

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών αποτελεί κάτι το κοινό σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Το γνωσιακό αυτό έλλειμμα, παρουσιάζεται σε υψηλό ποσοστό σε ασθενείς όλων των ηλικιών που υποβλήθηκαν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και διαφέρει από ασθενή σε ασθενή στη χρονική διάρκεια και στο βαθμό.

Ήδη το 1955 ο Bedford, δημοσίευσε ότι ότι κάποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονταν σε επεμβάσεις με γενική αναισθησία “δεν ήταν ποτέ ίδιοι μετεγχειρητικά”. Το θέμα αυτό φαίνεται ότι απασχόλησε ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα μόλις τις τελευταίες δεκαετίες. Ως παθοφυσιολογικό υπόστρωμα σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η σεροτονίνη μαζί με άλλους νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο.

Αισθάνομαι λοιπόν την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αναισθησιολογίας κύριο Γεώργιον Παπαδόπουλο που μου ανέθεσε το θέμα της διατριβής, το οποίο θεωρώ πρωτοποριακό, αφού για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία αναφέρεται στην πρόληψη των νευρογνωσιακών διαταραχών από αναισθησία.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κύριον Αλέξανδρον Μπερλή και την Επίκουρο Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Ελένη Αρναούτογλου.

Μάρθα Πουαγγαρέ

Ειδικός Αναισθησιολόγος

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ
  - 1.1. Η αιτιολογία της μετεγχειρητικής έκπτωσης των νευρογνωσιακών διαταραχών
  - 1.2 Το μετεγχειρητικό παραλήρημα
  - 1.3 Παθοφυσιολογία για το παραλήρημα και τις νευρογνωσιακή έκπτωση
  - 1.4 Η χρήση των ανταγωνιστών του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
  - 3.1 Οι νευρογνωσιακές λειτουργίες
  - 3.2 Στατιστική
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
  - 4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE
  - 4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ TEST 2 - MINI MENTAL STATE EXAMINATION
  - 4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ BACK DEPRESSION INVENTORY TEST
  - 4.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΠΟΝΟΥ
  - 4.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ TRAIL MAKING TEST
  - 4.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ STROOP COLOR AND WORD TEST
  - 4.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST
  - 4.8 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ THREE WORDS – THREE SHAPES TEST
  - 4.9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ BABCOCK STORY RECALL TEST
  - 4.10 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CONFUSION ASSESMENT METHOD TEST

5.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

5.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΕΣ  
ΑΛΛΑΓΕΣ

6.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

7.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

8.0 SUMMARY

9.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Καθώς οι άνθρωποι ζουν περισσότερο, το βάρος της γνωσιακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους ασθενείς, στις οικογένειές τους και στην κοινωνία γίνεται όλο και πιο συχνό και σημαντικό. Η απώλεια της ανεξαρτησίας, η μείωση της ποιότητας της ζωής και η αυξημένη θνησιμότητα είναι πιθανοί συσχετισμοί με την ψυχική απορύθμιση. Η γνωσιακή δυσλειτουργία μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση στους ηλικιωμένους είναι ένα σημαντικό πρόβλημα, το οποίο προστίθεται σε άλλες γνωσιακές βλάβες που προκαλούνται από νευροεκφυλισμό, αγγειακά εγκεφαλικά προβλήματα και άλλες αιτίες.

Πρώτος ο Ιπποκράτης περιέγραψε ως φρενίτιδα την εμφάνιση διέγερσης και διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με εμπύρετα και ως λήθαργο την αντίθετη κλινική εικόνα βυθιότητας, υπνηλίας. Λήθαργος και διέγερση συχνά εναλλάσσονται στη διάρκεια του παραληρήματος.

Αμνησία μετά από αναισθησία έχει αναφερθεί για πρώτη φορά πριν 2 αιώνες. Το 1955 ο Bedford δημοσίευσε ότι κάποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονταν σε επεμβάσεις με γενική αναισθησία “δεν ήταν ποτέ ίδιοι μετεγχειρητικά”.<sup>1</sup>

Η αλλαγή αυτή, η οποία σήμερα αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες, περιγράφεται ως μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD). Ο όρος αυτός καλύπτει ένα εύρος νευρογνωσιακών αλλαγών διαταραχών, που κυμαίνεται από διαταραχές της συγκέντρωσης μέχρι το παραλήρημα.<sup>1-5</sup>

Μετεγχειρητικό παραλήρημα (Postoperative Delirium) ονομάζεται η παροδική και κυμαινόμενη διαταραχή της συνείδησης, που εμφανίζεται σύντομα μετά την χειρουργική επέμβαση.<sup>1,2</sup>

Μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction - POCD) είναι η πιο μόνιμη αλλαγή της γνωσιακής λειτουργίας, όπως αυτή αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες.<sup>1-5</sup>

Το γνωσιακό αυτό έλλειμμα, που διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και στη χρονική διάρκεια και στη σοβαρότητα, μπορεί να αφορά σε όλο το εύρος των γνωσιακών λειτουργιών (διεργασίες μνήμης, οπτική και ακουστική μνήμη, οπτικοχωρική δεξιότητα),<sup>1</sup> στις διεργασίες λόγου, στην κοινωνική ενσωμάτωση,<sup>2</sup> και όταν παραταθεί, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.<sup>1</sup> Παρόλο

που η μετεγχειρητική αυτή έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών εμφανίζεται συχνότερα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η επίπτωσή της μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι επίσης σημαντική (25% στην 1<sup>η</sup> εβδομάδα, και 10% στον 3<sup>ο</sup> μήνα μετά το χειρουργείο), με τους ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών να προσβάλλονται συχνότερα.<sup>1,2,4</sup>

### 1.1. Αιτιολογία της μετεγχειρητικής έκπτωσης νευρογνωσιακών λειτουργιών

Η μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD) αποτελεί κάτι το κοινό σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά την εξιτήριο τους από το νοσοκομείο.<sup>1,3,4,5</sup> Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί σε υψηλό ποσοστό σε ενήλικες ασθενείς όλων των ηλικιών που υποβλήθηκαν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>2</sup> Το γνωσιακό αυτό έλλειμμα, διαφέρει από ασθενή σε ασθενή στη χρονική διάρκεια και στο βαθμό. Στην έρευνα του Monk et al<sup>2</sup> σε 1064 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών, που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, νευρογνωσιακές διαταραχές παρουσίασαν κατά την έξοδο από το νοσοκομείο το 36.6% των ασθενών ηλικίας 18 – 39 έτη, το 30.4% των μεσήλικων (40 – 60 έτη) και το 41.4% των ηλικιωμένων ασθενών. Τρεις μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση νευρογνωσιακές διαταραχές καταγράφηκε στο 5.7% των νέων, στο 5.6% των μεσήλικων και στο 12.7% των ηλικιωμένων ασθενών. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την παράταση των νευρογνωσιακών διαταραχών στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο ανεβρέθησαν η αυξημένη ηλικία, το χαμηλό επίπεδο σπουδών, το ιστορικό προηγούμενου παροδικού, χωρίς υπολειπόμενες λειτουργικές διαταραχές, εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), και οι νευρογνωσιακές διαταραχές κατά το εξιτήριο. Οι ασθενείς αυτοί είχαν την μεγαλύτερη πιθανότητα παράτασης των διαταραχών αυτών στο 1 έτος.<sup>2</sup> Σύμφωνα με τους Ancelin et al η παράταση της χρονικής διάρκειας επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.<sup>1</sup>

Η αιτία της POCD είναι ακόμη ασαφής και μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Η επίδραση των διαφόρων παραγόντων στη γνωσιακή έκπτωση απομένει να ξεκαθαριστεί. Σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζει η νόσος του Alzheimer για πολλούς λόγους. Ο ηλικιωμένος χειρουργικός ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο της μη ακόμα διαγνωσθείσας ασθένειας. Περίπου ένας στους πέντε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω που είχαν προγραμματιστεί για χειρουργείο ολικής αντικατάσταση της άρθρωσης του ισχίου είχαν διαγνωστεί με ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (MCI).<sup>36</sup> Αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης ασθένειας Alzheimer, όπως περιγράφεται παρακάτω. Μια μείωση της ψυχομετρικής επίδοσης μετά από χειρουργική επέμβαση, σε σύγκριση με την επίδοση αναφοράς, θα μπορούσε να αντανakλά απλώς μια προϋπάρχουσα τάση παρά γνωσιακή έκπτωση που οφείλεται στη χειρουργική επέμβαση. Ο ισχυρισμός δεν μπορεί

να καταρριφθεί εκ των προτέρων. Υπάρχουν επίσης ισχυρές ενδείξεις ότι τα εισπνεόμενα αναισθητικά, ειδικά το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο, μπορούν να παράγουν μοριακές αλλαγές *in vitro* και σε μικρά ζώα, παρόμοιες με αυτές της νόσου του Alzheimer. Τρίτον, μια φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του POCD.<sup>11,23</sup> Ομοίως, η νευρο-φλεγμονώδης αντίδραση είναι αυτή που εμπλέκεται στις παθοφυσιολογικές διεργασίες της νόσου Alzheimer.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντικό ρόλο στην έκπτωση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων σε ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να παίζει το ιστορικό παραλήρηματος. Στην έρευνα των Fong et al,<sup>6</sup> μία δευτερεύουσα ανάλυση στοιχείων που συλλέχθηκαν από μία πρόδρομη μελέτη κοόρτης στο κέντρο έρευνας για τη μελέτη της νόσου Alzheimer στη Μασσαχουσέτη, μελετήθηκε η επίδοση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων στο χρόνο, σε ασθενείς που παρουσίασαν (n = 72) ή δεν παρουσίασαν (n = 336) παραλήρημα κατά τη διάρκεια της νόσου. Στην έρευνα αυτή καταγράφηκε μία σημαντική επιτάχυνση της καμπύλης της νευρογνωσιακής έκπτωσης μετά από παραλήρημα. Η έκπτωση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων για κάθε έτος ήταν διπλάσια στους ασθενείς που παρουσίασαν παραλήρημα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν. Μεταξύ των ομάδων το ποσοστό της αλλαγής των νευρογνωσιακών ικανοτήτων που έλαβε χώρα συνέβη τρεις φορές γρηγοτέρα σ' αυτούς που είχαν παραλήρημα σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν.<sup>6</sup>

Στην έρευνα των Ancelin et al η νευρογνωσιακή λειτουργία δεν επηρεάζεται με τον ίδιο τρόπο σ' όλους τους ασθενείς. Ο τύπος της βλάβης εξαρτάται από τους παράγοντες κινδύνου και το είδος της αναισθησίας. Στην έρευνα αυτή μελετήθηκαν 140 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 64 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδική επέμβαση. Η νευρογνωσιακή έκπτωση που καταγράφηκε συνέχισε να παραμένει για πάνω από 3 μήνες στο 56% των ασθενών. Η διαταραχή αφορούσε στην περιορισμένη λεκτική, στην οπτικο χωροταξική και δευτερογενώς στην μνήμη. Η ηλικία το χαμηλό επίπεδο σπουδών, η προεγχειρητική νευρογνωσιακή διαταραχή ή κατάθλιψη ήταν οι παράγοντες κινδύνου.<sup>7</sup> Ωστόσο σύμφωνα με την ανασκόπηση του Dijkstra et al στις περισσότερες εργασίες η νευρογνωσιακή έκπτωση μετά από χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία αναφέρεται για την χρονική περίοδο από 6 ώρες μέχρι μία 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά. Μακροπρόθεσμα, από 3 εβδομάδες έως 2 – 3 έτη είναι σπάνια.<sup>5</sup>

Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολισμού, και θεωρείται πια πιθανός εκλυτικός παράγοντας της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών.<sup>8-12</sup>

Σύμφωνα με την έρευνα του Franks et al τα αναισθητικά δρουν απευθείας στις πρωτεΐνες και όχι στα λιπίδια, όπως πιστεύαμε στο παρελθόν. Τα πτητικά αναισθητικά είναι περισσότερο εκλεκτικά από ότι συνήθως εκτιμάται και ίσως δρουν μετά από σύνδεση σε μικρό νούμερο στόχων στο κεντρικό νευρικό. Σε συγκέντρωση για χειρουργική επέμβαση δρούν στους δίαυλους των ιόντων, με ενδυνάμωση της μετασυναπτικής ανασταλτικής δραστηριότητα των διαύλων.<sup>8</sup>

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί απόπτωση και αυξημένα επίπεδα του β-αμυλοειδούς, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου Alzheimer. Το σεβοφλουράνιο μπορεί πιθανά να επιφέρει νευροπαθογένεση.<sup>11, 23</sup>

Το ισοφλουράνιο ενεργοποιεί την ER μεμβράνη των IP3 υποδοχέων, παράγοντας υπερβολική απελευθέρωση ασθεστίου και πυροδοτεί την απόπτωση. Οι νευρώνες με αυξημένη δραστηριότητα του IP3 υποδοχέα όπως σε βεβαιωμένες περιπτώσεις νόσου Alzheimer ή Huntington, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στην κυτροτοξικότητα του Ισοφλουρανίου.<sup>10</sup>

Παρά τις αντικρουόμενες πειραματικές μελέτες σε ποντίκια<sup>13-17</sup> φαίνεται ότι τα φάρμακα της γενικής αναισθησίας, και ιδιαίτερα τα πτητικά μέσα, επηρεάζουν άμεσα τις διεργασίες της σύνθετης προσοχής και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και στη συνέχεια τη βραχυπρόθεσμη ή και τη μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία. Οι μηχανισμοί που προτείνονται είναι η επαγωγή του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων, η διαταραχή της εναπόθεσης του β-αμυλοειδούς (μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer, και είναι παρούσα και στο φυσιολογικά γηράζοντα εγκέφαλο), η παρεμβολή στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και η παρεμβολή στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων.<sup>8,10, 11, 18-21</sup>

Από την έρευνα αυτή του Rasmussen et al φαίνεται επίσης ότι η ειδική νευρονική ενολάση μπορεί να αποτελεί χρήσιμο αιματολογικό δείκτη πρώιμων νευρογνωσιακών διαταραχών. μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.<sup>12</sup> Στην έρευνα αυτή τα επίπεδα στο



πλάσμα της ειδικής νευρονικής ενολάσης και της πρωτεΐνης S-100, \*δείκτες νευρολογικής βλάβης, αυξήθηκαν σημαντικά 24 με 48 ώρες μετά επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Όμως μόνο η αύξηση της ενολάσης μετά από 24 h συσχετίστηκε με το βαθμό της νευρογνωσιακής λειτουργίας κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.<sup>12</sup> Στην πειραματική έρευνα του Fütterer φάνηκε ότι το δεσφλουράνιο προκαλεί μεταβολές στην έκφραση της κυτοσολικής προτεΐνης στον εγκέφαλο ποντικών.<sup>22</sup>

## 1.2 Το μετεγχειρητικό παραλήρημα

Το μετεγχειρητικό παραλήρημα, αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αδυναμία συγκέντρωσης, αποδιοργανωμένη σκέψη ή αλλαγή του επιπέδου συνείδησης με οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία και εμφανίζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και αναισθησία, συνήθως τις τρεις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση.<sup>24-30, 33</sup>

Η αιτιολογία του μετεγχειρητικού παραληρήματος είναι πολυπαραγοντική και μερικές φορές δύσκολο να καθοριστεί. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του παραληρήματος

- 
- Διαταραχή στη συνείδηση, με μειωμένη ικανότητα του ασθενούς να εστιάσει, να διατηρήσει ή να στρέψει κάπου την προσοχή του.
  - Διαταραχή του προσανατολισμού.
  - Διαταραχή μνήμης και προσοχής: διαταραχές στη λειτουργία της πρόσφατης και μακράς διάρκειας μνήμης, της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων κλπ
  - Διαταραχή αντίληψης: ψευδαισθήσεις, κυρίως οπτικές και ακουστικές. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις μπορεί να παίρνουν το χαρακτήρα μικροσκοπικών τρομακτικών όντων (σύνθηες στο τρομώδες παραλήρημα).
  - Διαταραχή σκέψης και λόγου: ο λόγος είναι αποδιοργανωμένος ή ασυνάρτητος. Το άτομο δεν έχει πλέον ικανότητα για ειρμό, καθαρότητα σκέψης, ικανότητα συγκέντρωσης και στοχο-κατευθυνόμενης σκέψης.
  - Διαταραχή του συναισθήματος.
- 

Η συχνότητά του εμφανίζει μεγάλη διακύμανση, από 9% μέχρι 87%, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης.<sup>6,23</sup> Εμφανίζεται στο 15–53% των χειρουργικών ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Η συχνότητα του σε ηλικιωμένους ασθενείς που εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας φτάνει το 70–87%.<sup>6,23- 29</sup> Εκδηλώνεται συχνά μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις λόγω κατάγματος στο ισχίο, στο 16% έως 62% των περιπτώσεων.<sup>30, 32</sup>

Στην έρευνα του Olin et al μελετήθηκε η επίπτωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος σε 51 ηλικιωμένους ασθενείς μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλίας, η οποία ήταν 50% (26 ασθενείς).<sup>31</sup> Είχε διάρκεια 1 – 2 μέρες σε 14 ασθενείς και 3 ή περισσότερες μέρες σε 12 ασθενείς. Οι τελευταίοι ασθενείς είχαν διεγχειρητικά

μεγαλύτερες απώλειες αίματος και ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος. Η χορήγηση μεπεριδίνης για την αντιμετώπιση του πόνου συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά η τρέχουσα τεκμηρίωση δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο παραλήρημα ή τις νευρογνωσιακές διαταραχές μετά τη χορήγηση άλλων οπιοειδών, όπως η μορφίνη η φεντανύλη ή η υδρομορφόνη. Οι υπάρχουσες έρευνες δείχνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αναλγητικών ή η επισκληρίδιος δεν επηρεάζει τις νευρογνωσιακές λειτουργίες.<sup>33</sup>

Σε 190 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μέσης ηλικίας  $73.7 \pm 6.7$  έτη η επίπτωση του παραληρήματος που καταγράφηκε μετεγχειρητικά ήταν 43.1% (n=82). Λειτουργική έκπτωση παρουσιάστηκε στο 36.3% (n=65/179) στον πρώτο μήνα και στο 14.6% (n=26/178) σε 12 μήνες<sup>34</sup>

Οι συνέπειες του παραληρήματος μπορεί να είναι καταστροφικές και επηρεάζουν τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και σημαντικούς τομείς της ζωής του ασθενούς.<sup>6, 30, 35, 36, 37</sup> Η εμφάνιση παραληρήματος σχετίζεται με παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, και μειωμένη λειτουργικότητα των ασθενών. Για κάθε 48 ώρες παραληρήματος η θνητότητα από κάθε αιτία αυξάνεται τουλάχιστον κατά 10-20%, και όσοι εμφανίζουν παραλήρημα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μόνιμης γνωσιακής έκπτωσης, ακόμη και άνοιας.<sup>30 - 37</sup> Η εμφάνιση ενδονοσοκομειακού παραληρήματος φαίνεται να υπερδιπλασιάζει ακόμη και το ετήσιο ιατρικό κόστος.<sup>38</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μεταανάλυση των Bryson et al δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με γενική ή περιοχική αναισθησία.<sup>35</sup> Στην έρευνα αυτή αξιολογήθηκαν 18 τυχτοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες: Από αυτές 2 αξιολόγησαν το παραλήρημα, 10 μελέτες τις νευρογνωσιακές διαταραχές και 6 μελέτες το παραλήρημα και τις νευρογνωσιακές διαταραχές. Η έκβαση για το παραλήρημα πάρθηκε από 8 μελέτες με 765 ασθενείς (387 ασθενείς με περιοχική αναισθησία και 378 με γενική αναισθησία). Η έκβαση για τις νευρογνωσιακές διαταραχές πάρθηκε από 16 μελέτες με 2,708 ασθενείς (1,313 περιοχική αναισθησία και 1,395 με γενική αναισθησία). Η επίπτωση του παραληρήματος ήταν 11 - 43%, των νευρογνωσιακών διαταραχών 15 -

25%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του παραληρήματος (consistent Level 2b evidence) σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν περιοχική αναισθησία. Παρόμοια (consistent Level 1) η γενική αναισθησία δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο νευρογνωσιακών διαταραχών σε σχέση με την περιοχική αναισθησία.<sup>35</sup>

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς νευρογνωσιακές διαταραχές συνδυάζεται με χειροτέρευση της νευρογνωσιακής έκβασης και αυξημένο κίνδυνο για άνοια.<sup>36</sup>

Στην έρευνα των Wacker et al μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης μετεγχειρητικού παραληρήματος και της νευρογνωσιακής έκβασης σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Μελετήθηκε ένα δείγμα 90 ηλικιωμένων ασθενών, χωρίς άνοια στις βασικές τιμές. Από αυτούς οι 31 είχαν ιστορικό μετεγχειρητικού παραληρήματος. Στην έρευνα αυτή η διάγνωση άνοια συσχετίστηκε με το παραλήρημα. Οι νευρογνωσιακές λειτουργίες που επηρεάστηκαν σ' αυτούς τους ασθενείς ήταν η μνήμη, ο προσανατολισμός και σκέψη.<sup>36</sup>

### 1.3 Παθοφυσιολογία για το παραλήρημα και τη νευρογνωσιακή έκπτωση

Σημαντικό ρόλο στην γένεση του παραληρήματος και των νευρογνωσιακών διαταραχών φαίνεται να διαδραματίζουν οι διαταραχές στην ισορροπία κύριων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, και κυρίως της ακετυλοχολίνης (**υπόθεση μειωμένης χολινεργικής μεταβίβασης**), όπως και των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του γ - αμινοβουτυρικού οξέος, του γλουταμικού και των μονοαμινών της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης (πίνακας).<sup>19, 25, 39 – 43</sup>

Αλλαγές του σεροτονινεργικού τόνου συνδέθηκαν με την εμφάνιση παραληρήματος και νευρογνωσιακών διαταραχών. Παραλήρημα παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.<sup>25</sup> Επίσης, η ανταπόκριση στη χορήγηση αντιψυχωσικών, ανταγωνιστών των υποδοχέων της ντοπαμίνης, όπως είναι η αλοπεριδόλη, εξηγείται με την υπόθεση του αυξημένου ντοπαμινεργικού τόνου.<sup>25</sup>

Από μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους είναι γνωστό ότι η χολινεργική νευροδιαβίβαση ρυθμίζεται από τη σεροτονίνη, η οποία και επηρεάζει γνωσιακές διαδικασίες, όπως είναι η μάθηση και η βραχυπρόθεσμη ή η μακροπρόθεσμη μνήμη.<sup>39-40,44</sup> Διαπιστώθηκε μάλιστα, πως ελείμματα μνήμης που μπορούν να προκληθούν σε πειραματικά μοντέλα με τον αποκλεισμό των χολινεργικών υποδοχέων, αποτρέπονται από ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων.<sup>39,40,41, 43, 46 - 49</sup>

Το σεροτονικό σύστημα βρίσκεται στους πυρήνες του διεγκεφάλου και επεκτείνεται σε όλα τα κέντρα της βάσης του εγκεφάλου και στο στέλεχος, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πόνου, της θερμοκρασίας, του ύπνου, της κινητικής συμπεριφοράς, της διάθεσης και της σεξουαλικής συμπεριφοράς (πίνακας).<sup>44,56 – 60</sup>

