pacientului, care a fost ventilat intraanestezic, cu inducerea unei hipercapnii moderate. Unul dintre potențialii factori de bias ale acestui studiu este estimarea capniei prin prisma ETCO_2 și nu a PaCO_2 , care este mai exact; în schimb, ETCO_2 este noninvaziv, continuu și posedă o precizie suficientă pentru majoritatea cazurilor chirurgicale. Un alt factor potențial de bias ar fi durata scurtă a intervenției de colecistectomie laparoscopică, care a fost efectuată la persoane fără comorbidități majore. Posibil, impactul hipercapniei se manifestă mai plenar în funcție de anumite comorbidități sau are un beneficiu potențial pentru anumite intervenții. În cadrul studiului, au fost atinse paliere reduse, absolut inofensive de hipercapnie. Nivelele de PaCO_2 de 70-80 mmHg par să inducă efecte fiziologice maximale [2], care au fost studiate, în special, la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută severă [8, 9] sau în chirurgia toracică majoră [10]. Efectele acestor presiuni partiale de bioxid de carbon nu au fost studiate, în schimb, în cadrul anestezii elective din diferite domenii, în special – în condițiile circuitelor de reabilitare postoperatorie accelerată (*fast-track*).

Cu toate că o testare neuroconcitivă complexă necesită utilizarea a cel puțin 5 chestionare diferite, testul NCT pare să posede o sensibilitate și o specificitate suficient de bună în identificarea disfuncției cognitive subclinice la pacienții cu patologie hepatică [11]. Însă, conform lui Kircheis G. și coauț. (2007), acest test posedă și o mare variabilitate de interpretare subiectivă [12]. În studiul de față, testul NCT a fost selectat pentru simplitatea explicării și executării lui de către pacient.

Astfel, datele obținute ne confirmă că hipercapnia indușă intraanestezic nu influențează negativ statutul neurocognitiv al pacientului, cel puțin, în cazul colecistectomiei laparoscopice. Mai mult decât atât, s-a observat o reducere a timpului de executare a testului postoperatoriu, ceea ce induce concluzia că o hipercapnie moderată, prin creșterea fluxului sanguin cerebral intraoperator, contribuie la păstrarea funcției neurocognitive. Efectul de „învățare” al testului, în cazul NCT poate fi neglijat, deoarece ordinea aranjării numerelor pe foaie este aleatorie. Bineînteles, semnificația statistică nu înseamnă, neapărat și semnificație cu impact clinic. De aceea, pentru elucidarea definitivă a impactului hipercapniei induse

$p=0,0007$). And in this case, it can be easily observed significantly improved performances in patients with “high” ETCO_2 gradient during anesthesia assistance.

Figure 6 represents the correlation between preoperative and postoperative values of NCT, in relation with the capnia value: normocapnia or moderate hypercapnia. The clouds of points represent a reduced dispersion and a high degree of correlation, fact that proves that there is a strong linear relationship between the pre- and postoperative values of NCT, with a general tendency towards faster test accomplishment.

Discussion

The present study had the aim to compare the neurocognitive postoperative status of the patient that was mechanically ventilated during anesthesia, and during which moderate hypercapnia was induced. One of the potential bias factors of this study was to estimate capnia through ETCO_2 values and not PaO_2 (which is more exact); instead, ETCO_2 is non-invasive, continuous and has a sufficient accuracy for most of the surgical cases. Another potential bias factor would be the short duration of laparoscopic cholecystectomy surgery that was performed in patients without major comorbidities. It is possible that, the impact of hypercapnia is more plenary manifested depending on different comorbidities or has a potential benefit for certain surgeries. In this study, reduced, absolutely inoffensive levels of hypercapnia have been achieved. Levels of ETCO_2 equal to 70-80 mmHg seem to induce maximal physiological effects [2], that were especially studied in patients with acute respiratory distress syndrome [8, 9] or in major thoracic surgery [10]. Instead, effects of these levels of carbon dioxide have not been studied in elective anesthesia from other domains, especially – protocols of enhanced recovery after surgery.

Even though a complex neurocognitive testing requires 5 different questionnaires to be used, the NCT seems to have a good enough sensibility and specificity in identification of sub-clinical cognitive dysfunction in patients with hepatic pathology [11]. However, according to Kircheis G. et al. (2007), this test has a big, subjective variability of interpretation and accomplishment by the patient.