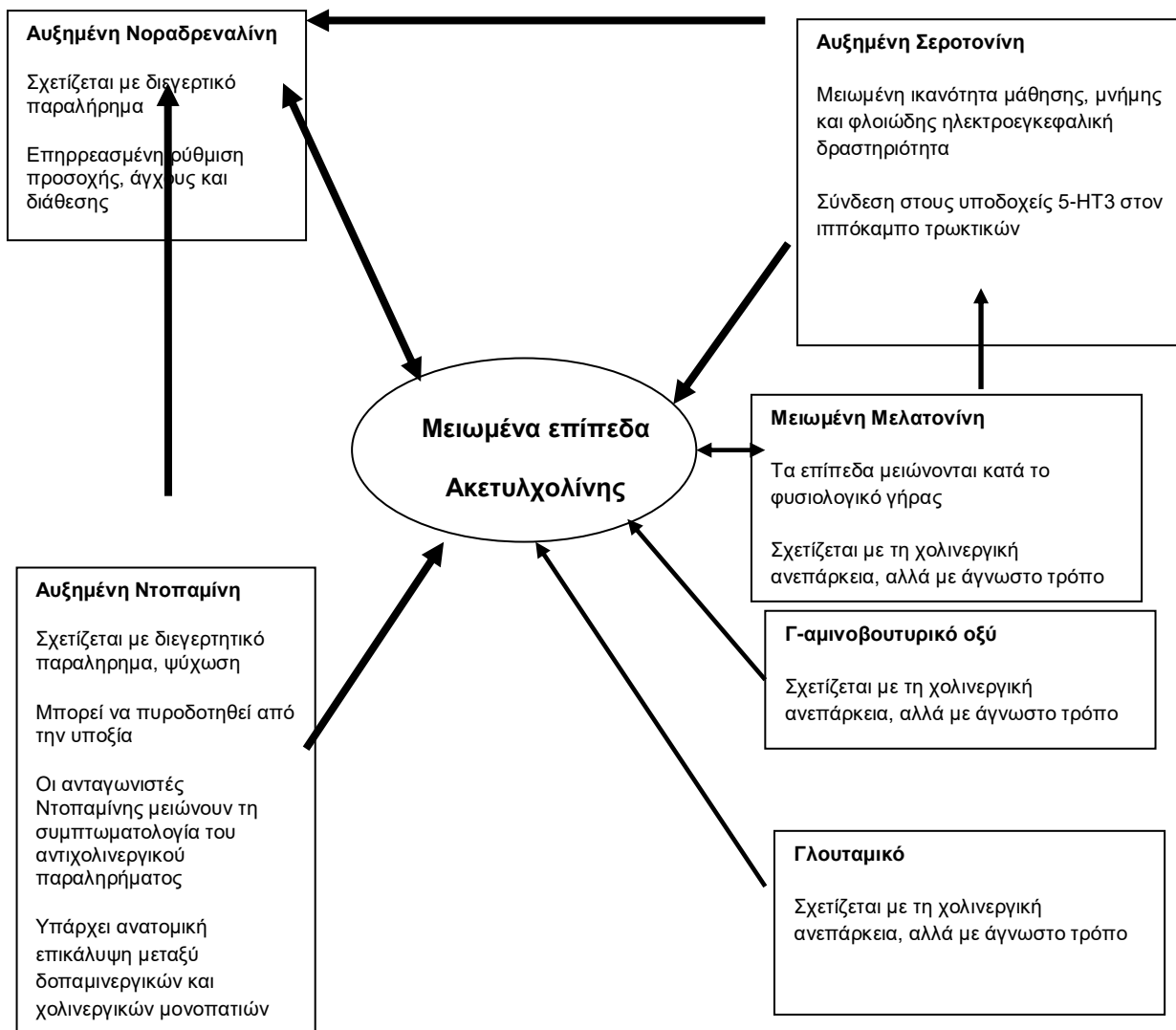
Η σεροτονίνη στο Κ.Ν.Σ. λειτουργεί περισσότερο ως νευρορυθμιστής παρά ως νευρομεταβιβαστής. Η ανατομική διανομή των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> στο Κ.Ν.Σ., αποδεικνύει ότι αυτοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μάθηση, στην αντίληψη και γενικότερα στις ανώτερες λειτουργίες του Κ.Ν.Σ.<sup>44, 45</sup>

Η σεροτονίνη μπορεί να ασκήσει μια κατασταλτική δράση στην απελευθέρωση της Ach στο επίπεδο του μαιχμιακού συστήματος και στο φλοιό του εγκεφάλου, μέσω των υποδοχών 5-HT<sub>3</sub> και αυτό το κατασταλτικό αποτέλεσμα αντισταθμίζεται από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub>, όπως είναι η οντανσεντρόνη, που αποδείχθηκε

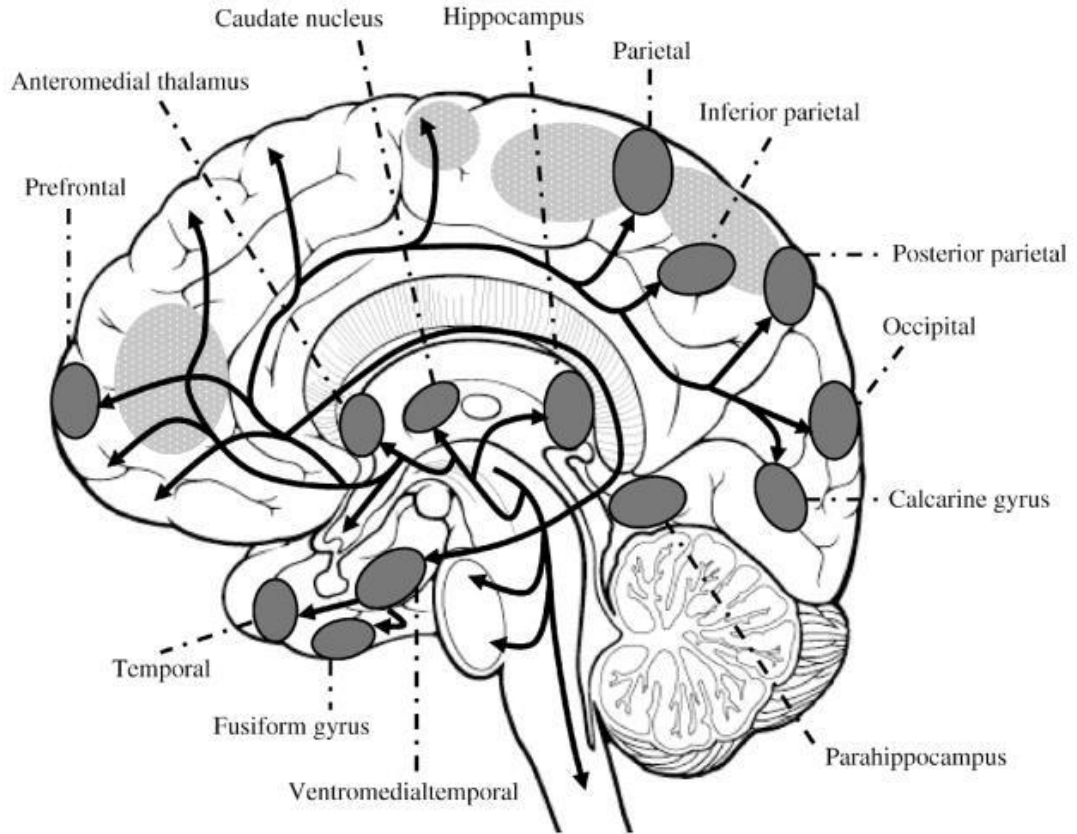
χρήσιμη στη βελτίωση των γνωσιακών επιδόσεων, ειδικά στο σύνδρομο εξασθένησης μνήμης σε σχέση με την ηλικία, πάνω σε εργαστηριακά ζώα.<sup>61 - 65</sup>

Η αύξηση της συγκέντρωσης και δραστηριότητας της σεροτονίνης στο Κ.Ν.Σ. επηρεάζει αρνητικά τις γνωσιακές δραστηριότητες ενώ αντίθετα, η ελάττωση της σεροτονίνης διευκολύνει αυτές τις δραστηριότητες.<sup>19</sup> Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της σεροτονίνης, της ακετυλχολίνης, της ντοπαμίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών στην γέννηση του παραληρήματος και των νευρογνωσιακών διαταραχών.

**Πίνακας 1:** Αλληλοεπίδραση μεταξύ ακετυλχολίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών στο παραλήρημα. Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου με τον οποίο τα μειωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στο παραλήρημα επηρεάζουν τα επίπεδα άλλων νευροδιαβιβαστών.<sup>19</sup>



Με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων σε μελέτες του εγκεφάλου για το παραλήρημα έχει βρεθεί ότι σε περίπτωση παραληρήματος οι κεντρικές χολινεργικές οδοί ταυτίζονται με τις με τις περιοχές που απεικονιστικά υπάρχουν παθολογικά ευρήματα (μειωμένη αιματική ροή).



**Εικόνα 1:** Κεντρικές χολινεργικές οδοί αλληλοεπιδρούν με περιοχές που απεικονιστικά υπάρχουν παθολογικά ευρήματα σε μελέτες του εγκεφάλου για το παραλήρημα. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής πρωτονίου (SPECT) σε ασθενείς με παραλήρημα από ηπατική εγκεφαλοπάθεια, καρδιοτομία, και κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποκαλύπτουν μη φυσιολογική αιματική ροή στις ίδιες φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές με αυτές που υπάρχουν οι χολινεργικές οδοί. Οι χολινεργικές οδοί παρουσιάζονται με μαύρα βέλη οι περιοχές μη φυσιολογικής απεικόνισης είναι σκιαγραφημένες, και οι εγκεφαλικές περιοχές που συμμετέχουν στο μηχανισμό της προσοχής είναι λιγότερο έντονα σκιαγραφημένες.

Οι υποδοχείς σεροτονίνης διαχωρίζονται σε επτά ομάδες, τους 5-HT1 υποδοχείς, τους 5-HT2,5 υποδοχείς, τους 5-HT3 με τις υποομάδες HT3B, HT3A και HT3C, τους 5-HT4 υποδοχείς, τους 5-HT5 υποδοχείς, τους 5-HT6,5-HT7 υποδοχείς.<sup>56-77</sup>

Ο υποδοχέας 5-HT3 έχει τρεις υποομάδες: 3A, 3B, 3C.<sup>52</sup> Από αυτούς, το 30% βρίσκονται σε σύμπλεγμα με τους νικοτινικούς υποδοχείς Ach δημιουργώντας έτσι μια υπεριογενεία υποδοχών που ανήκει στο σύστημα ιοντικών καναλιών που ανοίγουν

στην παρουσία νευρομεταβιβαστή. <sup>46,77</sup> Ο υποδοχέας 5-HT<sub>3</sub> είναι μοναδικός διότι δεν είναι συνδεδεμένος με το σύστημα δευτερογενών αγγελιαφόρων αλλά είναι συνδεδεμένος με μια πύλη ιόντων.

Από φαρμακολογική άποψη, οι υποδοχείς 5-HT<sub>3</sub> είναι ετερογενείς και είναι μέρος μιας υπεροικογένειας που περιέχουν πύλες ιόντων, υποδοχείς GABA, γλουσινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς. Μετά από πολλά εξειδικευμένα εργαστηριακά πειράματα αποδείχτηκε ότι διάφοροι τύποι υποδοχών 5-HT<sub>3</sub> παίζουν ρόλο στην απελευθέρωση διαφόρων νευρομεταβιβαστών στο Κ.Ν.Σ. όπως η ντοπαμίνη, η Ach, και η χολεκυστοκινίνη. Με την ανακάλυψη των ειδικών ανταγωνιστών των υποδοχών 5-HT<sub>3</sub> αποδείχτηκε ο ρόλος τους στη ρύθμιση της συμπεριφοράς και των άλλων ανώτερων λειτουργιών.

Σε ασθενείς με γεροντική άνοια παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση των υποδοχέων 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, και 5-HT<sub>3</sub> με διαταραχές στη μετάδοση των πληροφοριών μέσω του σεροτονικού συστήματος. Όμως, η χορήγηση της σεροτονίνης σε αυτούς τους ασθενείς, ή των κατασταλτικών επαναπορρόφησης σεροτονίνης, δεν βελτίωσαν την γνωσιακή απόδοση και τη βραχυπρόθεσμη μνήμη.<sup>68</sup>

Εργαστηριακές έρευνες απέδειξαν ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub> μειώνουν τις γνωσιακές και μαθησιακές αποδόσεις. Συγκεκριμένα, η χορήγηση της μ-χλωροφενυλπιπεραζίνης μειώνει την ικανότητα μάθησης και επηρεάζει αρνητικά τη βραχυπρόθεσμη μνήμη σε ασθενείς με Alzheimer.<sup>72</sup>

Αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα, ότι η δραστηριοποίηση του σεροτονικού συστήματος, χειροτερεύει τις γνωστικές επιδόσεις και, αντίθετα, η μείωση της δραστηριότητας αυτού του συστήματος οδηγεί στη βελτίωση της μνήμης του ασθενή. Επίσης στην αμνησία Korsakoff, η χορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>, μεθυλοσεργίδη, οδηγεί στη θεαματική βελτίωση της οπτικής μνήμης.

Η παρουσία ανταγωνιστών, όπως η οντανσεντρόνη, συμβάλει στη ρύθμιση της απελευθέρωσης Ach.<sup>51,52</sup> Η ικανότητα της οντανσεντρόνης να αυξάνει τη χολινεργική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε μέσω των αλλαγών συμπεριφοράς. Η πρώτη παρατήρηση αυτού του είδους έγινε σε ασθενείς με εξασθενημένη μνήμη λόγω ηλικίας.(Age Associated Memory Impairment-AAMI. Η ασθένεια εμφανίζεται σε υγιή άτομα άνω των 50 ετών, οι οποίοι χάνουν τη μνήμη τους για όλα τα γεγονότα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Παρατηρήθηκε ότι, η οντανσεντρόνη είχε ευεργετικά



αποτελέσματα στη μάθηση και στη μνήμη σε άτομα με AAMI. Ο βαθμός βελτίωσης έχει σχέση με τη δόση της οντανσεντρόνης.<sup>94</sup>

Όπως αναφέρθηκε στις γνωσιακές διαδικασίες εμπλέκονται πολλά νευρομεταβιβαστικά συστήματα, όπως τα χολινεργικά, τα νοραδρενεργικά, τα ντοπαμινικά, τα σεροτονικά και τα GABA, των ερεθιστικών αμινοξέων και διαφόρων πεπτιδών, όπως είναι η σωματοστατίνη, η αργινίνη και η βασοπρεσίνη.<sup>19</sup>

Οι διαταραχές στη σεροτονική νευρομεταβίβαση, οδηγούν σε αλλαγές της ικανότητας των ασθενών στη συγκέντρωση, τη μάθηση και τη μνήμη. Πρόσφατα, εργαστηριακές μελέτες, προσπάθησαν να αποδείξουν το ρόλο των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub> στη μάθηση, στη μνήμη και στη συγκέντρωση, χρησιμοποιώντας την εργαστηριακή τεχνική της υπερεκφραστικότητας (overexpressing) σε εργαστηριακά ζώα [ποντίκια], τα οποία παρακολουθούνταν σε ελεγχόμενες καταστάσεις φόβου, άγχους και πόνου. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, αποδεικνύουν, ότι η καταστολή των υποδοχών 5-HT<sub>3</sub>, μπορούν να βελτιώσουν τη μάθηση, να περιορίσουν το φόβο και να αυξήσουν την ικανότητα της μνήμης στα εργαστηριακά ζώα<sup>56 - 60</sup>

Η σεροτονίνη απελευθερώνεται ειδικά στον ιππόκαμπο ως απάντηση σε καταστάσεις άγχους και φόβου.<sup>67</sup>

Οι Work and Costall έχουν αποδείξει ότι, χορηγώντας οντανσεντρόνη, βελτιώνεται η μάθηση και η αναγνώριση καινούργιων δεδομένων. Η χρήση οντανσεντρόνης μειώνει επίσης την απαύδηση των ζώων στη στάση freezing σε ελεγχόμενη κατάσταση φόβου.

Η οντανσεντρόνη έχει αμελητέα σύνδεση με άλλους υποδοχείς, απορροφάται ταχέως και διέρχεται εύκολα από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η οντανσεντρόνη εκτός της δράσης της στους υποδοχείς της σεροτονίνης ανταγωνίζεται επίσης τη ντοπαμινεργική υπερδραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό σύστημα.

Ο πίνακας που ακολουθεί περιγράφει προτεινόμενους μηχανισμούς νευρογνωσιακής έκπτωσης λόγω δυσλειτουργίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων της Ακετυλοχολίνης της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο.

**Πίνακας 2:** Πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός του παραληρήματος και της νευρογνωσιακής έκπτωσης

<b>Μειωμένη Σύνθεση Ach</b>	
<b>1. Ανεπάρκεια χολίνης</b>	Ελαττώνει τα επίπεδα ακετυλχολίνης
<b>2. Ανεπάρκεια Ακέτυλο συνενζύμου A</b>	<b>Υπογλυκαιμία:</b> Μειωμένη διαθεσιμότητα γλυκόζης στον κύκλο του κιτρικού οξέος για το σχηματισμό Ακέτυλο συνενζύμου A  <b>Νιασίνη:</b> Το πρόδρομο μόριο για το NAD <sup>+</sup> και NADP, που τροφοδοτούν τον κύκλο του κιτρικού οξέος, μπορεί να εμφανίσει ανεπάρκεια σε περίπτωση φτωχής διαίτας  <b>Θειαμίνη:</b> Προβλήματα απορρόφησης λόγω φτωχής διαίτας ή αλκοολισμού, μειώνει τη σύνθεση της πυροφωσφορικής θειαμίνης, του NADP και της πεντόζης στον κύκλο του κιτρικού οξέος
<b>3. Δυσλειτουργία Ach turnover</b>	<b>Θειαμίνη:</b> Η συσσώρευση Ach λόγω έλλειψης θειαμίνης παρεμβαίνει στο σύστημα του εγκεφαλικού οξειδωτικού μεταβολισμού, οδηγώντας σε απόπτωση των χολινεργικών νευρώνων
<b>Συναπτικοί Μηχανισμοί</b>	
<b>4. Αναστολή νικοτινικών υποδοχέων Ach</b>	<b>Αναισθητικά</b> Προκαλούν συνεργικό ανταγωνισμό των κεντρικών νικοτινικών υποδοχέων Ach με γνωσιακά ελλείμματα.
<b>5. Αναστολή των μουσκαρινικών/υποδοχέων Ach</b>	<b>Αντιχολινεργικές τοξίνες:</b> Ο συνεργικός ανταγωνισμός των μουσκαρινικών υποδοχέων Ach, ειδικά των M1, μπορεί να προκαλέσει παραισθήσεις, γνωσιακά ελλείμματα.  <b>Αντιχολινεργικά φάρμακα:</b> Competitive ανταγωνισμός των μουσκαρινικών υποδοχέων άμεσα ή μέσω μεταβολιτών. Ο χρόνιος ανταγωνισμός μπορεί να down-regulate τους μουσκαρινικούς υποδοχείς
<b>6. Αναστολή της έκκρισης Ach</b>	<b>Οπιοειδή:</b> Συνδέονται με ρυθμιστικές G πρωτεΐνες, εμποδίζοντας τη διάνοιξη των διαύλων Ca <sup>++</sup> . Ο αποκλεισμός της εισόδου Ca <sup>++</sup> , εμποδίζει την επαναπόλωση των προσυναπτικών τελικών άκρων για την απελευθέρωση Ach  <b>Καναββιδοειδή:</b> Συνδέονται με τους CB1 υποδοχείς που σχετίζονται με ρυθμιστικές G πρωτεΐνες και αναστέλλεται η διάνοιξη των διαύλων Ca <sup>++</sup> .  <b>Αιθανόλη:</b> Η αποπρωτική δράση στους χολινεργικούς νευρώνες καταστρέφει τα προσυναπτικά τελικά άκρα.
<b>7. Μη διαθεσιμότητα Ach</b>	<b>Βαρβιτουρικά:</b> Μειώνουν την ποσότητα Ach που υπάρχει στα προσυναπτικά κυστίδια
<b>Μέσω αυξημένης Ντοπαμινεργικής Δραστηριότητας</b>	
<b>8. Φαρμακολογία</b>	<b>Αλοπεριδόλη:</b> της κατηγορίας των αντοντοπαμινεργικών μειώνουν τα συμπτώματα του παραληρήματος της αντιχολινεργικής αιτιολογίας  <b>Αλοπεριδόλη:</b> Αναστρέφει τη βραχείας δράσης απώλεια λεκτικής μνήμης που προκαλείται από τη σκοπολαμίνη, ένα μουσκαρινικό ανταγωνιστή  <b>Χλωπρωμαζίνη:</b> Ανταγωνιστής των D2 υποδοχέων ντοπαμίνης αναστρέφει το παραλήρημα λόγω αντιχολινεργικών φαρμάκων
<b>9. Νευροανατομία</b>	<b>Φλοιώδης ζώνη V:</b> Ντοπαμινεργικά χολινεργικά μονοπάτια εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό σε αυτήν τη ζώνη. Η μειωμένη χολινεργική λειτουργία, άμεσα και έμμεσα επηρεάζει τη δράση των D2 υποδοχέων
<b>Μέσω αυξημένης Σεροτονινεργικής Δραστηριότητας</b>	
<b>10. Άμεση μείωση της δραστηριότητας της Ach</b>	<b>Συνέργεια:</b> Παρατηρήθηκε μεταξύ σεροτονίνης και Ach κατά τη διάρκεια των διαδικασιών της μάθησης, της μνήμης, της φλοιώδους ηλεκτροεγκεφαλικής ρύθμισης. Η αυξημένη σεροτονίνη σχετίζεται με το διεγερτικό παραλήρημα.  <b>Υποτύποι υποδοχέων:</b> Η σύνδεση στους 5-HT <sub>3,6</sub> υποδοχείς μειώνει την απελευθέρωση Ach, η σύνδεση στους 5-HT <sub>1A</sub> 2A 4 υποδοχείς αυξάνει την απελευθέρωση Ach, για αυτό και η ανεπάρκεια 5-HT προκαλεί ανεπάρκεια Ach
<b>11. Έμμεση μείωση της δραστηριότητας της Ach</b>	<b>Ντοπαμίνη:</b> Ρυθμίζεται από τη σεροτονίνη, στο striatum, στο μεταιχιμακό σύστημα  <b>Φάρμακα:</b> Τα σεροτονινεργικά φάρμακα διεγείρουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης

#### 1.4 Η χρήση των ανταγωνιστών του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>

Η οντασεντρόνη (Zofran) είναι παράγωγος της καρμπαζόλης, ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub> (5-υδροξυτριπταμίνη), που χρησιμοποιήθηκε το 1990 ως αντιεμετικό και χορηγείται στη θεραπεία της ναυτίας και του εμετού που εμφανίζονται μετά από χημειοθεραπεία και μετεγχειρητικά. Άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ίδια κατηγορία: - granisetron, - dolasetron, - tropisetron.

Από κλινικές έρευνες παρατηρήθηκε ότι η οντασεντρόνη είναι πιο αποτελεσματική από την παρακεταμόλη στην αντιμετώπιση του πόνου στις αρθρομυαλγίες και στις χρόνιες παθήσεις που δεν αντιμετωπίζονται με τα συνηθισμένα παυσίπονα. Επίσης η οντασεντρόνη είναι γνωστό φάρμακο στην αντιμετώπιση του κνησμού ως σύμπτωμα της χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας και νεφρικής ανεπάρκειας και τον κνησμό που μπορεί να εμφανιστεί μετά από χορήγηση οπιούχων φαρμάκων.

Ο τρόπος δράσης της οντασεντροστρόνης δεν είναι μέχρι σήμερα απόλυτα κατανοητός. Χαρακτηρίζεται από μια μη ανταγωνιστική καταστολή του υποδοχέα, με την μείωση του εσωτερικού δυναμικού της μεμβράνης του κυττάρου. Η χορήγηση της οντασεντροστρόνης προκαλεί μια γρήγορη εκτράχυνση του πληθυσμού των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub>.

Ερευνητικές χρήσεις της οντασεντροστρόνης που υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο της στις νευρογνωσιακές λειτουργίες.<sup>56, 73</sup>

**Σχιζοφρένεια**- Είναι γνωστό ότι η 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς εμπλέκονται στην παθογένεση της σχιζοφρένειας και της νευρογνωσιακής χειροτέρευσης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η οντασεντρόνη όταν χορηγείται επιπρόσθερα στη θεραπεία σχιζοφρένειας βελτιώνει τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και την δυσκινησία που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα των ψυχωτικών φαινομένων.<sup>73</sup>

Σε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη έρευνα των Akhondzadeh et al, η οντασεντρόνη προστέθηκε στη θεραπεία ασθενών με σταθερή σχιζοφρένεια. Ο σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η χρήση της ως επιπρόσθετου παράγοντα στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και ειδικά της συνοδού νευρογνωσιακής κατάστασης. Η ομάδα της οντασεντροστρόνης είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε αρνητικά συμπτώματα, και σε γενικά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα. Η χορήγηση της οντασεντροστρόνης βελτίωσε

ιδιαίτερα την οπτικοχωρική μνήμη. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της έρευνας του Levkovitz Y, et al σχετικά με την οπτικοχωρική μνήμη. Τα πρόδρομα αυτά αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο στην λειτουργία της μνήμης σε σχιζοφρενείς.<sup>74</sup>

**Νόσος Parkinson-** Οι ψυχώσεις που συνδέονται με τη χρόνια χορήγηση levodopa ή άλλων αντιπαρκινσονικών φαρμάκων είναι μια κοινή συχνά μη αντιμετωπίσιμη επιπλοκή στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Η ψύχωση οφείλεται εν μέρει σε υπερερεθισμό του 5-HT στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στην έρευνα του Zoldan et al αντιμετωπίστηκαν με οντασεντρόνη 16 ασθενείς με νόσο Πάρκινσον και ψύχωση διάρκειας 6 – 60 μήνες.<sup>76</sup> Η οντασεντρόνη χορηγήθηκε σε δοσολογία 12 - 24 mg/ ημέρα για 4 έως 8 εβδομάδες. Στην έρευνα αυτή καταγράφηκε μια σημαντική βελτίωση των παραισθήσεων, των επεισοδίων παρανοϊκής αυταπάτης και της σύγχυσης. Η οντασεντρόνη δεν χειροτέρευσε την νόσο Παρκινσον ή την αποτελεσματικότητα της levodopa. Ήταν καλά ανεκτή χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Η έρευνα αυτή υποδεικνύει ότι το φαρμακολογικό μπλοκάρισμα των κεντρικών 5-HT υποδοχέων είναι σημαντικό για να μειώσουμε τα συμπτώματα ψύχωσης σε ασθενείς με Πάρκινσον χωρίς να προκαλείται κινητική χειροτέρευση ή καταστολή της αντιπαρκινσονικής δράσης του levodopa. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι οι σεροτονεργικοί μηχανισμοί είναι σημαντικοί στη δημιουργία αυτών των ψυχώσεων.

Η οντασεντρόνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ψυχώσεων που εμφανίζονται στα προχωρημένα στάδια της νόσου.

Στην έρευνα του Sirota et al μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα, η ανεκτικότητα, και η ασφάλεια της οντασεντρόνης σε ασθενείς με καθυστερημένη (tardive) δυσκινησία. Μελετήθηκαν 20 ασθενείς με σχιζοφρένεια και καθυστερημένη, από νευροληπτικά, δυσκινησία. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε οντασεντρόνη σε δοσολογία 12 mg/day για 12 εβδομάδες. Η χορήγηση της οντασεντρόνης βελτίωσε σημαντικά την δυσκινησία και τα ψυχωτικά συμπτώματα.<sup>75</sup>

**Έμμονα καταναγκαστικά συμπτώματα:** Το σεροτονινεργικό σύστημα φαίνεται να ενοχοποιείται ότι εμπλέκεται στη διαμόρφωση έμμονων καταναγκαστικών συμπτωμάτων. Σε πειραματικές μελέτες οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων βρέθηκε να δρουν αγχολυτικά σε επιλεγμένα πειραματόζωα. Ιδιαίτερα όταν αυτά εμπλέκουν ένα στοιχείο αξιολόγησης του πόνου. Στην έρευνα του Hewlett et al μελετήθηκε εάν ο

ανταγωνιστής των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτής της πιλοτικής έρευνας έδειξαν ότι η χορήγηση οντασεντρόνης σε χαμηλή δοσολογία έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα σαν μονοθεραπεία σε μερικούς ασθενείς που υποφέρουν από έμμονα καταναγκαστικά συμπτώματα.<sup>77</sup>

**Sleep-apnoea**- Η οντασεντρόνη δρα πάνω στα κέντρα της αναπνοής και επεμβαίνει στη ρύθμιση της αναπνοής. Ο τρόπος δράσης είναι άγνωστος.

**Νόσος Alzheimer**- Η οντασεντρόνη βελτιώνει τη μνήμη και τις νευρογνωσιακές διαταραχές που εμφανίζονται σε αυτή τη πάθηση.

**Αλκοολισμός**- Η οντασεντρόνη προκαλεί μείωση των αναγκών σε οινόπνευμα στους άρρωστους με αλκοολισμό.<sup>69</sup>

Στην έρευνα του Sellers et al μελετήθηκε η επίδραση της οντασεντρόνης στην αντιμετώπιση ατόμων εξαρτημένων από την αλκοόλη. Πρόκειται για τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη στην οποία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα χορήγησης οντασεντρόνης για 6 εβδομάδες, σε 71 όχι βαριά εξαρτώμενους άρρηνες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν σημαντική μείωση του ποτού στο τέλος της θεραπείας.<sup>69</sup>

## 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σημαντικό ρόλο στην γένεση του παραληρήματος και των νευρογνωσιακών διαταραχών φαίνεται να διαδραματίζουν οι διαταραχές στην ισορροπία κύριων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, και κυρίως της ακετυλοχολίνης (υπόθεση μειωμένης χολινεργικής μεταβίβασης), όπως και των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του γ - αμινοβουτυρικού οξέος, του γλουταμικού και των μονοαμινών της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης (πίνακας).<sup>19, 25, 39 – 43</sup>

Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολισμού,<sup>15</sup> και θεωρείται πια πιθανός εκλυτικός παράγοντας της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών. Ως μηχανισμοί δράσης της γενικής αναισθησίας στις νευρογνωσιακές διαταραχές θεωρούνται η επαγωγή του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων, μέσω διαταραχής της εναπόθεσης του β αμυλοειδούς (μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer, και είναι παρούσα και στο φυσιολογικά γηράζοντα εγκέφαλο), όπως επίσης μέσω παρεμβολής στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και επεμβαίνοντας στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων.<sup>16-29</sup>

Η οντανσεντρόνη, ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub> [5-υδροξυτριπταμίνη], έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, της υπνικής άπνοιας και των νόσων Alzheimer και Parkinson.<sup>97,101</sup> Στη νόσο Parkinson, η οντανσεντρόνη φαίνεται να βελτιώνει τις ψυχώσεις, καταστάσεις που εμφανίζονται στα προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ στην περίπτωση της νόσου Alzheimer, βελτιώνει τη μνήμη και της νευρογνωσιακές διαταραχές που εμφανίζονται σ' αυτή την πάθηση.

Ο σκοπός της έρευνας μας είναι να μελετήσουμε την επίδραση της οντανσεντρόνης στη νευρογνωσιακή λειτουργία των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα ισχίου και μηρού με αναισθησία με πτητικά αναισθητικά.

### 3. ΜΕΘΟΔΟΣ

Η έρευνα έγινε σε 110 ασθενείς μετά από έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του Νοσοκομείου και μετά από ενημέρωση των ασθενών και ενυπόγραφη δήλωση συγκατάθεσης του αρρώστου να λάβει μέρος στην έρευνα. Πρόκειται για ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα μηρού ή διατροχαντήριο κάταγμα .

Οι ασθενείς με τη μέθοδο του κλειστού φακέλου χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες, την ομάδα Α και την ομάδα Β. Οι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν μετεγχειρητικά για πέντε ημέρες οντρασεντρόνη 2 ml = 4 mg πρωί και βράδυ. Οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν μετεγχειρητικά για πέντε ημέρες 2 ml NaCl 0,9% δυο φορές την ημέρα. Ο αναισθησιολόγος που χορήγησε την αναισθησία και αξιολόγησε τον ασθενή μετεγχειρητικά δεν γνώριζε τι έλαβε ο ασθενής. Τα φάρμακα ετοιμάζονταν από την προϊσταμένη του θαλάμου, η οποία είχε και τον κατάλογο τυχαιοποίησης των ασθενών και χορηγούνταν από τους νοσηλευτές. .

Κριτήρια εισαγωγής του ασθενή στην έρευνα:

1. Ηλικίας άνω των 40 ετών
2. Ασθενής με κάταγμα ισχίου ή μηρού που πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης υπό γενική αναισθησία.
3. Μητρική γλώσσα η ελληνική, με άνεση στο λόγο και στη γραφή.
4. Απόφοιτος τουλάχιστον της Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης (6 χρόνια σπουδών).
5. Παραμονή στο νοσοκομείο μετά τη χειρουργική επέμβαση για τουλάχιστον 5 ημέρες.
6. Ο ασθενής να είναι διαθέσιμος μέχρι το τέλος της προβλεπόμενης περιόδου παρακολούθησης.

Κριτήρια αποκλεισμού του ασθενή από την έρευνα:

1. Έχει υποβληθεί ξανά στο παρελθόν σε ψυχομετρικές δοκιμασίες.
2. Παρουσιάζει σημαντικού βαθμού ελάττωση της ακουστικής ικανότητας ή της οπτικής οξύτητας, καταστάσεις δηλαδή που δυσχεραίνουν την αξιολόγησή του με τις ψυχομετρικές δοκιμασίες.

3. Έχει ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή χρήση ηρεμιστικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.
4. Έχει ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων ή οινόπνεύματος.
5. Έχει άνοια, νόσο του Parkinson ή Alzheimer.
6. Είναι πολυκαταγματίας.
7. Παρουσιάζει αντένδειξη στη χορήγηση οντανσετρόνης.
8. Παρουσιάζει αιμοδυναμική αστάθεια διεγχειρητικά ή μετά την επέμβαση, κατά τη φάση της ανάνηψης και νοσηλείας.
9. Υποβάλλεται ξανά σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία τις επόμενες 3-5 ημέρες από την επέμβαση.
10. Αρνείται να συμμετάσχει στη μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα ακόλουθα:

1. Στοιχεία ταυτότητας ασθενούς: ονοματεπώνυμο, ημερομηνία γέννησης, διεύθυνση κατοικίας, τηλέφωνο, έτη σπουδών, οικογενειακή κατάσταση,
2. Ηλικία
3. Είδος χειρουργείου,
4. Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
5. Ταξινόμηση-κατά NYHA, κατά ASA <sup>78 - 80</sup>
6. Προηγούμενες επεμβάσεις
7. Έξεις: κάπνισμα, οινόπνευματώδη ποτά,
8. Προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή, βάρος.
9. Προεγχειρητικές παρακλινικές εξετάσεις: αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, γλυκαιμία, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, Η.Κ.Γ., INR.
10. Διεγχειρητική παρακολούθηση: σφύξεις, Α.Π., SaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, θερμοκρασία, μετάγγιση, επιπλοκές.
6. Διάρκεια αναισθησίας: <120 λεπτά, 120-240 λεπτά, >240 λεπτά.
7. Παραμονή στη Μ.Ε.Θ.



8. Η συνολική διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο
9. Η εμφάνιση παραληρήματος κατά την διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο
10. Μετεγχειρητικές παρακλινικές εξετάσεις –αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, γλυκόζης, ουρία, κρεατινίνη, I.N.R.
11. Μετεγχειρητική παρακολούθηση: σφύξεις , Α.Π., θερμοκρασία, επιπλοκές, SaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>.

### **Προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά τεστ <sup>81 - 112</sup>**

Για την καταγραφή νευρογνωσιακών διαταραχών εφαρμόστηκαν οι ακόλουθες δοκιμασίες: <sup>81 - 112</sup>

1. Instrumental Activities of Daily Living Scale
2. Mini-Mental State Examination για την αδρή αξιολόγηση της γνωσιακής κατάστασης
3. Beck Depression Inventory για την ανίχνευση διαταραχών συναισθήματος-κατάθλιψης
4. Confusion Assesment Method για τη διάγνωση του παραληρήματος
5. Αναλογική Κλίμακα Πόνου για την αδρή αξιολόγηση της ένταση πόνου [0-καθόλου πόνος, 10-δυνατός πόνος]
6. Trail Making Test A και B δοκιμασία οπτικοκινητικής ιχνηλάτευσης/ανίχνευσης).
7. Stroop Neuropsychological Screening Test δοκιμασία σύνθεσης προσοχής
8. Controlled Oral Word Association Test δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας
9. Three Word Three Shapes Test δοκιμασία ενεργούς μνήμης.
10. Babcock Story Recall Test δοκιμασία μνήμης του Babcock.

Οι δοκιμασίες 1 – 10 εφαρμόστηκαν σε όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά.

Η δοκιμασία CAM (Confusion Assesment Method) συνέχισε να εφαρμόζεται επίσης την 2<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, και 5<sup>η</sup> μέρα

- Όλες οι δοκιμασίες επαναλήφθηκαν μετά 30 μέρες, όταν οι ασθενείς προσέρχονταν στον Ορθοπαιδικό για τακτικό έλεγχο.

Σε περίπτωση χρήσης οπιοειδών στις τελευταίες 24 ώρες πριν την ψυχομετρική αξιολόγηση, αυτή θα αναβάλλεται.

Παραληρηματικός ασθενής θεωρείται εκείνος, ο οποίος σε μία από τις επισκέψεις είχε θετική δοκιμασία CAM.

Οι ψυχομετρικές δοκιμασίες εφαρμόζονταν στους ασθενείς τις πρωινές ώρες, σε ήσυχο δωμάτιο με την παρουσία μόνο του ασθενή και του εξεταστή, που εκπαιδεύτηκε από το νευροψυχολόγο της μελέτης, στην ορθή διαδικασία των ψυχομετρικών δοκιμασιών και των σχετικών συνεντευξιακών τεχνικών. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να εξετασθεί σε δωμάτιο, θα υποβάλλεται στις ψυχομετρικές δοκιμασίες σε άλλο ήσυχο χώρο στο νοσοκομείο.

Τα στοιχεία 6 με 9 θα καθορίσουν το βαθμό της μετεγχειρητικής έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας.

### **Αναισθησία**

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε προποφόλη σε δοσολογία 2 mg/Kg βάρους σώματος, για τη διασωλήνωση χορηγήθηκε ροκουρόνιο 0,6 mg/Kg, για τη διατήρηση της αναισθησίας σεβοφλουράνιο σε δοσολογία 1 – 2% και ρεμιφεντανύλη σε δοσολογία 0,2 μg/Kg /h. Η διεγχειρητική παρακολούθηση περιλάμβανε τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, του ρυθμού και της ισχαιμίας (ηλεκτροκαρδιογράφημα 5 απαγωγών), της αρτηριακής πίεσης, της θερμοκρασίας, της σφυγμικής οξυμετρίας (SpO<sub>2</sub>), της καπνομετρίας και της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου μείγματος σε O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>). Ο αερισμός των ασθενών έγινε με όγκο 8 – 10 ml/Kg βάρους σώματος εισπνευστικό όγκο, η συχνότητα των αναπνοών 10 – 12/min, η σχέση εισπνοής / εκπνοής 1:2. Στόχος του αερισμού ήταν η διατήρηση καλής οξυγόνωσης (SpO<sub>2</sub> > 97%) και του P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub> σε τιμές 35%. Δεν θα υπάρχουν περιορισμοί στο είδος της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Στόχος της ήταν, σύμφωνα με την αριθμητική αναλογική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου, μια βαθμολογία κάτω από 3.

### 3.1 ΟΙ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

#### 3.1 INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE.

##### Τηλέφωνο

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Καλεί λίγους καλά - γνωστούς αριθμούς 1
- Απαντά στο τηλέφωνο, αλλά δεν καλεί 1
- Δεν το χρησιμοποιεί καθόλου 0

##### Ψώνια

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Μόνος / Μόνη για μικρές αγορές 0
- Πρέπει να συνοδεύεται 0
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

##### Προετοιμασία φαγητού

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Ετοιμάζει γεύματα αν έχει τα υλικά 0
- Ζεσταίνει, σερβίρει φαγητά 0
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

##### Εργασίες στο σπίτι

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Ελαφρές εργασίες (πλύσιμο πιάτων, στρώσιμο κρεβατιού) 1
- Ελαφρές εργασίες, δεν μπορεί να κρατήσει το σπίτι καθαρό 1
- Χρειάζεται βοήθεια σε όλες τις εργασίες του σπιτιού 1
- Δε συμμετέχει σε καμία εργασία στο σπίτι 0

##### Πλύσιμο ρούχων

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Ελαφρές εργασίες (κάλτσες κλπ.) 1
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

##### Μετακίνηση

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη (μέσα μεταφοράς, αμάξι) 1
- Μόνος / Μόνη με ταξί, όχι με μέσα μεταφοράς 1
- Με μέσα μεταφοράς όταν συνοδεύεται 1
- Περιορισμένα με ταξί ή αυτοκίνητο με βοήθεια από άλλον 0
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

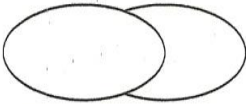
##### Φάρμακα

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη (σωστή δόση, σωστός χρόνος) 1
- Μόνος / Μόνη όταν ετοιμάζονται από άλλον 0
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

##### Διαχείριση Οικονομικών

- Ανεξάρτητος / Ανεξάρτητη 1
- Τα καταφέρνει στα καθημερινά έξοδα, χρειάζεται βοήθεια στην τράπεζα, σε μεγάλες αγορές κλπ. 1
- Αδυνατεί τελείως μόνος του/ μόνη της 0

### MINI MENTAL STATE EXAMINATION

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ (MINI MENTAL STATE EXAMINATION TEST)			
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΡΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ	Ζητούμε από τον άρρωστο να πει/καθορίσει: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρόνο, εποχή, ημερομηνία, μέρα, μήνα</li> <li>• Πόλη, νομό, χώρα, νοσοκομείο, πάτωμα</li> </ul>	5 5	
ΕΓΧΑΡΑΣΗ	Δίνουμε τα ονόματα 3 αντικειμένων και αμέσως ζητούμε από τον άρρωστο να τα επαναλάβει.	3	
ΠΡΟΣΟΧΗ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ	Ζητούμε να κάνει συνεχιζόμενες αφαιρέσεις του 7 από το 100 (σταματούμε στις 5 απαντήσεις). Εναλλακτικά ζητούμε να συλλαβίσει μια λέξη αντίστροφα ("πέτρα").	5	
ΑΝΑΚΛΗΣΗ	Ζητούμε να επαναλάβει τα ονόματα των αντικειμένων που του δώσαμε προηγουμένως.	3	
ΟΜΙΛΙΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να ονομάσει ένα μολύβι και ένα ρολόι που του δείχνουμε.</li> <li>• Να επαναλάβει τις λέξεις "παιδί, κλειδί, κλαδί".</li> <li>• Να διαβάσει και να κάνει το παρακάτω "κλείσε τα μάτια σου".</li> <li>• Να γράψει μια πρόταση.</li> <li>• Να κάνει μια τριπλή παραγγελία: "πάρε ένα χαρτί με το δεξί σου χέρι, διπλώσε το στη μέση και ακούμπησέ το στο πάτωμα".</li> <li>• Να αντιγράψει το παρακάτω σχήμα:</li> </ul> 	2 1 1 1 3 1	
	ΣΥΝΟΛΟ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ	30	

**Βαθμολογία:** 24 - 30 Φυσιολογικό εύρος τιμών / 20 - 23 Μικρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση / 10 - 19 Μέσου βαθμού γνωσιακή έκπτωση / 0 - 10 Σοβαρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση

**BECK DEPRESSION INVENTORY.****Σελίδα 1**

- 
0. Δεν αισθάνομαι λυπημένος.
1. Αισθάνομαι λυπημένος ή μελαγχολικός.
- 2α. Είμαι λυπημένος ή μελαγχολικός συνεχώς και δεν μπορώ να απαλλαγώ από αυτό.
- 2β. Είμαι τόσο μελαγχολικός ή δυστυχισμένος ώστε αυτό μου προκαλεί πόνο.
3. Είμαι τόσο μελαγχολικός ή δυστυχισμένος ώστε δεν μπορώ να το αντέξω.
- 
0. Δεν είμαι ιδιαίτερα απαισιόδοξος ή αποθαρρυσμένος για το μέλλον.
1. Αισθάνομαι χωρίς θάρρος για το μέλλον.
- 2α. Μου φαίνεται ότι δεν έχω τίποτα καλό να περιμένω από το μέλλον.
- 2β. Μου φαίνεται ότι δε θα ξεπεράσω τις δυσκολίες μου.
3. Μου φαίνεται ότι το μέλλον είναι χωρίς ελπίδα και ότι τα πράγματα δεν μπορεί να φτιάξουν.
- 
0. Δεν αισθάνομαι αποτυχημένος.
1. Μου φαίνεται ότι είμαι αποτυχημένος περισσότερο από τους άλλους ανθρώπους.
- 2α. Αισθάνομαι ότι έχω πετύχει στη ζωή μου πολύ λίγα πράγματα άξια λόγου.
- 2β. Καθώς σκέπτομαι τη ζωή μου μέχρι τώρα, το μόνο που βλέπω είναι πολλές αποτυχίες.
3. Αισθάνομαι ότι είμαι τελείως αποτυχημένος σαν άτομο.
- 
0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα δυσαρεστημένος.
- 1α. Αισθάνομαι βαριεστημένος σχεδόν όλη την ώρα.
- 1β. Δεν απολαμβάνω τα πράγματα όπως πρώτα.
2. Δε με ευχαριστεί πια τίποτα.
3. Αισθάνομαι δυσαρεστημένος με το καθετί.
- 
0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα ένοχο τον εαυτό μου.
- 1α. Πολλές φορές αισθάνομαι κακός ή χωρίς αξία.

- 1β. Αισθάνομαι πολύ ένοχος.
  2. Τον τελευταίο καιρό αισθάνομαι κακός ή χωρίς αξία σχεδόν όλη την ώρα.
  3. Αισθάνομαι ότι είμαι πολύ κακός ή ανάξιος.
- 
0. Δεν αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι.
  1. Αισθάνομαι ότι κάτι κακό μπορεί να μου συμβεί.
  2. Αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι ή ότι θα τιμωρηθώ.
  - 3α. Αισθάνομαι ότι μου αξίζει να τιμωρηθώ.
  - 3β. Θέλω να τιμωρηθώ.
- 
0. Δεν αισθάνομαι απογοητευμένος από τον εαυτό μου.
  - 1α. Αισθάνομαι απογοητευμένος από τον εαυτό μου.
  - 1β. Δε μου αρέσει ο εαυτός μου.
  2. Σιχαίνομαι τον εαυτό μου.
  3. Μισώ τον εαυτό μου.
- 
0. Δεν αισθάνομαι ότι είμαι χειρότερος από τους άλλους.
  1. Είμαι αυστηρός με τον εαυτό μου για τις αδυναμίες μου.
  - 2α. Κατηγορώ τον εαυτό μου για τα λάθη μου.
  - 2β. Κατηγορώ τον εαυτό μου για κάθε κακό που συμβαίνει.
- 
0. Δε μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου.
  1. Μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου, αλλά ποτέ δε θα έκανα κάτι τέτοιο.
  - 2α. Μου φαίνεται ότι θα ήταν καλύτερα να πέθαινα.
  - 2β. Μου φαίνεται ότι η οικογένειά μου θα ήταν καλύτερα αν πέθαινα.
  - 2γ. Έχω συγκεκριμένα σχέδια αυτοκτονίας.
  3. Θα αυτοκτονούσα αν μπορούσα.
- 
0. Δεν κλαίω περισσότερο από το συνηθισμένο.