Thereby, obtained data confirms that, induced hypercapnia during surgery does not negatively influence the neurocognitive status of the patient, at least, in cases of laparoscopic cholecystectomies. More than that, it was observed that postoperatively, the time required for test accomplishment is shorter; fact that allows us to conclude that a moderate hypercapnia contributes to neurocognitive function preservation, by means of intraoperative raised cerebral flow. The effect of “learning” the test, in cases of NCT can be neglected, because the order of number arrangement on the paper is random. Obviously, statistical significance does not necessarily mean clinical impact significance. That is why, in order to definitively elucidate the impact of induced hypercapnia during surgery on the neurocognitive status of the patient, multicentric randomized clinical trials are necessary, with minimum 5 different tests to be

intraanestezic asupra statutului neurocognitiv al pacientului, sunt necesare studii randomizate multicentrice, cu aplicarea a minim 5 teste diferite, la persoane ventilate artificial cu nivele de CO₂ peste 50 mmHg, beneficiare de intervenții chirurgicale mai ample, din diferite domenii.

Concluzii

Ventilarea pulmonară artificială cu hipercapnie moderată (ETCO₂=45-55 mmHg), indusă și menținută intraanestezic, nu afectează funcția neurocognitivă a pacientului postoperatoriu, după colecistectomia laparoscopică. Mai mult decât atât, funcția neurocognitivă postoperatorie, pe fundal de hipercapnie moderată, indusă intraanestezic, pare să fie ameliorată, probabil din cauza menținerii unei perfuzii cerebrale sporite.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

Contribuția autorilor

Conceptul și designul studiului – AB și VR; elaborarea protocolului de cercetare – AB, VR, GS; colectarea datelor primare – VR, PR; numerizarea datelor – GS; analiza statistică – AB; scrierea versiunii primare a manuscrisului – AB, PR; discuție și redactarea manuscrisului – AB, GS, PR, VR. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

applied, in patients that underwent artificial ventilation with levels of CO₂ above 50 mmHg during extensive surgeries from different domains.

Conclusions

Mechanical ventilation with moderate hypercapnia (ETCO₂=45-55 mmHg), induced and maintained during surgery, does not affect the postoperative neurocognitive function of the patient that underwent laparoscopic cholecystectomy. More than that, the postoperative neurocognitive function, on a background of moderate hypercapnia, induced during anesthesia, seems to be improved, probably due to maintenance of an enhanced cerebral perfusion.

Declaration of conflict of interests

Authors declare lack of any conflict of interests, financial or nonfinancial, associated with this study.

Authors' contribution

Concept and design of the study – AB and VR; elaboration of the research protocol – AB, VR, GS; primary data collection – VR, PR; digitization of data – GS; statistical analysis – AB; writing of the primary version of the manuscript – AB, PR; discussion and redaction of the manuscript – AB, GS, PR, VR. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Referințe / references

1. Sakata D., Gopalakrishnan N., Orr J., White J., Westenskow D. Rapid recovery from sevoflurane and desflurane with hypercapnia and hyperventilation. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 79-82.
2. Ito H., Kanno I., Ibaraki M., Hatazawa J., Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 665-70.
3. Akça O., Kurz A., Fleischmann E., Buggy D., Herbst F., Stocchi L. et al. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 111 (5): 759-767.
4. Razis P. Carbon dioxide – a survey of its use in anaesthesia in the UK. *Anaesthesia*, 1989; 44: 348-51.
5. Hosseainzadeh H., Pouranvari H., Japarpour R. Effect of induced hypercapnia on the time of emergence from propofol anesthesia in elective surgery. *J. Urmia Univ. Med. Sci.*, 2015; 26 (1): 39-46.
6. Piyvsh M., Drummond P., Drummond J. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 308.
7. Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care*, 2014; 59 (10): 1597-605.
8. Curley G., Laffey J., Kavanagh B. CrossTalk proposal: there is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J. Physiol.*, 2013; 591 (11): 2763-5.
9. Curley G., Hayes M., Laffey J. Can 'permissive' hypercapnia modulate the severity of sepsis-induced ALI/ARDS? *Critical Care*, 2011; 15: 212.
10. Morisaki H., Serita R., Innami Y., Kotake Y., Takeda J. Permissive hypercapnia during thoracic anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999; 43 (8): 845-9.
11. Weissenborn K., Rückert N., Hecker H., Manns M. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, 1998; 28 (4): 646-53.
12. Kircheis G., Fleig W., Görtelmeyer R., Grafe S., Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J. Hepatol.*, 2007; 47 (5): 642-50.