1. Κλαίω περισσότερο από ότι συνήθως.
  2. Κλαίω συνεχώς, δεν μπορώ να το σταματήσω.
  3. Άλλοτε μπορούσα να κλάψω, αλλά τώρα μου είναι αδύνατο να κλάψω αν και το θέλω.
- 
0. Δεν είμαι περισσότερο εκνευρισμένος από ότι συνήθως.
  1. Ενοχλούμαι ή εκνευρίζομαι περισσότερο από ότι συνήθως.
  2. Αισθάνομαι διαρκώς εκνευρισμένος.
  3. Δεν εκνευρίζομαι τώρα για πράγματα που με νευρίαζαν συνήθως.
- 
0. Δεν έχω χάσει το ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους.
  1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για τους άλλους ανθρώπους από ότι παλαιότερα.
  2. Έχω χάσει το περισσότερο ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και τα αισθήματά μου για αυτούς έχουν λιγοστέψει.
  3. Έχω χάσει το περισσότερο ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και δε νοιάζομαι καθόλου για αυτούς.
- 
0. Είμαι το ίδιο αποφασιστικός όπως πάντα.
  1. Τελευταία αναβάλλω το να παίρνω αποφάσεις.
  2. Έχω μεγάλη δυσκολία στο να παίρνω αποφάσεις.
  3. Δεν μπορώ να πάρω καμιά απόφαση.
- 
0. Δε μου φαίνεται ότι η εμφάνισή μου είναι χειρότερη από άλλοτε.
  1. Ανησυχώ μήπως μοιάζω γερασμένος και αντιπαθητικός.
  2. Αισθάνομαι ότι έγινε κάποια αλλαγή επάνω μου, ώστε να φαίνομαι αντιπαθητικός.
  3. Μου φαίνεται ότι είμαι άσχημος και αποκρουστικός.
- 
0. Τα καταφέρνω στη δουλειά μου όπως και πρώτα.
  - 1α. Χρειάζεται να κάνω ιδιαίτερη προσπάθεια για να αρχίσω κάποια δουλειά.
  - 1β. Δεν τα καταφέρνω στη δουλειά μου όπως πρώτα.
  2. Χρειάζεται να πιέσω πολύ τον εαυτό μου για να κάνω κάτι.

3. Μου είναι αδύνατο να εργαστώ.
  0. Κοιμάμαι καλά όσο συνήθως.
  1. Ξυπνώ το πρωί πιο κουρασμένος από άλλοτε.
  2. Ξυπνώ το πρωί 2 - 3 ώρες νωρίτερα από άλλοτε και δυσκολεύομαι να ξανακοιμηθώ.
  3. Ξυπνώ νωρίς κάθε μέρα και δεν μπορώ να κοιμηθώ πάνω από 5 ώρες το 24ωρο.
- 
0. Δεν κουράζομαι ευκολότερα από ότι συνήθως.
  1. Κουράζομαι τώρα ευκολότερα από πρώτα.
  2. Κουράζομαι με το παραμικρό που κάνω.
  3. Κουράζομαι τόσο εύκολα ώστε δεν μπορώ να κάνω τίποτα.
- 
0. Η όρεξή μου είναι χειρότερη από άλλοτε.
  1. Η όρεξή μου δεν είναι τόσο καλή όσο άλλοτε.
  2. Η όρεξή μου είναι πολύ χειρότερη τώρα.
  3. Δεν έχω πια καθόλου όρεξη.
- 
0. Δεν έχω χάσει σχεδόν καθόλου βάρος τον τελευταίο καιρό.
  1. Έχω χάσει περισσότερο από 2 κιλά.
  2. Έχω χάσει περισσότερο από 4 κιλά.
  3. Έχω χάσει περισσότερο από 7 κιλά.
- 
0. Δε με απασχολεί η υγεία μου περισσότερο από άλλοτε.
  1. Με απασχολούν πολύ οι πόνοι ή βαρυστομαχιά ή δυσκοιλιότητα.
  2. Με απασχολεί τόσο πολύ το πώς αισθάνομαι ή το τι αισθάνομαι, ώστε μου είναι αδύνατο να σκεφθώ τίποτα άλλο.
  3. Είμαι εντελώς απορροφημένος με το τι αισθάνομαι.
- 
0. Δεν έχω προσέξει τελευταία καμιά αλλαγή στο ενδιαφέρον μου για το σεξ.



1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για το σεξ.
2. Ενδιαφέρομαι πολύ λιγότερο τώρα για το σεξ.
3. Έχω χάσει τελείως το ενδιαφέρον μου για το σεξ.

<b>Βαθμολογία:</b>	0-9	Φυσιολογικό εύρος τιμών
	10-15	Ελάχιστου βαθμού κατάθλιψη
	16-19	Μικρού - μέσου βαθμού κατάθλιψη
	20-29	Μέσου - σοβαρού βαθμού κατάθλιψη
	30-63	Σοβαρού βαθμού κατάθλιψη

## ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΣΥΓΧΥΣΗΣ (CONFUSION ASSESSMENT METHOD).

---

### 1. Οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία

Υπάρχουν στοιχεία μιας οξείας αλλαγής στη διανοητική κατάσταση από την κατάσταση αναφοράς του ασθενή;

ΚΑΙ

Αυτή η συμπεριφορά τείνει να πηγαίνει και να έρχεται ή να αυξάνεται και να μειώνεται σε σοβαρότητα κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας;

### 2. Αδυναμία συγκέντρωσης

Ο ασθενής έχει δυσκολία στην προσοχή (δηλαδή, αποσπάται εύκολα ή έχει δυσκολία να παρακολουθεί τη συζήτηση);

### 3. Αποδιοργανωμένη σκέψη

Είναι η ομιλία του ασθενή αποδιοργανωμένη ή ασυνάρτητη (άσχετες συνομιλίες, ασαφής ή παράλογη ροή ιδεών, ή απρόβλεπτη αλλαγή από το θέμα σε θέμα);

### 4. Αλλαγή του επιπέδου συνείδησης

Είναι το επίπεδο συνείδησης του ασθενή κανονικό ή ο ασθενής είναι σε κατάσταση εγρήγορης, ληθαργικότητας (νυσταγμένος, ξυπνάει εύκολα), καταπληξίας (ξυπνάει δύσκολα), ή κωματώδη (δεν ξυπνάει);

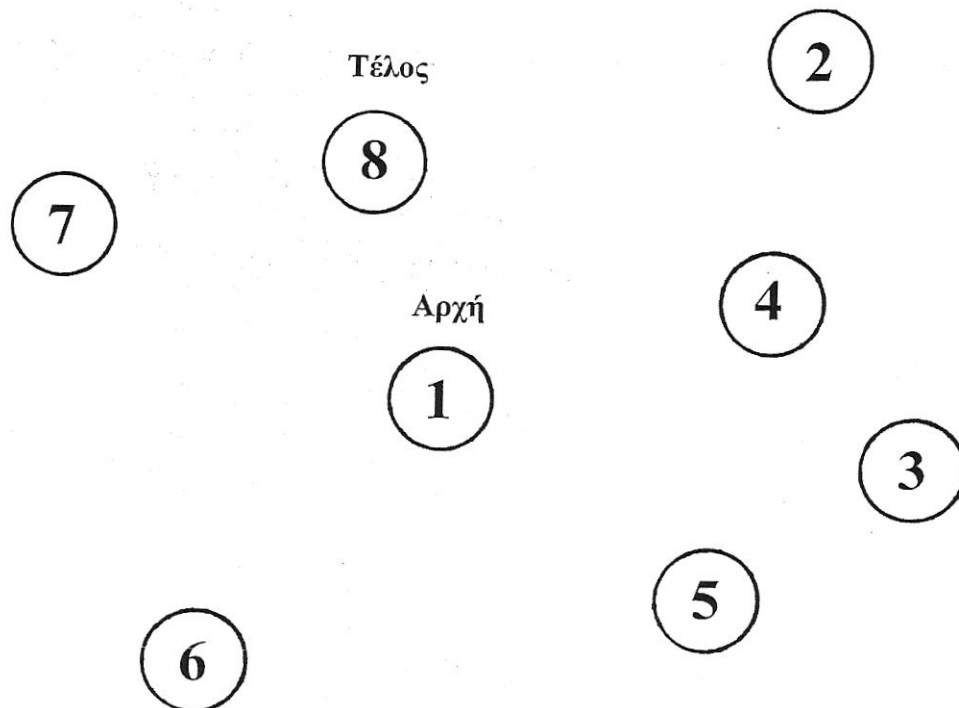
**Βαθμολογία:** Η διάγνωση του παραληρήματος απαιτεί την ύπαρξη των χαρακτηριστικών 1 και 2 συν είτε 3 είτε 4.

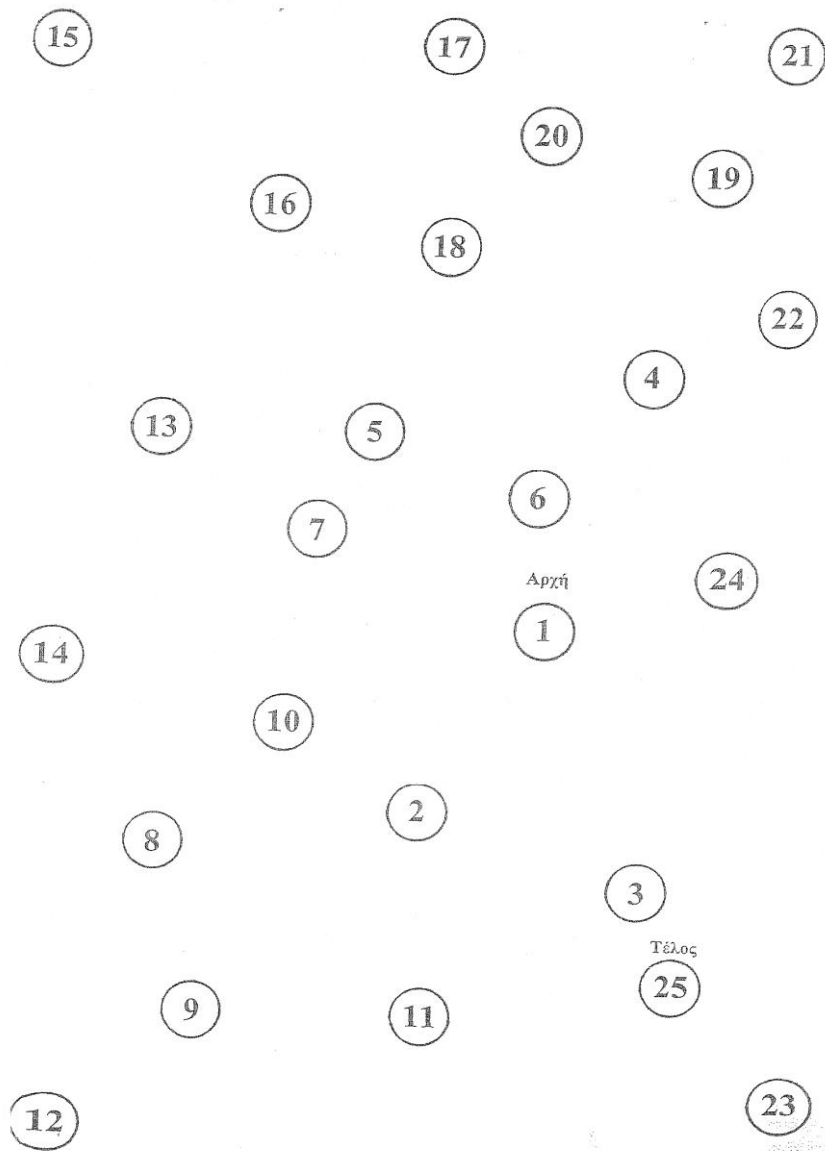
**ΑΝΑΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΠΟΝΟΥ**

Η γραμμή πρέπει να είναι 10 εκατοστά. Ο ασθενής σημειώνει το σημείο που θεωρεί ότι αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου.

**TRAIL MAKING - PART A.**

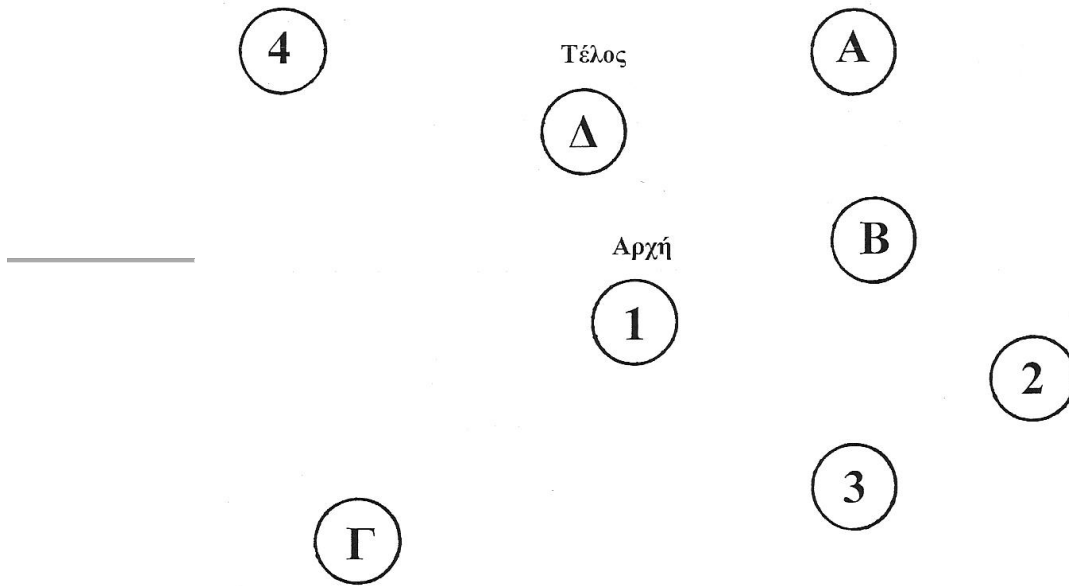
Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτευσης / Ανίχνευσης. Ο ασθενής καλείται να ενώσει με γραμμή τους διαδοχικούς αριθμούς. Χρονομετρείται η προσπάθειά του (δοκιμασία προσοχής, συγκέντρωσης και αντίληψης). Το πρώτο μέρος αποτελεί τη διαδικασία εξοικείωσης του ασθενούς με τη δοκιμασία.

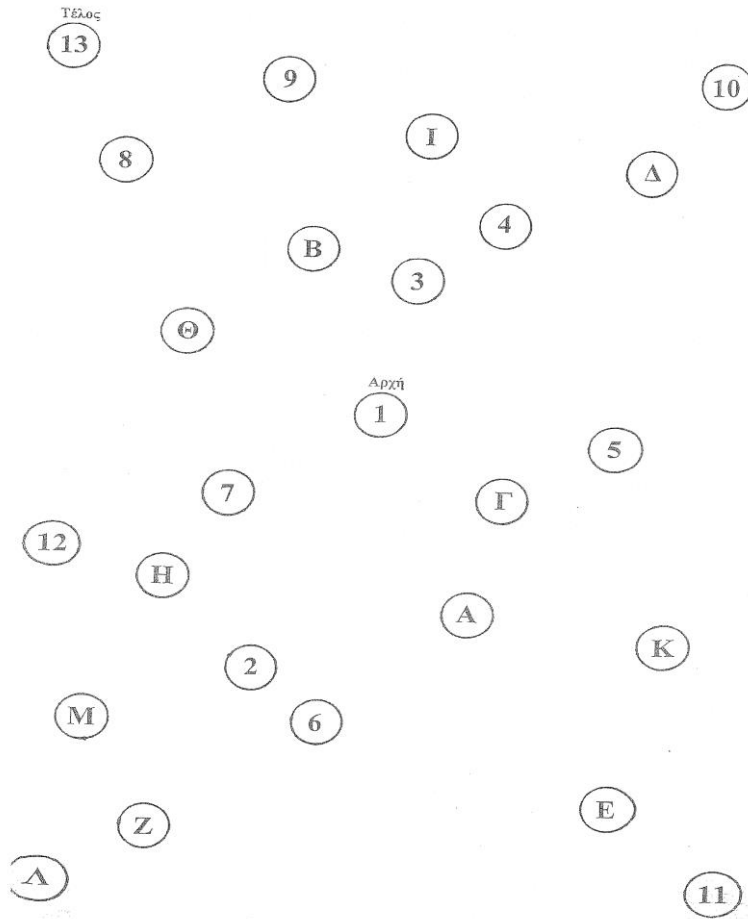




**Έντυπο. Trail Making - Part B.****Σελίδα 1**

(δοκιμασία προσοχής, συγκέντρωσης και αντίληψης).





**STROOP COLOR AND WORD TEST.** Δοκιμασία σύνθετης προσοχής. Ζητείται από τον ασθενή να διαβάσει όσο πιο γρήγορα μπορεί τις στήλες. Χρονομετρείται η προσπάθειά του για εξοικείωση του ασθενούς

### Form C Stimulus Sheet

ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ
ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ
ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ

**STROOP COLOR AND WORD TEST.** Δοκιμασία σύνθετης προσοχής. Ζητείται από τον ασθενή να αναφέρει όσο πιο γρήγορα μπορεί το χρώμα των λέξεων στις στήλες. Χρονομετρείται η προσπάθειά του.

### Form C-W Stimulus Sheet

ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ
ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ	ΚΑΦΕ
ΜΠΛΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΜΠΛΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΟΚΚΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ
ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΠΡΑΣΙΝΟ
ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΑΦΕ	ΚΑΦΕ	ΚΟΚΚΙΝΟ
ΚΑΦΕ	ΠΡΑΣΙΝΟ	ΚΟΚΚΙΝΟ	ΜΠΛΕ



**CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST.**

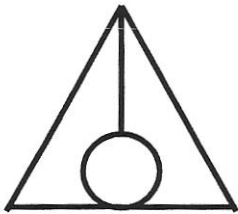
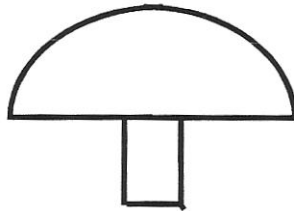
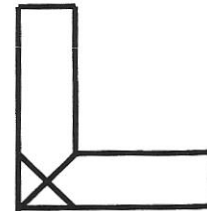
Δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας. Ο ασθενής καλείται στο χρονικό διάστημα του ενός λεπτού να βρει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί που να αρχίζουν από συγκεκριμένο γράμμα. Καταγράφεται το πλήθος των λέξεων.

---

Κ (80)	Μ (57)	Δ(37)
Σύνολο		

**THREE WORDS – THREE SHAPES TEST**

Δοκιμασία ενεργού μνήμης. Ο ασθενής καλείται να αντιγράψει τα τρία σχήματα και τις τρεις λέξεις. Σε δεύτερο χρόνο του ζητείται να τα αναπαράγει ξανά από μνήμης.

**ΤΟΛΜΗ****ΟΡΕΞΗ****ΣΤΑΘΜΟΣ****BABCOCK STORY RECALL TEST.**

Δοκιμασία μνήμης. Στον ασθενή διαβάζεται μια ιστορία. Προσπαθεί να απομνημονεύσει και να αναπαράγει όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες. Σε δεύτερο χρόνο του ζητείται ξανά το ίδιο.

---

Έξι Δεκεμβρίου. Την περασμένη εβδομάδα ένα ποτάμι υπερχείλισε σε μια μικρή πόλη, δέκα χιλιόμετρα μακριά από τη Λάρισα. Πλημμύρισαν οι δρόμοι και τα σπίτια γέμισαν νερά. Δεκατέσσερα άτομα πνίγηκαν και εξακόσια αρρώστησαν από την υγρασία και την παγωνιά. Ένας άνθρωπος έκοψε τα χέρια του προσπαθώντας να σώσει ένα παγιδευμένο παιδί κάτω από μια γέφυρα. Δεκαπέντε μέρες χρειάστηκαν για να αποκατασταθούν οι καταστροφές στην περιοχή.

## Στατιστική

Η μελέτη αποτελείται από την ομάδα Α της οντασεντρόνης και την ομάδα Β (ελέγχου) και από μεταβλητές που αντιστοιχούν σε ιδιότητες των υποκειμένων, όπως φύλο, δημογραφικά στοιχεία και αριθμητικές μεταβλητές που αντιστοιχούν στα διάφορα διαγνωστικά τεστ που θα χρησιμοποιηθούν.

Έγινε έλεγχος για ελλιπή στοιχεία καθώς και έλεγχος των κατανομών για κανονικότητα. Έγινε περιγραφική στατιστική των κατανομών για τις αριθμητικές μεταβλητές και δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων και ποσοστών και υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις

Για περαιτέρω στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ:  $\chi^2$  και Fisher exact test για τις σχέσεις μεταξύ των κατηγορικών δεδομένων και παραμετρικά τεστ όπως το Wilcoxon rank sum και Kruskal-Wallis test για τις σχέσεις μεταξύ των κατηγορικών δεδομένων (π.χ. των διαφόρων ομάδων) και των αριθμητικών μεταβλητών.

#### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 110 ασθενείς,. Αποκλείστηκαν 4 ασθενείς, που δεν συνεργαστήκαν επαρκώς. Για την στατιστική ανάλυση αξιολογήθηκαν 106 ασθενείς ηλικίας  $71,283 \pm 12,855$  έτη, 47 άρρενες και 59 θήλυς. Από το σύνολο των ασθενών 51 ασθενείς ανήκουν στην ομάδα A (έρευνας) και 55 ασθενείς στην ομάδα B (πίνακας).

**Πίνακας 3.** Μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις και εύρος των τιμών για την ηλικία, την κατάταξη των ασθενών στις κατηγορίες κινδύνου ASA και NYHA, τη διάρκεια αναισθησίας, τη διάρκεια νοσηλείας και την αιμοσφαιρίνη προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

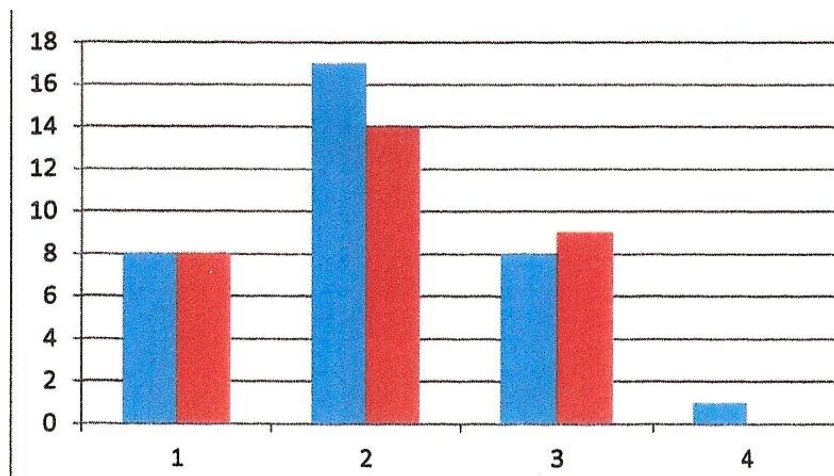
		<b>Ομάδα A</b> <b>N = 51</b>	<b>Ομάδα B</b> <b>N=55</b>	<b>P =</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>x</b>	71,882	70,707	0,6454
	<b>STD</b>	12,502	13,264	
	<b>Range</b>	51	60	
<b>ASA</b>	<b>x</b>	2,039	2,055	0,9794
	<b>STD</b>	0,74228	0,77980	
	<b>Range</b>	2	3	
<b>NYHA</b>	<b>x</b>	2,176	2,073	0,9561
	<b>STD</b>	0,84157	0,66261	
	<b>Range</b>	3	2	
<b>Διάρκεια Αναισθησίας</b> <b>(λεπτά)</b>	<b>x</b>	194,118	182,182	0,9479 1
	<b>STD</b>	94,935	84,824	
	<b>Range</b>	240	240	
<b>Διάρκεια Νοσηλείας</b> <b>(μέρες)</b>	<b>x</b>	7,745	8,127	0,4185 2
	<b>STD</b>	2,456	2,381	
	<b>Range</b>	11	10	
<b>Hb προεγχειρητικά</b>	<b>x</b>	12,887	12,989	0,6008 4
	<b>STD</b>	2,068	1,961	
	<b>Range</b>	7,8	7,7	
<b>Hb μετεγχειρητικά</b>	<b>X</b>	10,633	10,562	0,5254 2
	<b>STD</b>	1,188	1,149	
	<b>Range</b>	7,8	8,2	

Ο πίνακας 4 δείχνει τις συνοδοί νόσους και τις έξεις των ασθενών της ομάδας A και B (μάρτυρες).

**Πίνακας 4:** Συνοδοί νόσοι και έξεις των ασθενών της ομάδας A (έρευνας) και της ομάδας B (μάρτυρες).

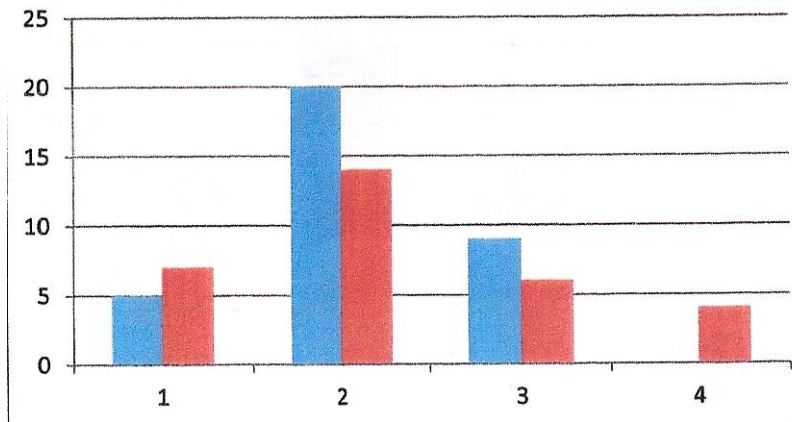
	<b>Ομάδα A (έρευνας)</b> <b>No= 51 (100%)</b>	<b>Ομάδα B</b> <b>(μάρτυρες)</b> <b>No= 55 (100%)</b>
<b>Υπέρταση</b>	39 (76,5)	42 (76,4)
<b>Έμφραγμα</b>	18 (29,1)	14 (27,5)
<b>ΑΕΕ</b>	16 (31,4)	29 (52,73)
<b>ΧΑΠ</b>	25 (49,02)	20 (36,36)
<b>Κάπνισμα</b>	26 (51,0)	22 (40,0)
<b>Αλκοόλ</b>	19 (37,3)	19 (34,5)

Το διάγραμμα που ακολουθεί δείχνει την κατανομή των ασθενών της ομάδας A (στήλη με μπλέ χρώμα) και της ομάδας B στις κατηγορίες κινδύνου κατά ASA



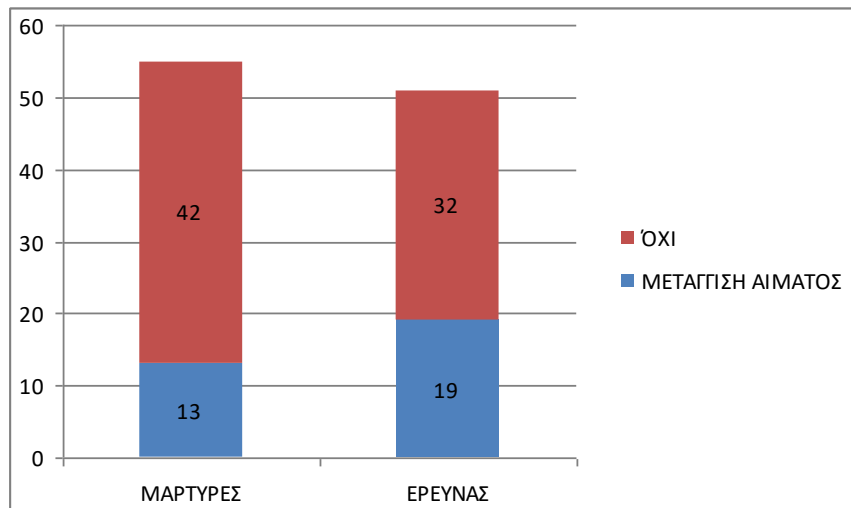
**Διάγραμμα 1:** Κατανομή των ασθενών της ομάδας A (στήλη με μπλέ χρώμα) και της ομάδας B στις κατηγορίες κινδύνου κατά ASA

Το διάγραμμα που ακολουθεί δείχνει την κατανομή των ασθενών της ομάδας A (στήλη με μπλέ χρώμα) και της ομάδας B στις κατηγορίες κινδύνου κατά NYHA.



**Διάγραμμα 2:** Κατανομή των ασθενών της ομάδας A (στήλη με μπλέ χρώμα) και της ομάδας B στις κατηγορίες κινδύνου κατά NYHA

Σε μετάγγιση αίματος υποβλήθηκαν 19 (23,6%) ασθενείς της ομάδας A (έρευνας) και 19 (37,3%) ασθενείς της ομάδας B (διάγραμμα)



**Διάγραμμα3:** Σχηματική παράσταση των ασθενών της ομάδας A (έρευνας) και της ομάδας B (μάρτυρες) που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος

#### 4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών του Instrumental Activities of Daily Living Scale των δύο ομάδων προεγχειρητικά. Σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν μεταξύ των δύο ομάδων στο σημείο μέτρησης 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα ( $p = 0,00018$ ). Οι τιμές της ομάδας Α (έρευνας) ήταν υψηλότερες (βελτίωση), οι τιμές της ομάδας Β (μάρτυρες) ήταν χαμηλότερες.

**Πίνακας 5:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Instrumental Activities of Daily Living Scale των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες).

TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE					
		ΟΜΑΔΑ Α		ΟΜΑΔΑ Β	
	Μέρα	0	30	0	30
	<b>M.O.</b>	5,941	6,275	6,164	4,891
	<b>STD</b>	1,771	1,940	1,642	1,696
	<b>S.E. Mean</b>	0,172	0,188	0,159	0,165
	<b>RANGE</b>	5	5	5	6
99% CI	2,7±	0,458	0,501	0,424	0,438
**		5,484	5,773	5,740	4,453
		6,399	6,776	6,588	5,329

\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

T		
Statistic	-0,66923	3,89643
2T		
Probab.	0,50487	0,00018

Η υποομάδα των ασθενών ηλικίας >70 έτη δεν διέφερε σημαντικά με την υποομάδα ηλικίας < 70 έτη για την ομάδων A ( $p = 0,605$ ) και ομάδα B ( $p = 0,53678$ ) στα σημεία μέτρησης 0 και 30 ( $p = 0,16793$  και  $p = 0,12439$  αντίστοιχα) .

Οι τιμές του Instrumental Activities of Daily Living Scale των ασθενών ηλικίας > 70 ετών ήταν χαμηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας < 70 έτη. Ανεξάρτητα της ηλικίας οι ασθενείς που έλαβαν οντασεντρόνη είχαν την τάση να έχουν υψηλότερες τιμές στο σημείο μέτρησης 30 μέρες, ( $p = 0,089$ ,  $p = 0,04992$ ), οι ασθενείς της ομάδας B χαμηλότερες τιμές (πίνακας).

**Πίνακας 6:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Instrumental Activities of Daily Living Scale των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες σε σχέση με την ηλικία).

TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE /AGE									
ΟΜΑΔΑ Α					ΟΜΑΔΑ Β				
>70		<=70			>70		<=70		
0	30	0	30	0	30	0	30	0	30
4,93	5,28	5,52	5,76	5,34	4,13	5,79	4,72		
2,695	2,925	3,351	3,511	2,599	2,037	3,449	2,908		
0,345	0,374	0,500	0,523	0,333	0,261	0,514	0,434		

2T				
Probab.	0,08982	0,04992	0,72882	0,54539
At 5 %	NO	SIGNIFICANT	NO	NO

Ανεξάρτητα αν είχαν ή δεν είχαν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς της ομάδας A παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών του Instrumental Activities of Daily Living Scale στις 30 μέρες ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$  αντίστοιχα), στους ασθενείς της ομάδας B μείωση των τιμών ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,001$  αντίστοιχα).

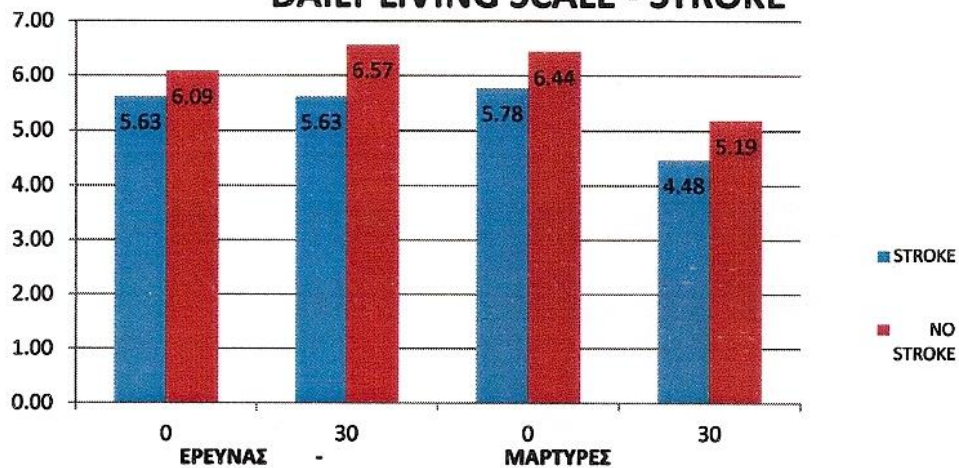


**Πίνακας 7.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Instrumental Activities of Daily Living Scale των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες σε σχέση με ή χωρίς ιστορικό ΑΕΕ

TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE STROKE								
	ΟΜΑΔΑ Α				ΟΜΑΔΑ Β			
	STROKE		NO STROKE		STROKE		NO STROKE	
Μέρα	0	30	0	30	0	30	0	30
Mean	5,63	5,63	6,09	6,57	5,78	4,48	6,44	5,19
Std	2,966	3,096	3,34	3,556	1,650	1,56	1,60	1,749
S.E. Mean	0,475	0,496	0,41	0,569	0,264	0,25	0,19	0,280

2T  
 Probab.      0,00000      0,00054                      0,00000                      0,00140

**TEST 1 - INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF  
DAILY LIVING SCALE - STROKE**



**Διάγραμμα 4:** Κατανομή των τιμών σε Ιστογράμματα του Instrumental Activities of Daily Living Scale των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες σε σχέση με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου).

## 4.2 TEST 2 - MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές του Mini Mental State Examination των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες μετεγχειρητικά).

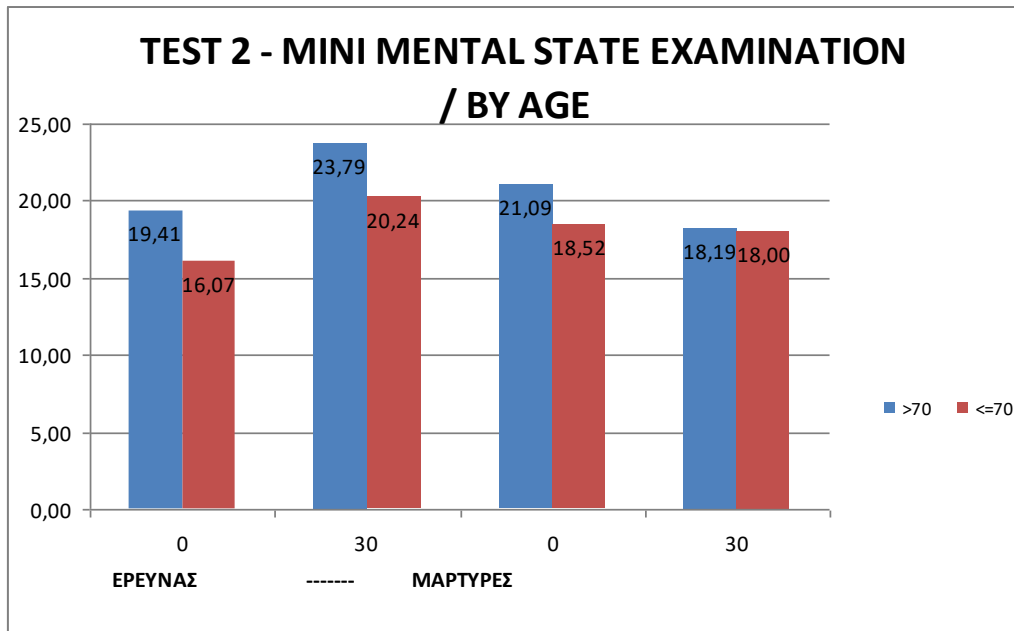
Μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων προεγχειρητικά δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο σημείο μέτρησης 0 ( $p = 0,02763$  at 1%). Σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν μεταξύ των δύο ομάδων στο σημείο μέτρησης 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα ( $p = 0,0000$ ). Οι τιμές της ομάδας A (έρευνας) ήταν υψηλότερες (βελτίωση), οι τιμές της ομάδας B (μάρτυρες) ήταν χαμηλότερες.

**Πίνακας 8:** Μέσες τιμές του Mini Mental State Examination των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες μετεγχειρητικά).

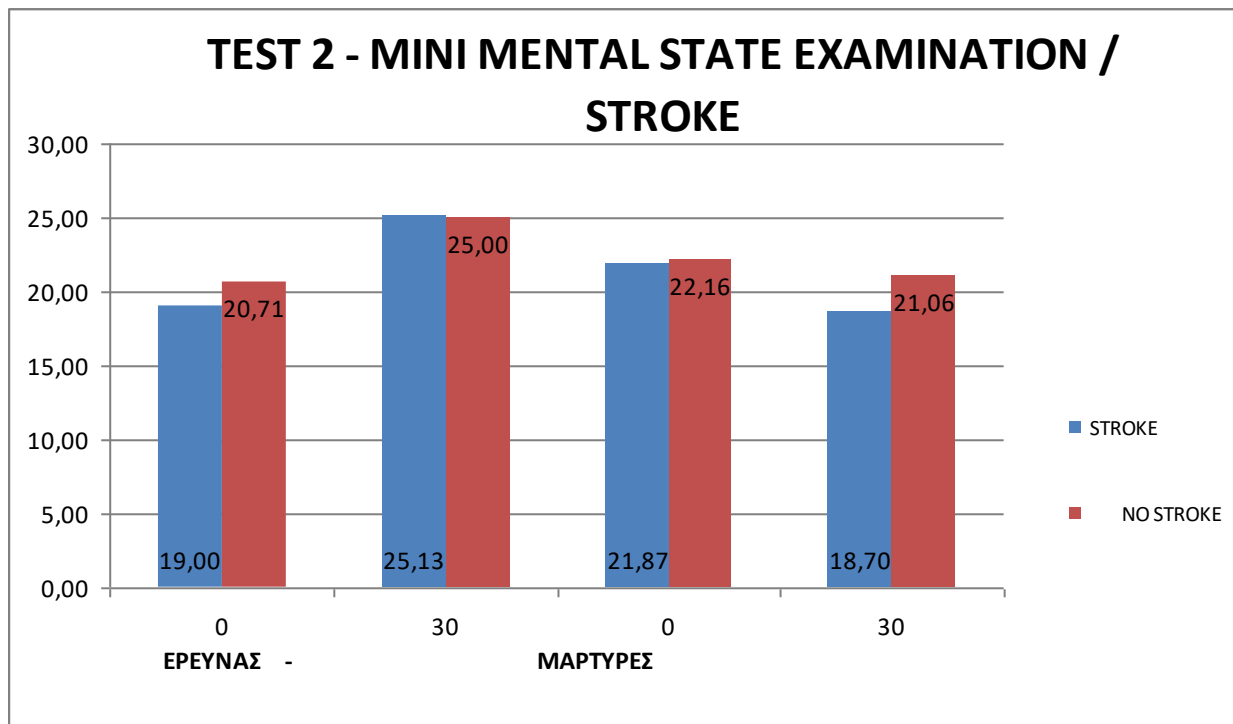
		MINI MENTAL STATE EXAMINATION				
		ΟΜΑΔΑ A			ΟΜΑΔΑ B	
	Μέρα	0*	30**		0*	30**
	<b>M.O.</b>	20,580	25,039		22,036	20,073
	<b>STD</b>	3,387	3,231		3,277	4,194
	<b>S.E. Mean</b>	0,329	0,314		0,318	0,407
	<b>RANGE</b>	14	11		14	21
99% C I	<b>2,66</b>	±	0,875	0,835	0,847	1,083
**			19,705	24,204	21,190	18,989
			21,455	25,874	22,883	21,156

\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών ηλικίας > 70 έτη και < 70 έτη στις τιμές του MMSE για τους ασθενείς της ομάδας A στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες ( $p = 0,067$ ,  $p = 0,079$  αντίστοιχα) και της ομάδας B ( $p = 0,57$ ,  $p = 0,029$  αντίστοιχα (διάγραμμα)). Ανεξάρτητα της ηλικίας οι ασθενείς της ομάδας A βελτίωσαν τις τιμές του MMSE.



**Διάγραμμα 5:** Γραφική παράσταση των τιμών του Mini Mental State Examination Test σε ασθενείς ηλικίας > ή < 70 ετών της Ομάδας A και B



**Διάγραμμα:** Γραφική παράσταση των τιμών του Mini Mental State Examination Test σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ν της Ομάδας A και B

2T  
 Probab. 0,15237 0,28622

0,76125 0,03452

### 4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ BACK DEPRESSION INVENTORY TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει της μέσες τιμές του Back Depression Inventory Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 ( $p = 0,0248$ ) και στις 30 μέρες μετεγχειρητικά ( $p = 0,000$ ).

**Πίνακας 9:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Depression Inventory Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες).

TEST 3 - BACK DEPRESSION INVENTORY							
		ΟΜΑΔΑ Α			ΟΜΑΔΑ Β		
Patient	Μέρα		0	30		0	30
106	<b>M.O.</b>	51	17,588	11,176	55	14,945	17,491
	<b>STD</b>		4,738	4,790		5,090	5,571
	<b>S.E. Mean</b>		0,460	0,465		0,494	0,541
	<b>RANGE</b>		20	17		21	28
99% CI	<b>2,66</b>	+/-	1,224	1,238		1,315	1,439
**			16,364	9,939		13,630	16,052
			18,812	12,414		16,260	18,930

\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

**2T**  
**Probab.**                    **0,02483**   **0,00000**

Οι ασθενείς ηλικίας >70 έτη παρουσίασαν υψηλότερες τιμές του Back Depression Inventory Test σε σχέση με εκείνες των ασθενών ηλικίας < 70 έτη, τόσο στην ομάδα A, όσο και στην ομάδα B. Ανεξάρτητα της ηλικίας οι τιμές του BDI μειώνονται (βελτιώνονται) στις 30 μέρες στους ασθενείς της ομάδας A ( $p = 0,003$ ) ( $p = 0,002$  αντίστοιχα) (πίνακας – διάγραμμα).

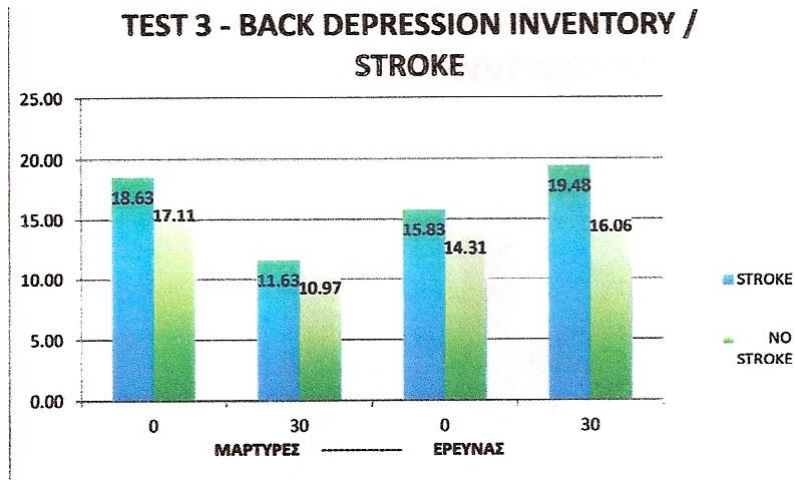
**Πίνακας 10:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Depression Inventory Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες, σε σχέση με την ηλικία

<b>TEST 3 - BACK DEPRESSION INVENTORY</b>									
<b>ΟΜΑΔΑ Α</b>					<b>ΟΜΑΔΑ Β</b>				
<b>&gt;70</b>			<b>&lt;=70</b>		<b>&gt;70</b>			<b>&lt;=70</b>	
<b>0</b>	<b>30</b>		<b>0</b>	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>30</b>		<b>0</b>	<b>30</b>
19,14	12,59		11,79	7,07	16,13	19,00		10,55	12,21
10,155	7,215		7,383	4,681	7,968	9,115		6,663	7,935
1,300	0,924		1,101	0,698	1,020	1,167		0,993	1,183

**2T**  
**Probab. 0,00330 0,00242**

**0,50422 0,45753**

Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου της ομάδας A και B είχαν υψηλότερες τιμές του Back Depression Inventory Test από τους ασθενείς χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ( $p=0,000$ ). Οι ασθενείς της ομάδας A (οντασεντρόνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των τιμών στις 30 μέρες, οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού χειροτέρευση. .



**Διάγραμμα 6:** Κατανομή των τιμών του Back Depression Inventory Test των ασθενών με ιστορικό και χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
 Probab. 0,00001 0,47067

0,28813 0,02183

#### 4.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΠΟΝΟΥ

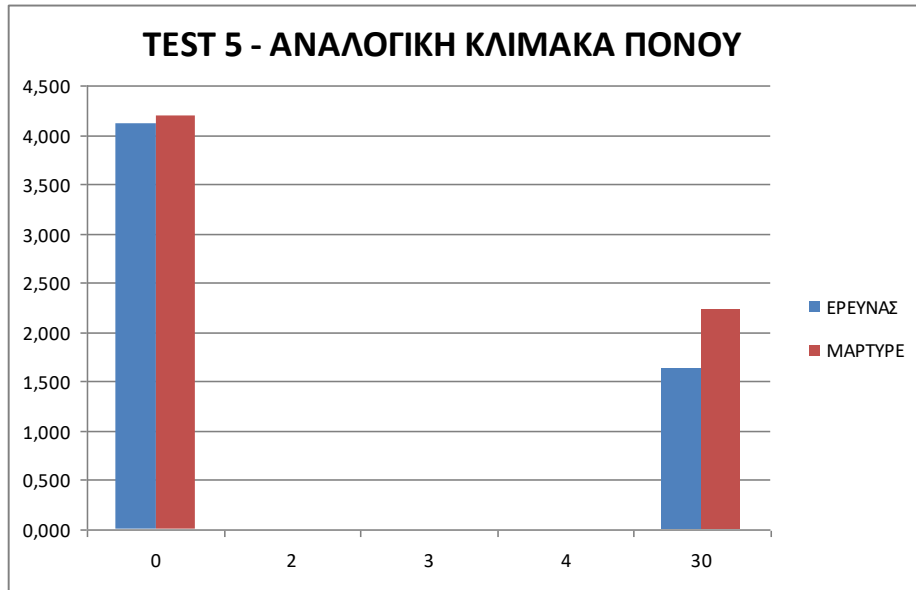
Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου για τους ασθενείς της ομάδας Α και Β. Στο σημείο μέτρησης 0 δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας Α και Β. Στις 30 μέρες, οι τιμές της Αναλογικής κλίμακας πόνου είναι χαμηλότερες στους ασθενείς της ομάδας Α. ( $p=0,000$ ) Οι ασθενείς ηλικίας  $>70$  ετών είχαν υψηλότερες τιμές στην VAS, από τους ασθενείς ηλικίας  $<70$  ετών.

**Πίνακας 11:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου των ασθενών της ομάδας Α και Β. στα σημεία μέτρησης 0 (προεγχειρητικά και στις 30 μέρες, σε σχέση με την ηλικία

ΑΝΑΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΠΟΝΟΥ							
		ΟΜΑΔΑ Α			ΟΜΑΔΑ Β		
106	Μέρες	0		30	0		30
	<b>M.O.</b>	4,118		1,636	4,200		2,236
	<b>STD</b>	0,952		0,487	0,911		0,693
	<b>S.E. Mean</b>	0,092		0,047	0,088		0,067
	<b>RANGE</b>	3		1	4		3
<b>CI 99%</b>	<b>2,66±</b>	0,246		0,126	0,235		0,179
**		3,872		1,511	3,965		2,057
		4,364		1,762	4,435		2,415

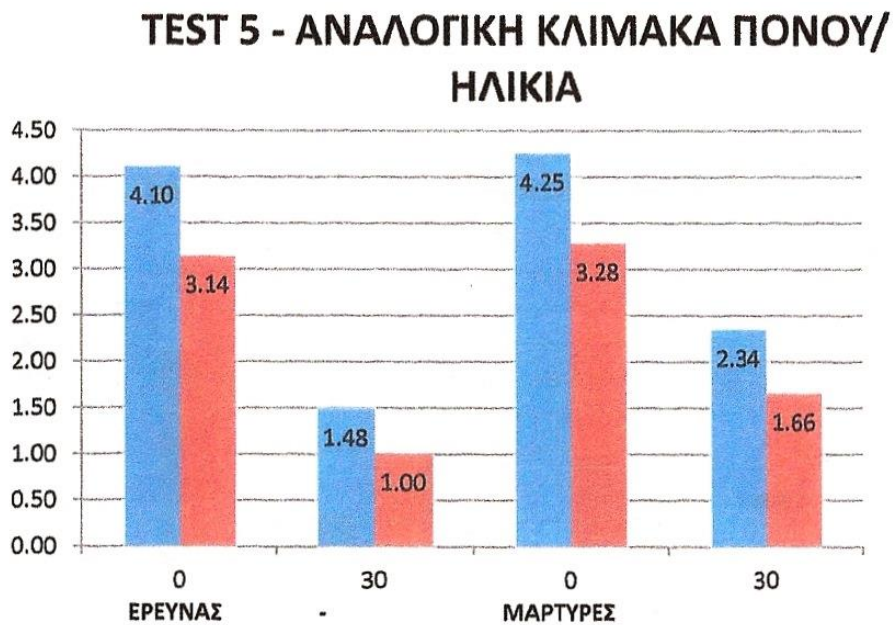
\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

T Statistic	-0,45440	-7,13075
2T Probab.	0,65050	0,00000



**Διάγραμμα 7:** Γραφική παράσταση των τιμών της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
 Probab. 0,65050 0,00000

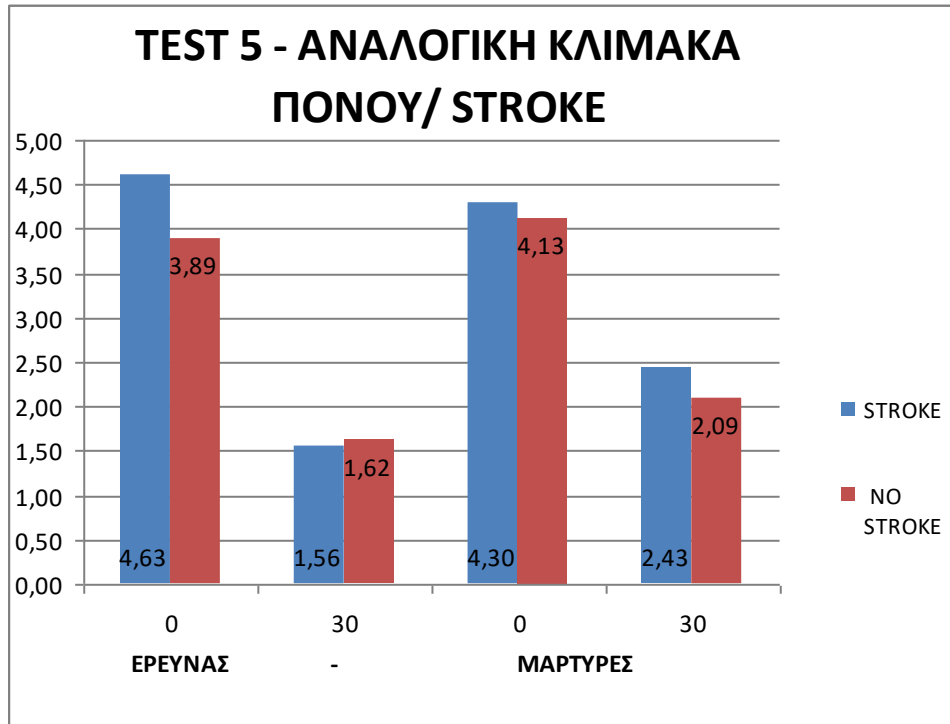


**Διάγραμμα 8:** Γραφική παράσταση των τιμών της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου των ασθενών ηλικία > ή < 70 της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
 Probab. 0,03206 0,02146

2T  
 Probab. 0,99799 0,72043





**Διάγραμμα 9:** Γραφική παράσταση των τιμών της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου των ασθενών με ή χωρίς ιστορικό ΑΕΕ της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
Probab. 0,77306 0,73162

2T  
Probab. 0,49184 0,07858

#### 4.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ TRAIL MAKING TEST

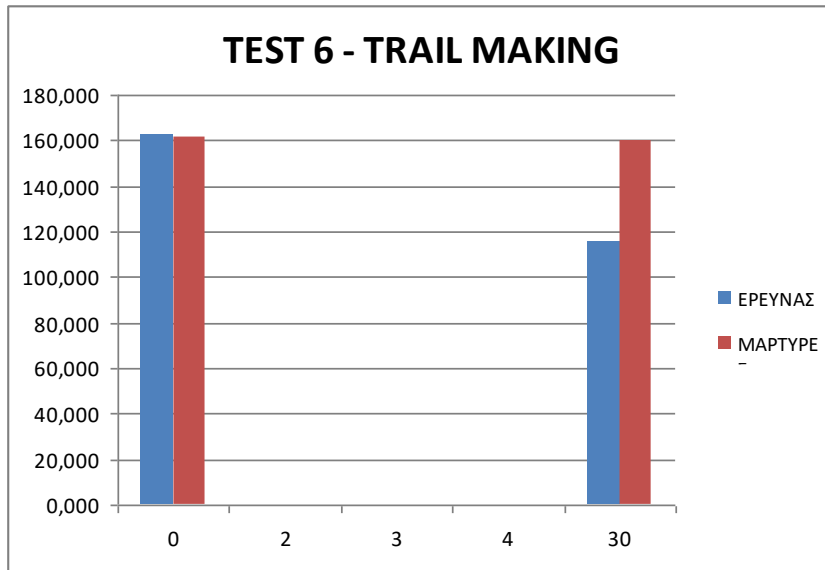
Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του Trail Making Test για τους ασθενείς της ομάδας A και B. Στο σημείο μέτρησης 0 δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B. Στις 30 μέρες, οι τιμές του Trail Making Test είναι χαμηλότερες στους ασθενείς της ομάδας A ( $p = 0,00001$ ).

**Πίνακας 12:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας A και B. στα σημεία μέτρησης 0 και στις 30 μέρες.

<b>TEST 6 - TRAIL MAKING</b>						
		<b>Ομάδα A</b>			<b>Ομάδα B</b>	
	<b>Μέρα</b>	<b>0</b>	<b>30</b>		<b>0</b>	<b>30</b>
106	<b>M.O.</b>	162,275	115,765	55	161,618	160,127
	<b>STD</b>	54,802	42,847		53,282	56,837
	<b>S.E. Mean</b>	5,323	4,162		5,175	5,521
	<b>RANGE</b>	235	179		207	197
99% CI	<b>2,66±</b>	14,159	11,070		13,766	14,685
**		148,116	104,695		147,852	145,443
		176,433	126,835		175,384	174,812

\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

T		
Statistic	0,06244	-4,55790
2T		
Probab.	0,95034	0,00001



**Διάγραμμα 10:** Γραφική παράσταση των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

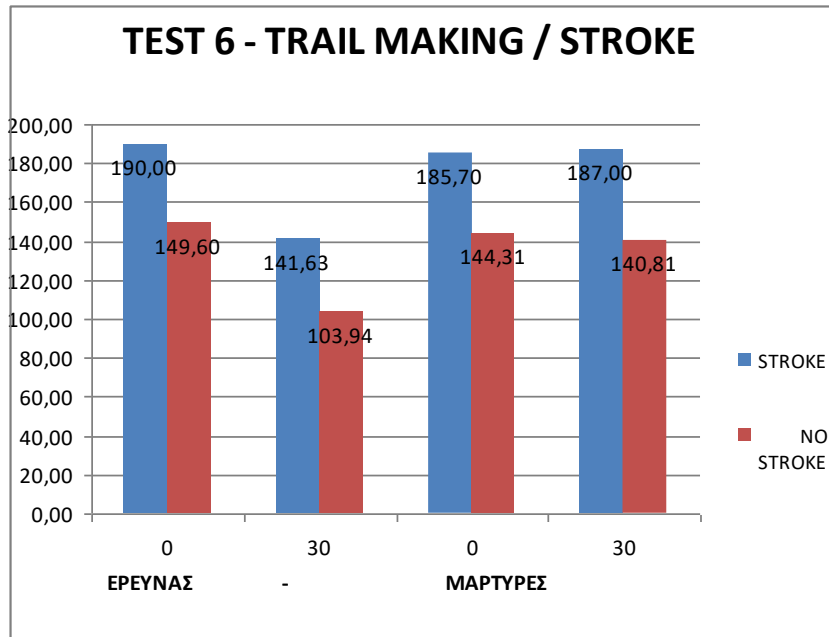
Οι ασθενείς με ιστορικό παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή ηλικίας > 70 ετών είχαν υψηλότερες τιμές του Trail Making Test σε σύγκριση με εκείνες των ασθενών χωρίς ΑΕΕ ή ηλικία < 70 ετών. Ανεξάρτητα του ιστορικού ΑΕΕ ή όχι και της ηλικίας οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίασαν στις 30 μέρες σημαντικά χαμηλότερες τιμές.

**Πίνακας 13:** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες, σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

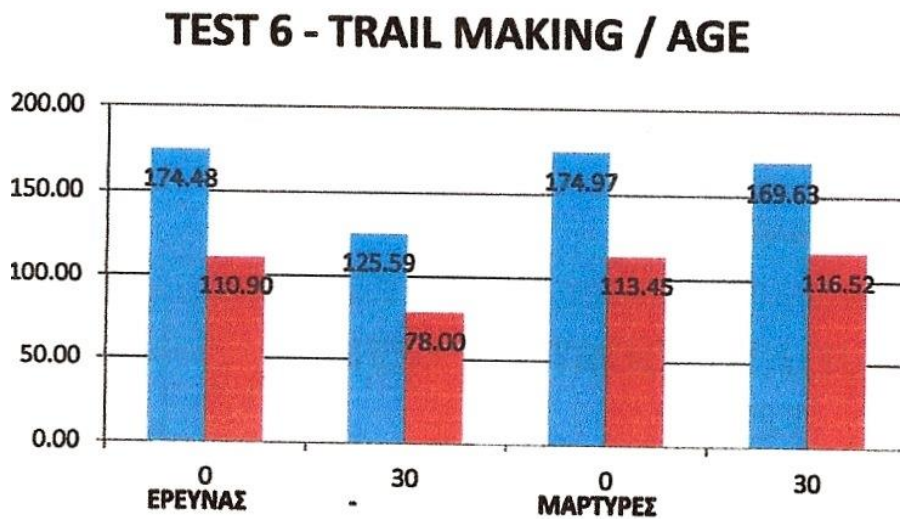
TEST 6. TRIAL MAKING									
	Ομάδα A					Ομάδα B.			
	ΑΕΕ, N= 16		NO ΑΕΕ, N = 35			ΑΕΕ, N = 23		NO ΑΕΕ, N = 32	
	0	30	0	30		0	30	0	30
<b>M.O.</b>	190,00	141,63	149,60	103,94		185,70	187,00	144,31	140,81
<b>STD</b>	103,397	77,105	81,718	57,755		50,816	48,146	48,719	55,330
<b>S.E. Mean</b>	16,557	12,347	9,983	9,248		8,137	7,709	5,952	8,860

2T  
Probab. 0,99176 0,78996

2T  
Probab. 0,00398 0,00179



**Διάγραμμα 11:** Γραφική παράσταση των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες, σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.



**Διάγραμμα 12:** Γραφική παράσταση των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες, σε σχέση με την ηλικία. (με μπλέ τιμές των ασθενών ηλικίας >70, με κόκκινο <70 ετών) .

2T  
 Probab. 0,00636 0,00557

2T  
 Probab. 0,48173 0,64438

#### 4.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ STROOP COLOR AND WORD TEST

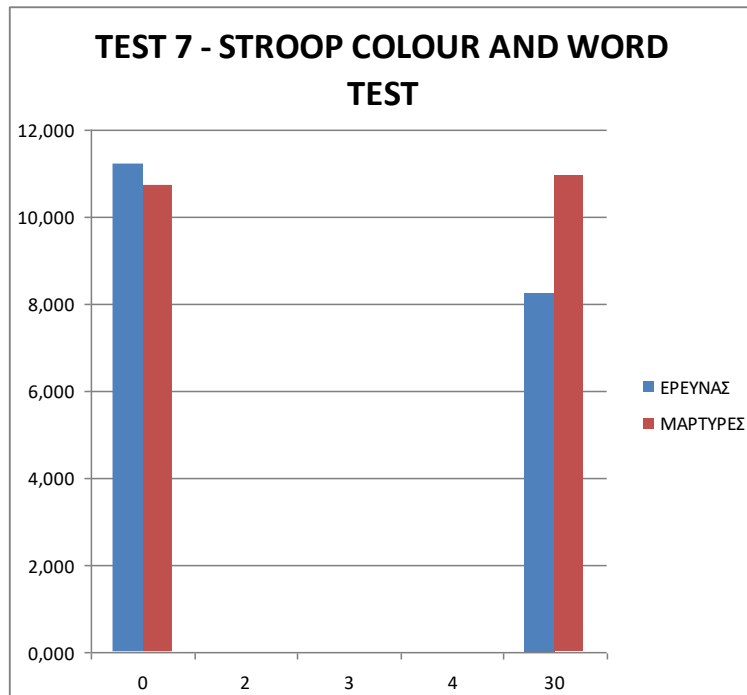
Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του Stroop Color and Word Test της ομάδας A και B. Στο σημείο μέτρησης 0 δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B. Στις 30 μέρες, οι τιμές του Trail Making Test είναι χαμηλότερες στους ασθενείς της ομάδας A ( $p = 0,0000$ )

**Πίνακας 14.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Trail Making Test των ασθενών της ομάδας A και B. στα σημεία μέτρησης 0 και στις 30 μέρες

TEST 7 - STROOP COLOUR AND WORD TEST						
		ΟΜΑΔΑ A			ΟΜΑΔΑ B	
M/E		0	30		0	30
	<b>M.O.</b>	11,216	8,235		10,745	10,945
	<b>STD</b>	3,042	2,122		2,591	3,472
	<b>S.E. Mean</b>	0,295	0,206		0,252	0,337
	<b>RANGE</b>	16	12		16	15
99% CI	<b>2,66±</b>	0,786	0,548		0,669	0,897
**		10,430	7,687		10,076	10,049
		12,002	8,784		11,415	11,842

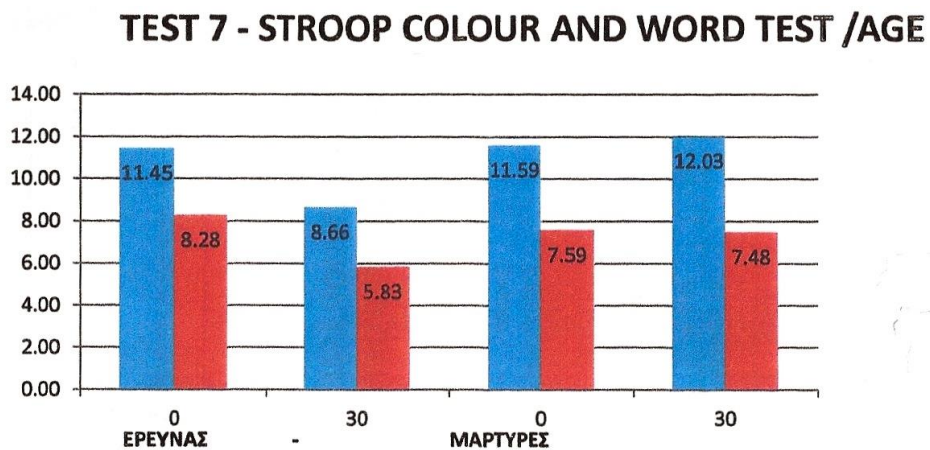
\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

T		-
Statistic	0,85362	4,88781
2T		
Probab.	0,39538	0,00000



**Διάγραμμα 13:** Γραφική παράσταση των τιμών του Stroop Color and Word Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

Οι ασθενείς ηλικίας > 70 ετών είχαν υψηλότερες τιμές του Stroop Color and Word Test έναντι των ασθενών ηλικίας < 70 ετών στην ομάδα A. Οι ασθενείς ηλικίας > 70 ετών της ομάδας A είχαν σημαντικά μικρότερες τιμές (βελτίωση) του Stroop Color and Word Test στις 30 μέρες.



**Διάγραμμα 14:** Γραφική παράσταση των τιμών του Stroop Color and Word Test ασθενών ηλικίας > 70 ετών (με μπέ χρώμα) ή <70 ετών της ομάδας A (οντασεντρόνη) και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
 Probab. 0,04594 0,44582 0,85586 0,28772

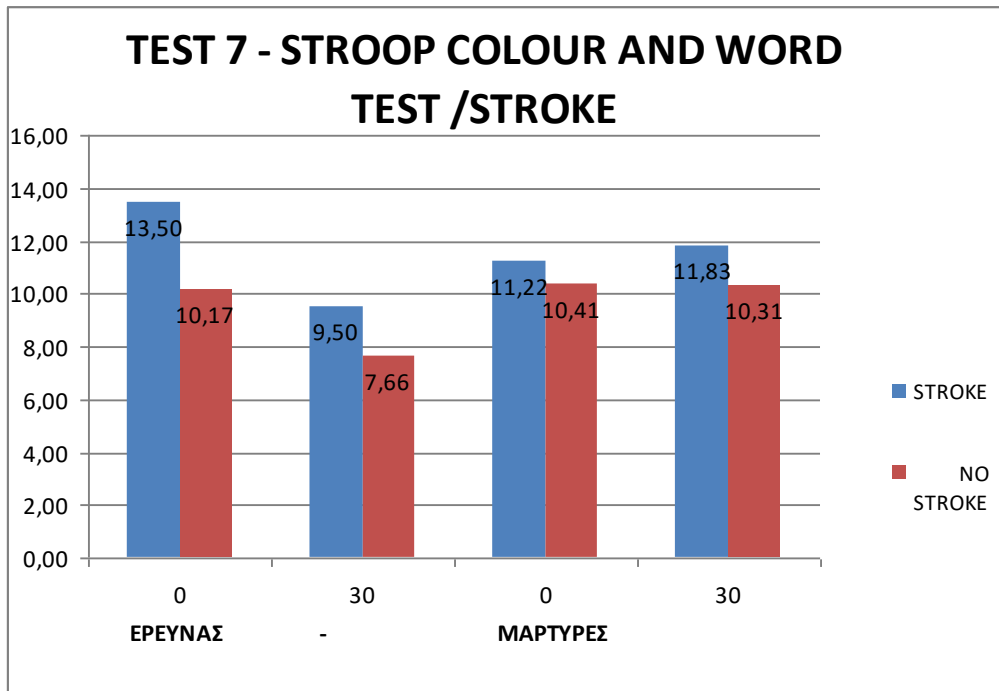
Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν την τάση να έχουν υψηλότερες τιμές του Stroop Color and Word Test έναντι των ασθενών χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού. (πίνακας, διάγραμμα)

**Πίνακας 15.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση και μέση τιμή του τυπικού λάθους του Stroop Color and Word Test των ασθενών της ομάδας Α και Β, στα σημεία μέτρησης 0 και στις 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

**TEST 7 - STROOP COLOUR AND WORD TEST /STROKE**

	ΟΜΑΔΑ Α (ΕΡΕΥΝΑΣ)				ΟΜΑΔΑ Β (ΜΑΡΤΥΡΕΣ)			
	ΑΕΕ N = 16		NO ΑΕΕ N = 35		ΑΕΕ N = 23		NO ΑΕΕ N = 32	
	0	30	0	30	0	30	0	30
<b>M.O.</b>	13,50	9,50	10,17	7,66	11,22	11,83	10,41	10,31
<b>STD</b>	7,122	5,041	5,312	3,996	1,833	3,651	3,004	3,247
<b>S.E. Mean</b>	1,140	0,807	0,649	0,640	0,294	0,585	0,367	0,520

T				
Statistic	1,25338	-1,57985	24,47951	12,95547
2T				
Probab.	0,86439	0,91375	0,22063	0,11958



**Διάγραμμα 15:** Γραφική παράσταση των τιμών του Stroop Color and Word Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

2T  
 Probab. 0,86439 0,91375

0,22063 0,11958



#### 4.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST

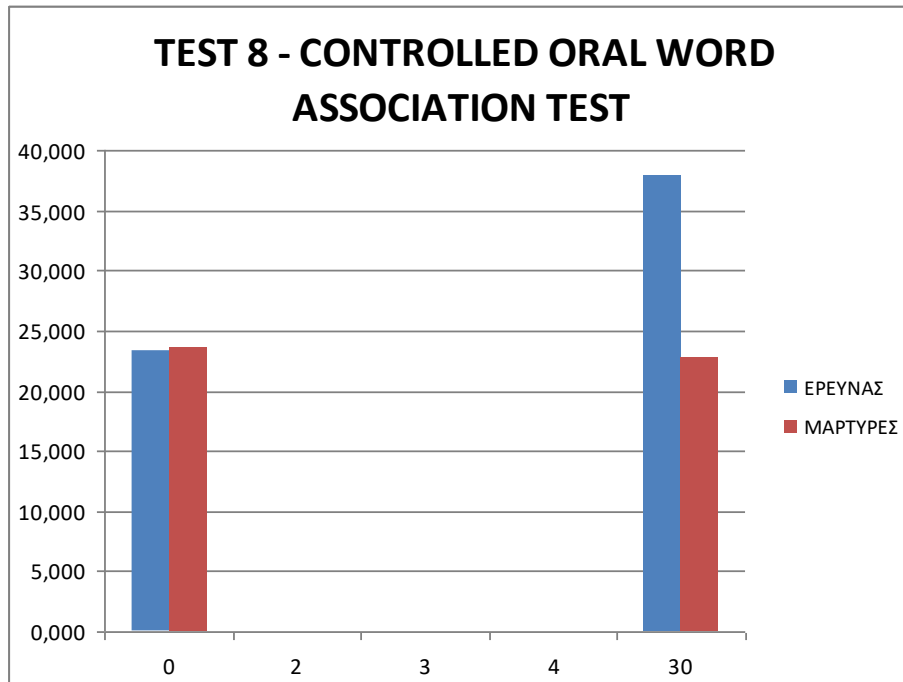
Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του Controlled Oral Word Association Test της ομάδας A και B. Στο σημείο μέτρησης 0 δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B. Στις 30 μέρες, οι τιμές του Trail Making Test είναι αυξημένες στους ασθενείς της ομάδας A

**Πίνακας 16.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Controlled Oral Word Association Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

<b>TEST 8 - CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST</b>							
			<b>ΟΜΑΔΑ A</b>			<b>ΟΜΑΔΑ B</b>	
	<b>Μέρες</b>		<b>0</b>	<b>30</b>		<b>0</b>	<b>30</b>
<b>106</b>	<b>M.O.</b>	51	23,314	37,941	55	23,673	22,764
	<b>STD</b>		13,889	17,857		8,894	8,895
	<b>S.E. Mean</b>		1,349	1,734		0,864	0,864
	<b>RANGE</b>		65	81		41	42
99% CI	<b>2,66</b>	±	3,588	4,613		2,298	2,298
**			19,725	33,328		21,375	20,466
			26,902	42,555		25,971	25,062

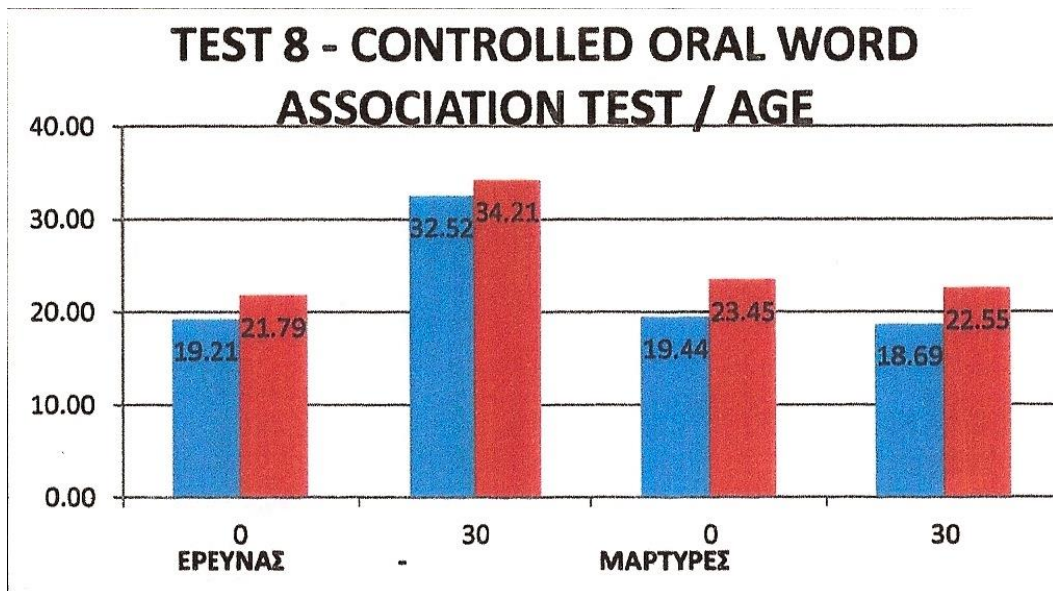
\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

2T  
 Probab. P 0,87768 0,00000



**Διάγραμμα 16:** Γραφική παράσταση των τιμών του Controlled Oral Word Association Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

Οι ασθενείς ηλικίας > 70 ετών είχαν την τάση να έχουν χαμηλότερες τιμές του Controlled Oral Word Association Test .



**Διάγραμμα 17:** Γραφική παράσταση των τιμών του Controlled Oral Word Association Test των ασθενών ηλικίας > 70 ετών (με μπλέ χρώμα) και ηλικίας < 70 ετών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

2T  
 Probab. 0,69870 0,47737

0,09023 0,09133

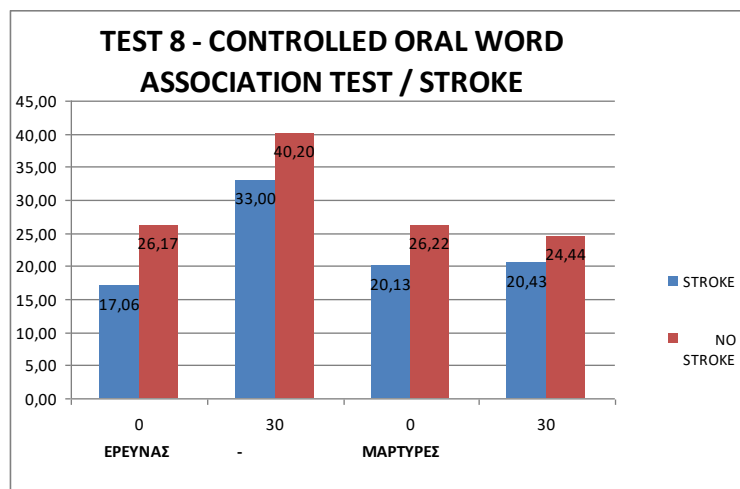
Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου της ομάδας Α (οντασεντρόνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των τιμών του Controlled Oral Word Association στις 30 μέρες.

**Πίνακας 17.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση και μέση τιμή του τυπικού λάθους του Controlled Oral Word Association Test των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

TEST 8 - CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST / STROKE									
	ΟΜΑΔΑ Α				ΟΜΑΔΑ Β				
	ΑΕΕ N = 16		NO AEE N = 35		ΑΕΕ N = 23		NO AEE N = 32		
	0	30	0	30	0	30	0	30	
<b>M.O.</b>	17,06	33,00	26,17	40,20	20,13	20,43	26,22	24,44	
<b>STD</b>	9,403	19,081	17,215	24,160	7,473	9,317	10,031	9,069	
<b>S.E. Mean</b>	1,506	3,055	2,103	3,869	1,197	1,492	1,226	1,452	

2T  
 Probab. 0,01130 0,08226  
 At 5 % SIGNIFICANT NO

0,01272 0,11877  
 SIGNIFICANT NO



**Διάγραμμα 18:** Γραφική παράσταση των τιμών του Controlled Oral Word Association Test των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

#### 4.8 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ THREE WORDS – THREE SHAPES TEST

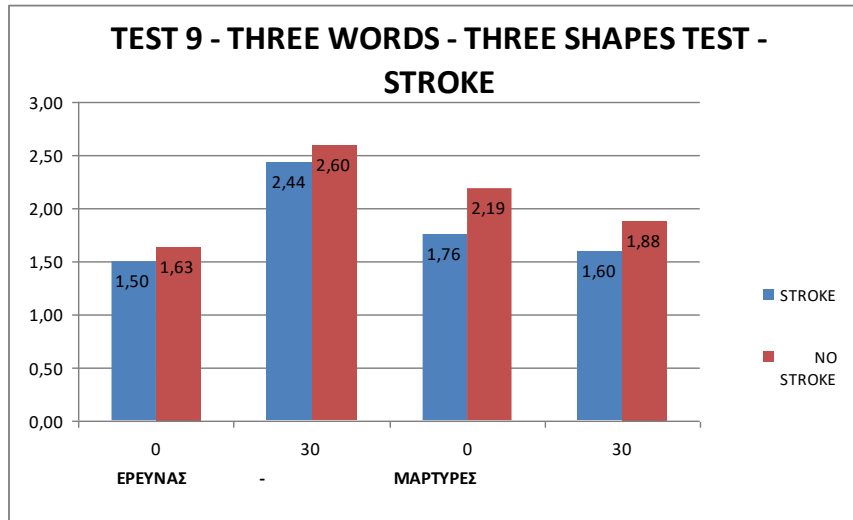
Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του Three Words – Three Shapes Test της ομάδας A και B. Στο σημείο μέτρησης 0 παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B ( $p = 0,02$ ). Στις 30 μέρες, οι τιμές του Trail Making Test είναι αυξημένες στους ασθενείς της ομάδας A ( $p = 0,000$ )

**Πίνακας 18.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Three Words – Three Shapes Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

		<b>TEST 9. THREE WORDS – THREE SHAPES \</b>				
		<b>ΟΜΑΔΑ Α</b>		<b>ΟΟΜΑΔΑ Β</b>		
<b>M/E</b>		<b>0</b>	<b>30</b>		<b>0</b>	<b>30</b>
<b>M.O.</b>	51	1,588	2,549	55	1,945	1,673
<b>M.O.</b>		1,723	2,549		2,019	1,769
<b>STD</b>		0,615	0,503		0,720	0,645
<b>S.E. Mean</b>		0,060	0,049		0,070	0,063
<b>RANGE</b>		2	1		2	2

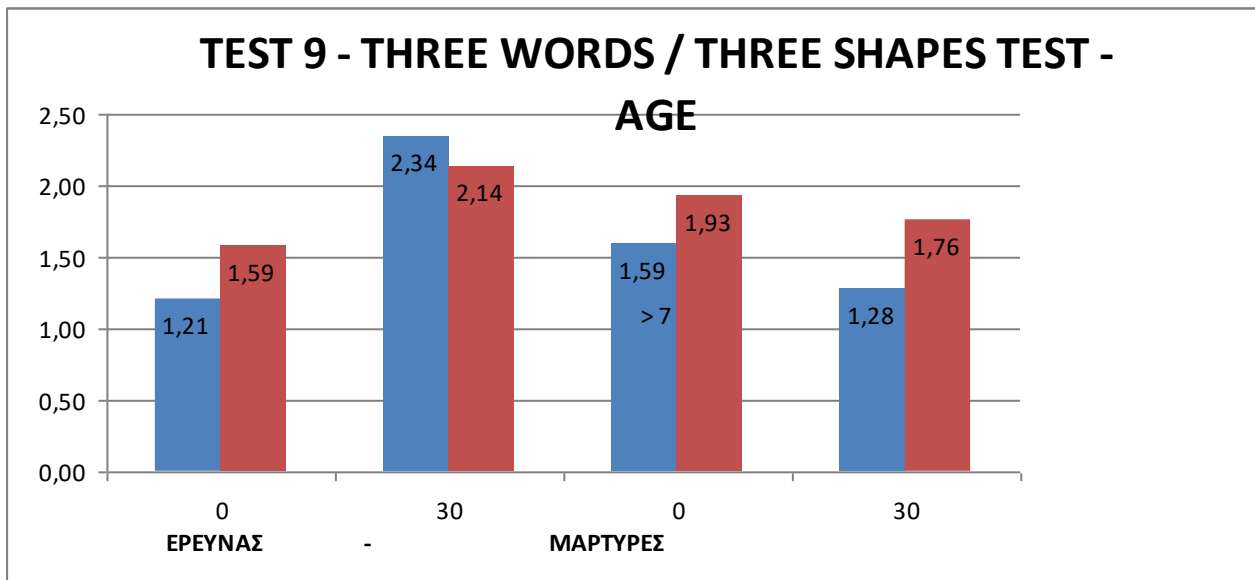
T Statistic	-2,27599	6,96884
2T Probab.	0,02928	0,00000

Οι τιμές του Three Words-Three Shapes Test των ασθενών με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου της ομάδας A είναι σημαντικά βελτιωμένες στις 30 μέρες, όπως επίσης των ασθενών χωρίς εγκεφαλικό της ομάδας A (διάγραμμα).



**Διάγραμμα 19:** Γραφική παράσταση των τιμών του Three Words-Three Shapes Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

T	-		
Statistic	0,91486	2,40399	8,40219
2T			
Probab.	0,21319	0,17299	0,00970



**Διάγραμμα 20:** Γραφική παράσταση των τιμών του Three Words-Three Shapes Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με την ηλικία (με μπλέ ασθενείς > 70 ετών, με κόκκινο < 70).

2T			
Probab.	0,69870	0,47737	0,09023
			0,09133

#### 4.9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ BABCOCK STORY RECALL TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του Babcock Story Recall Test της ομάδας A και B.

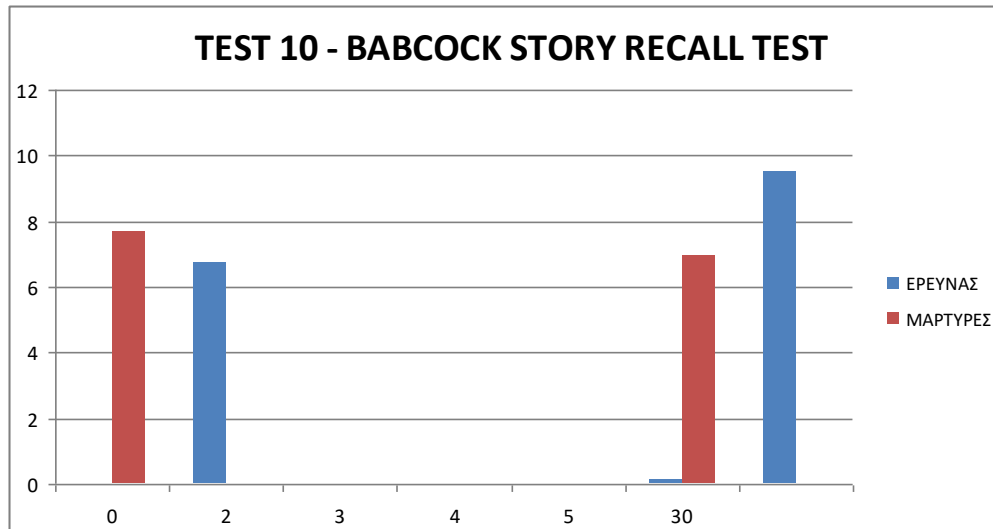
Στο σημείο μέτρησης 0 παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B ( $p = 0,00447$ ). Σημαντική διαφορά παρατηρείται επίσης στις 30 μέρες μεταξύ των ασθενών της ομάδας A και B ( $p = 0,0000$ ). Ωστόσο σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές στις 30 μέρες, οι τιμές του Trail Making Test αυξάνονται σημαντικά (βελτιώνονται) για τους ασθενείς της ομάδα A (οντασεντρόνη) και χειροτερεύουν για τους ασθενείς της ομάδας B

**Πίνακας 19.** Μέσες τιμές, τυπική απόκλιση, μέση τιμή του τυπικού λάθους και εύρος των τιμών του Babcock Story Recall Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες.

TEST 10 - BABCOCK STORY RECALL TEST								
		ΟΜΑΔΑ A			ΟΜΑΔΑ B			
M/E		0	5	30	0		5	30
<b>M.O.</b>		6,745	0,123	9,529	7,709			6,964
<b>STD</b>		1,623		1,725	1,792			1,924
<b>S.E. Mean</b>		0,158		0,168	0,174			0,187
<b>RANGE</b>		9		9	8			9
99% CI	<b>2,66±</b>	0,419		0,446	0,463			0,497
**		6,326		9,084	7,246			6,467
		7,164		9,975	8,172			7,461

\*\* With 99% accuracy the mean is In Range

T Statistic	-2,90645	7,52886	7,23884
2T Proba.	0,00447	0,01360	0,00000



**Διάγραμμα 21:** Γραφική παράσταση των τιμών του Babcock Story Recall Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες. .

**Πίνακας 20.** Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Babcock Story Recall Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο AEE

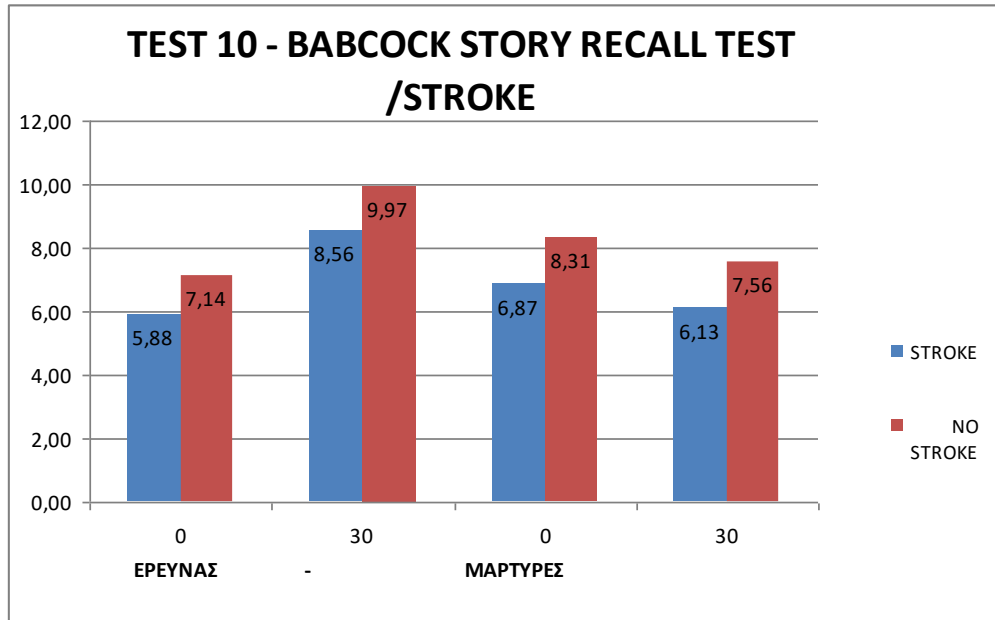
TEST 10 - BABCOCK STORY RECALL TEST /STROKE									
	ΟΜΑΔΑ Α				ΟΜΑΔΑ Β				
	ΑΕΕ , N = 16		NO ΑΕΕ, N= 35		ΑΕΕ, N= 23		NO ΑΕΕ, N=32		
	0	30	0	30	0	30	0	30	
<b>M.O.</b>	5,88	8,56	7,14	9,97	6,87	6,13	8,31	7,56	
<b>STD</b>	3,076	4,454	3,760	5,115	1,792	1,687	1,554	1,883	
<b>S.E. Mean</b>	0,492	0,713	0,459	0,819	0,287	0,270	0,190	0,301	

T  
Statistic -1,16348 2,08284

2T  
Probab. 0,05281 0,07708 0,00329 0,00471

Το διάγραμμα που ακολουθεί δείχνει τη γραφική παράσταση των τιμών του Babcock Story Recall Test των ασθενών της ομάδας A και B στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με

προηγούμενο ΑΕΕ. Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου της ομάδας Α, όπως επίσης οι ασθενείς χωρίς εγκεφαλικό της ομάδας Α παρουσιάζουν σημαντική αύξηση (βελτίωση) των τιμών στις 30 μέρες.



**Διάγραμμα 22:** Γραφική παράσταση των τιμών του Babcock Story Recall Test των ασθενών της ομάδας Α και Β στα σημεία μέτρησης 0 και 30 μέρες σε σχέση με προηγούμενο ΑΕΕ.

2T  
 Probab. 0,05281 0,07708

0,00329 0,00471



#### 4.10 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CONFUSION ASSESSMENT METHOD TEST

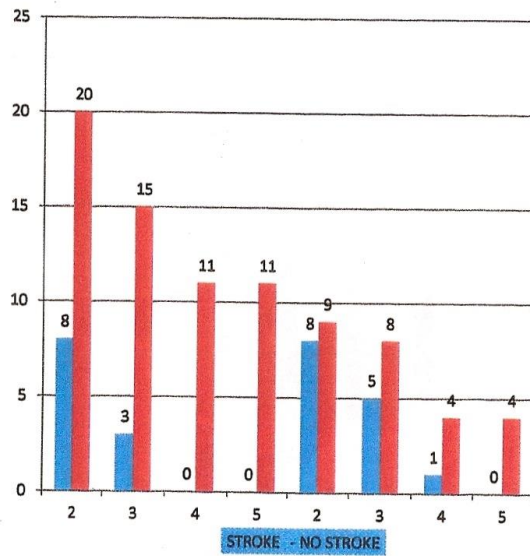
.Μετεγχειρητικό παραλήρημα παρουσίασαν την 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα το 31% των ασθενών της ομάδας A και το 52% των ασθενών της ομάδας B (Πίνακας). Την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα παραλήρημα παρουσίασε το 15 % των ασθενών της ομάδας A και το 41% των ασθενών της ομάδας B, ενώ την 4<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα, μόνο το 1, 8% των ασθενών της ομάδας A και το 27% των ασθενών της ομάδας B.

**Πίνακας 21:** Ασθενείς με παραλήρημα την 2<sup>η</sup> - 5<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα της ομάδας A και B.

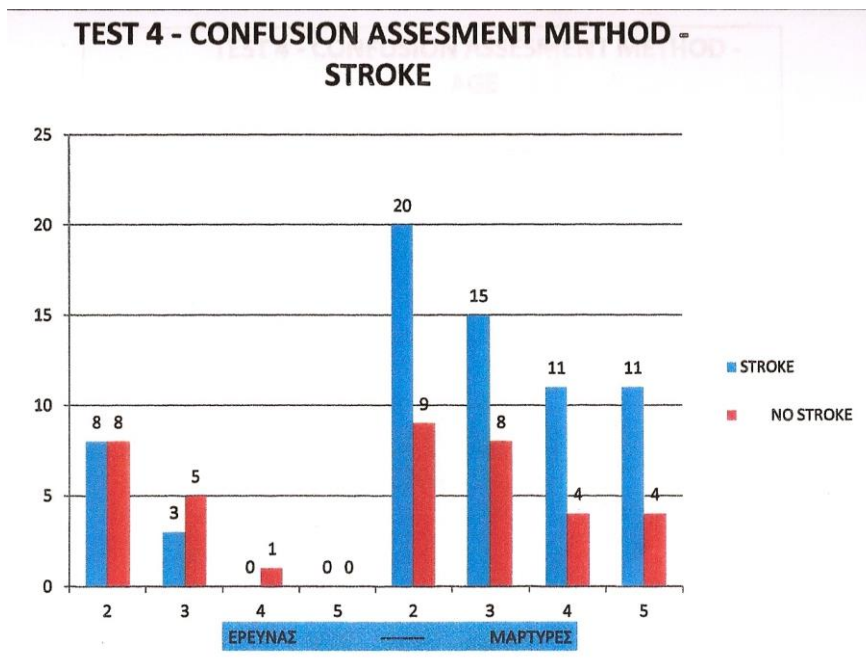
<b>TEST 4 - CONFUSION ASSESMENT METHOD</b>				
<b>Μετεγχειρητική μέρα</b>	<b>2η</b>	<b>3<sup>η</sup></b>	<b>4η</b>	<b>5<sup>η</sup></b>
<b>Ομάδα A</b>	16 (31,37%)	8 (15,69%)	1 (1,86))	0 (0%)
<b>Ομάδα B</b>	29 (52,73)	23 (41,82)	15 (27,27))	15 (27,27%)
<b>Διαφορά</b>	13	15	14	15

Οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ που παρουσίασαν παραλήρημα ήταν περισσότεροι σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΑΕΕ. Η επίπτωση του παραληρήματος στους ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ της ομάδας B (εικονικό φάρμακο) ήταν 3πλάσια σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΑΕΕ για τη δεύτερη έως την 5 μετεγχειρητική μέρα (διάγραμμα).

### TEST 4 - CONFUSION ASSESMENT METHOD - STROKE



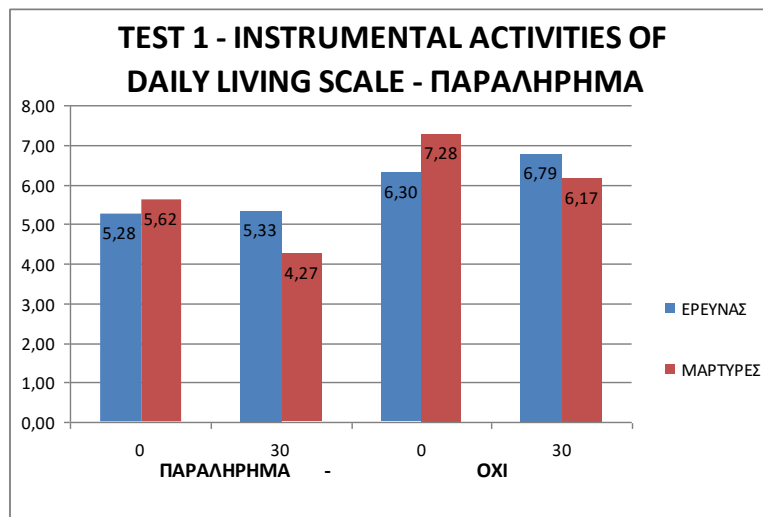
**Διάγραμμα 23:** Κατανομή των ασθενών με παραλήρημα σε σχέση με το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. (με κρόκινο ασθενείς με παραλήρημα και ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου)



**Διάγραμμα 24:** Κατανομή των ασθενών με παραλήρημα της ομάδας A και B με ιστορικό ή χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

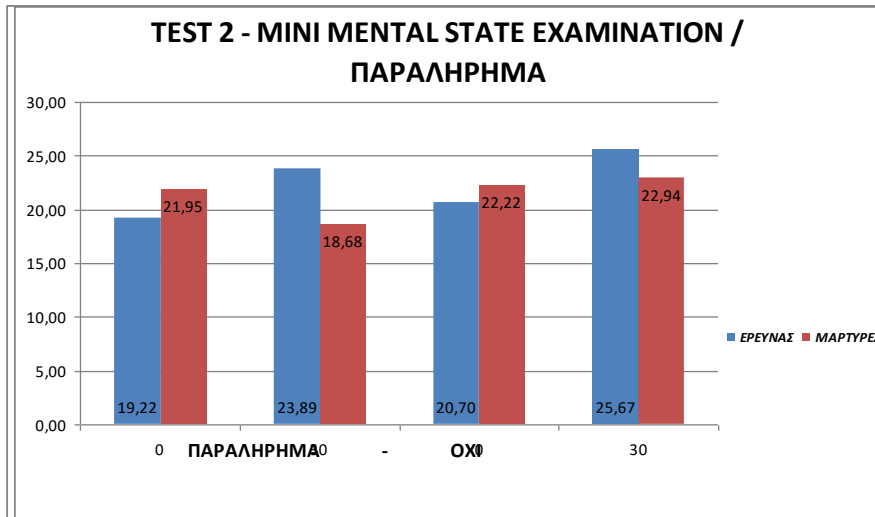
Στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες που υποβλήθηκαν οι ασθενείς με παραλήρημα έχουν χαμηλότερες ή υψηλότερες τιμές, πάντα όμως χειρότερες, από τους ασθενείς χωρίς παραλήρημα. Οι ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα και έλαβαν μετεγχειρητικά οντανσετρόνη, παρουσίασαν συνολικά βελτιωμένη βαθμολογία στις ψυχομετρικές και άλλες δοκιμασίες, σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς της ομάδας των μαρτύρων με εξαίρεση το Instrumental Activities of Daily Living Scale (Διάγραμμα 25 – 34, Πίνακες 22,23). Πιο αναλυτικά:

Instrumental Activities of Daily Living Scale. Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά μεταξύ τους στις ημέρες 0 και 30, ως προς τις καθημερινές δραστηριότητες (Διάγραμμα και πίνακας).



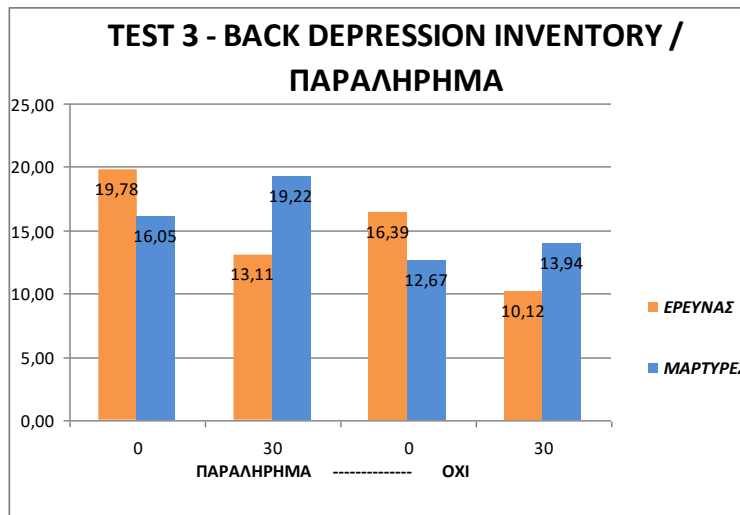
**Διάγραμμα 25.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά τις δραστηριότητες της καθημερινότητάς τους, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Mini Mental State Examination: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, σε αντίθεση με την ημέρα 30, στην οποία οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά καλύτερη βαθμολογία (Πίνακας).



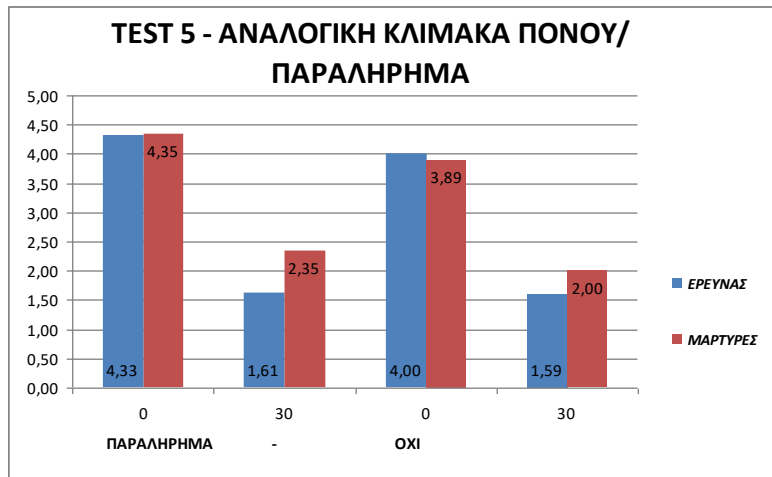
**Διάγραμμα 26.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά το Mini Mental State Examination, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Beck Depression Inventory: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0 με κριτήριο σημαντικότητας  $p < 0.01$  δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά. Την ημέρα 30, στην οποία οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά καλύτερη βαθμολογία (Πίνακας).



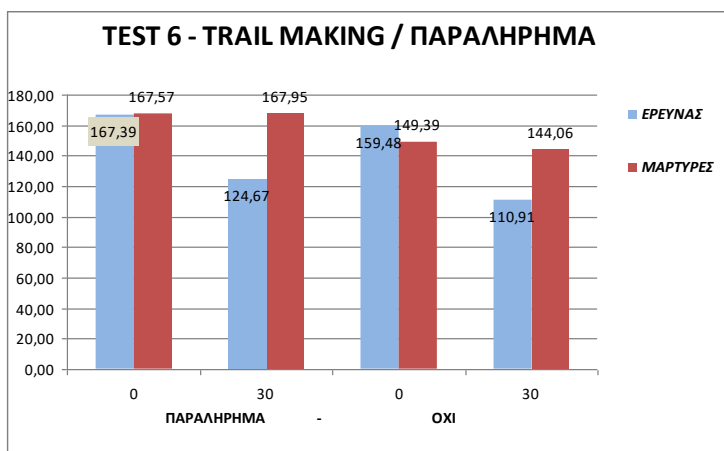
**Διάγραμμα 27.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Αναλογική κλίμακα του πόνου: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, σε αντίθεση με την ημέρα 30, στην οποία οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία (Πίνακας).



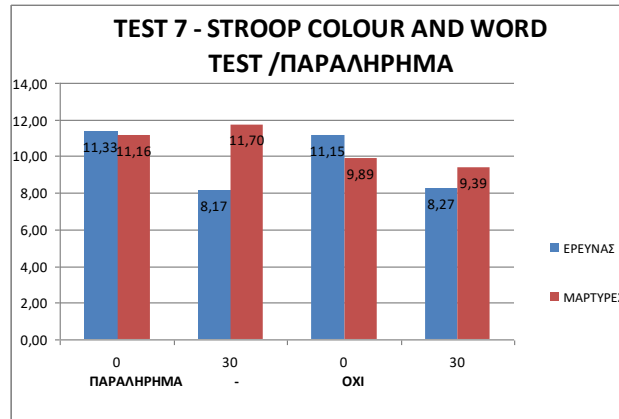
**Διάγραμμα 28.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά το Beck Depression Inventory, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Trail Making Test: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, σε αντίθεση με την ημέρα 30, στην οποία οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία (Πίνακας).



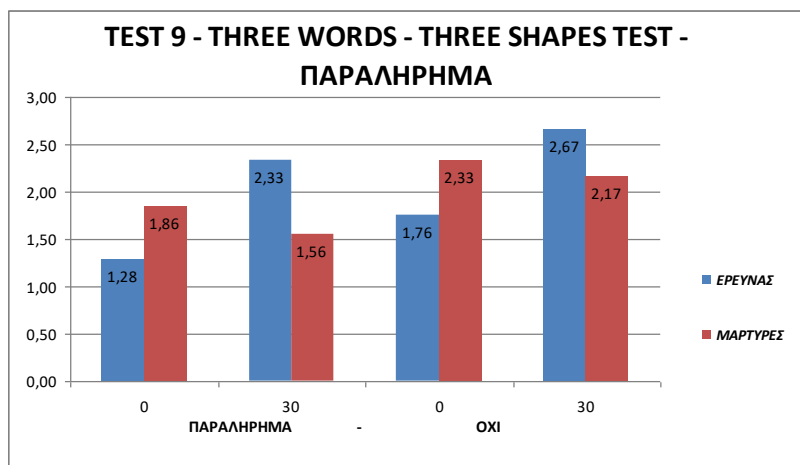
**Διάγραμμα 29.** Μέσος όρος των τιμών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά το Trail Making Test, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Stroop Colour and Word Test: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, σε αντίθεση με την ημέρα 30, στην οποία οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία (Πίνακας).



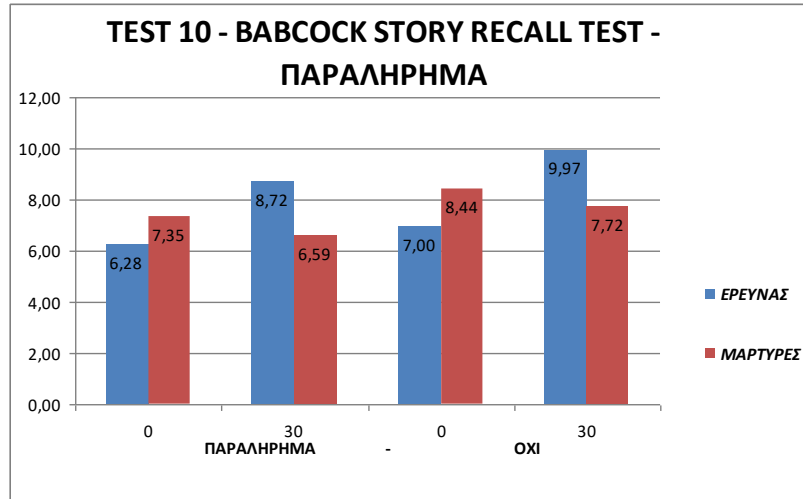
**Διάγραμμα 30.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά το Stroop Colour and Word Test, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Three Words - Three Shapes Test: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, την ημέρα 0 δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, και με κριτήριο σημαντικότητας  $p < 0.01$ . Την ημέρα 30, οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά καλύτερη βαθμολογία (Πίνακας).



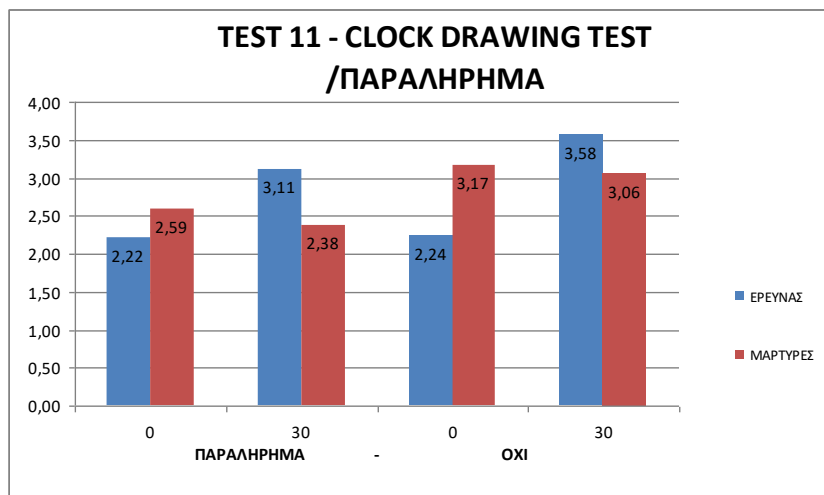
**Διάγραμμα 31.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Babcock Story Recall Test: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, με κριτήριο σημαντικότητας  $p < 0.01$  δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά, την ημέρα 0. Την ημέρα 30, οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά καλύτερη βαθμολογία (Πίνακας).



**Διάγραμμα 32.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, , την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

Clock Drawing Test: Οι παραληρηματικοί ασθενείς των δυο ομάδων, δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά την ημέρα 0. Την ημέρα 30, οι παραληρηματικοί ασθενείς της ομάδας έρευνας, είχαν σημαντικά καλύτερη βαθμολογία (Πίνακας).



**Διάγραμμα 33.** Μέσος όρος των βαθμολογιών των ασθενών των δυο ομάδων που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα, σε ότι αφορά το Clock Drawing Test, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

**Πίνακας 22.** Βαθμολογίες των ασθενών των δυο ομάδων (Ομάδα Έρευνας και Ομάδα Μαρτύρων) που εμφάνισαν μετεγχειρητικά παραλήρημα, στις επιμέρους δοκιμασίες, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ	ΗΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ	ΟΜΑΔΑ	p
		ΕΡΕΥΝΑΣ (x ± STD)	ΜΑΡΤΥΡΩΝ (x ± STD)	
<b>Instrumental Activities of Daily Living Scale</b>	0	5,28 ± 1,674	5,62 ± 1,534	0,46815
	30	5,33 ± 2,086	4,27 ± 1,465	0,06337
<b>Mini Mental State Examination</b>	0	19,22 ± 3,856	21,95 ± 3,448	0,15622
	30	23,89 ± 3,513	18,68 ± 3,852	0,00001
<b>Beck Depression Inventory</b>	0	19,78 ± 4,784	16,05 ± 4,899	0,01101
	30	13,11 ± 4,471	19,22 ± 5,094	0,00006
<b>Αναλογική κλίμακα του πόνου</b>	0	4,33 ± 0,970	4,35 ± 0,949	0,94850
	30	1,61 ± 0,470	2,35 ± 0,676	0,00020
<b>Trail Making Test</b>	0	167,39 ± 51,191	167,57 ± 51,489	0,99040
	30	124,64 ± 42,525	167,95 ± 52,897	0,00223
<b>Stroop Colour and Word Test</b>	0	11,33 ± 1,815	11,16 ± 2,651	0,78050
	30	8,17 ± 1,200	11,70 ± 3,511	0,00000
<b>Three Words – Three Shapes Test</b>	0	1,28 ± 0,826	1,86 ± 0,760	0,04682
	30	2,33 ± 0,485	1,56 ± 0,689	0,00000
<b>Babcock Story Recall Test</b>	0	6,28 ± 1,674	7,35 ± 1,798	0,03603
	30	8,72 ± 2,052	6,59 ± 1,691	0,00067
<b>Clock Drawing Test</b>	0	2,22 ± 0,647	2,59 ± 0,725	0,06191
	30	3,11 ± 0,758	2,38 ± 0,681	0,00155
<b>Controlled Oral Word Association Test</b>	0	18,06 ± 7,658	20,46 ± 7,202	0,27375
	30	29,50 ± 15,116	20,22 ± 8,148	0,02328



**Πίνακας 23.** Βαθμολογίες των ασθενών των δυο ομάδων (Ομάδα Έρευνας και Ομάδα Μαρτύρων) που δεν εμφάνισαν μετεγχειρητικά παραλήρημα, στις επιμέρους δοκιμασίες, την ημέρα 0 και την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ	ΗΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ( $x \pm \text{STD}$ )	ΟΜΑΔΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ( $x \pm \text{STD}$ )	p
Mini Mental State Examination	0	20,70 $\pm$ 10,260	22,22 $\pm$ 9,942	0,2276
	30	25,67 $\pm$ 12,623	22,94 $\pm$ 10,289	0,0483
Beck Depression Inventory	0	16,39 $\pm$ 8,403	12,67 $\pm$ 0,854	0,01521
	30	10,12 $\pm$ 5,690	13,94 $\pm$ 6,633	0,87521
Αναλογική κλίμακα του πόνου	0	4,0 $\pm$ 2,029	3,89 $\pm$ 2,00	0, 11098
	30	1,59 $\pm$ 0,805	2,0 $\pm$ 0,949	0, 0,98541
Trail Making Test	0	159,48 $\pm$ 85,062	149,39 $\pm$ 71,823	0, 00272
	30	110,91 $\pm$ 59,938	144,06 $\pm$ 71,011	0, 0,70764
Stroop Colour and Word Test	0	11,15 $\pm$ 5,844	9,89 $\pm$ 4,843	0, 0,05463
	30	8,27 $\pm$ 4,843	9,39 $\pm$ 4,398	0, 35286
Three Words – Three Shapes Test	0	1,76 $\pm$ 0,945	2,33 $\pm$ 1,101	0, 76263
	30	2,67 $\pm$ 1,330	2,17 $\pm$ 1,007	0, 02108
Babcock Story Recall Test	0	7,00 $\pm$ 3,537	8,44 $\pm$ 3,818	0, 47888
	30	9,97 $\pm$ 4,924	7,72 $\pm$ 3,587	0, 01218
<b>Clock Drawing Test</b>	0	2,24 $\pm$ 1,144	3,17 $\pm$ 1,455	0, 94473
	30	3,58 $\pm$ 1,780	3,06 $\pm$ 1,399	<b>0,03368</b>
<b>Controlled Oral Word Association Test</b>	0	26,18 $\pm$ 15,904	30,28 $\pm$ 14,352	0, 0,42899
	30	42,55 $\pm$ 23,269	28,00 $\pm$ 13,273	<b>0, 00393</b>

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 5.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Για την ανίχνευση του μετεγχειρητικού παραληρήματος και των μεταβολών της νευρογνωσιακής κατάστασης των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, χρησιμοποιήσαμε τις δοκιμασίες Instrumental Activities of Daily Living Scale, Mini Mental State Examination, Beck Depression Inventory (BDI), Confusion Assessment Method (CAM), Trail Making Test A και B, Controlled Oral Word Association Test και Stroop Color and Word Test. Έτσι κατέστη δυνατή η πλήρης αξιολόγηση του παραληρήματος και των νευρογνωσιακών διαταραχών.<sup>81 - 87</sup>

Οι δοκιμασίες αυτές είναι τυποποιημένες, αξιόπιστες και επικυρωμένες και βασίζονται σε φυσιολογικά δεδομένα προκειμένου να ποσοτικοποιηθούν οι νευροσυμπεριφορικές αλλαγές σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν μπορεί να ληφθεί τιμή αναφοράς.<sup>33</sup>

Η δοκιμασία Instrumental Activities of Daily Living Scale είναι ενδεικτική του βαθμού λειτουργικότητας και ανεξαρτησίας στην καθημερινότητα των ασθενών. Με το τεστ αυτό εκτιμώνται οι δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της μέρας, τις οποίες μπορεί ένα άτομο να τις εκτελέσει ζώντας ανεξάρτητος σε μια κοινωνία, όπως - διαχείριση χρημάτων, αγορές, χρήση τηλεφώνου, χρήση μέσων μαζικής μεταφοράς, ετοιμασία γευμάτων, τήρηση φαρμακευτικής αγωγής διατήρηση καθαριότητας σπιτιού και άλλα. Όσο το πιο ψηλό είναι το score, τόσο το άτομο έχει την ικανότητα να ζει ανεξάρτητος. Μειωμένη βαθμολογία είναι ενδεικτική μεγαλύτερης εξάρτησης από τους άλλους. Το τεστ μετράει την ικανότητα των ηλικιωμένων, λόγω σωματικής ή λόγω νοητικής αδυναμίας δυσκολεύονται να αυτοεξυπηρετηθούν.<sup>82 - 84</sup>

Η δοκιμασία Mini-Mental State Examination, χρησιμοποιείται για την αδρή αξιολόγηση της γνωσιακής κατάστασης των ασθενών.<sup>78, 89, 91 107</sup> Εξετάζει την ικανότητα προσανατολισμού, εγχάραξης, προσοχής και ικανότητας υπολογισμών, ανάκλησης, καθώς και γλωσσικών ικανοτήτων (Ονομασία, Επανάληψη, Εντολές, Ανάγνωση, Γραφή και Αντιγραφή).

Βαθμολογία:

24 - 30 = φυσιολογικό εύρος τιμών,

20 – 23 = μικρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση,

10 - 19 = μέσου βαθμού γνωσιακή έκπτωση,

0 - 9 = σοβαρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση

Έχει βρεθεί εξάρτηση των τιμών του MMSE από την ηλικία και την εκπαίδευση ενώ ο πόνος και άλλες καταστάσεις ψυχικού και σωματικού stress μπορεί να τις επηρεάσουν.<sup>89, 91, 92</sup> Σε άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης έχει βρεθεί χαμηλή βαθμολογία στο M.M.S.E. χωρίς όμως να έχουν γνωστικές βλάβες. Αντίθετα, άτομα με υψηλή εκπαίδευση και υψηλό MMSE score μπορεί να έχουν νευρογνωσιακές βλάβες παρά τις φυσιολογικές τιμές.<sup>78</sup> την έρευνα του Bryante al,<sup>92</sup> σε δείγμα ηλικιωμένων με ανώτερες σπουδές, όταν το MMSE ήταν < 24, η ευαισθησία και η ειδικότητα στη διάγνωση της άνοιας ήταν 0,66 και 0,99 αντίστοιχα. Το συνολικό ποσοστό ορθής ταξινόμησης της άνοιας ήταν 89%,<sup>94</sup>

Σε σχέση με το συνολικό χρόνο εκπαίδευσης, όταν αυτός ανέρχεται στα 10 έτη η μέση τιμή του score που καταγράφηκε ήταν 29, όταν τα χρόνια εκπαίδευσης ήταν 5 – 8 το MMSE ήταν 26, ενώ όταν τα χρόνια εκπαίδευσης ήταν 0 – 4 οι τιμές του MMSE που αναβρέθηκαν ήταν 22.<sup>92</sup>

Είναι προφανές ότι μια τιμή του MMSE αποτελεί μόνο μια αδρή εκτίμηση της νευρογνωσιακής κατάστασης, αφού επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ενώ η αξιολογήση σε τακτά χρονικά διαστήματα μπορεί να ανιχνεύσουν νευρογνωσιακές βλάβες.

Η δοκιμασία Beck Depression Inventory (BDI) είναι ένα ερωτηματολόγιο για την ανίχνευση διαταραχών συναισθήματος - κατάθλιψης.<sup>95,96,97</sup>

Βαθμολογία:

- 0-9 = φυσιολογικό εύρος τιμών,
- 10-15 = ελάχιστου βαθμού κατάθλιψη,
- 16-19= μικρού - μέσου βαθμού κατάθλιψη,
- 20-29 = μέσου - σοβαρού βαθμού κατάθλιψη,
- 30-63 = σοβαρού βαθμού κατάθλιψη

Η δοκιμασία εφαρμόζεται σε άτομα πάνω των 13 ετών και αναπτύχθηκε για να παρέχει μια ποσοτική εκτίμηση της έντασης της κατάθλιψης που σχετίζεται με συμπτώματα, όπως το άγχος, το stress, την μοναξιά, με διαταραχές ύπνου, καθώς επίσης με αλκοολισμό, και αυτοκτονικές συμπεριφορές μεταξύ των ηλικιωμένων.

Το υψηλό score στη δοκιμασία Beck Depression Inventory σε μερικές έρευνες είναι αντίστροφα ανάλογα με το επίπεδο της εκπαίδευσης του αρρώστου και δεν επηρεάζονται από το φύλο, τη φυλή ή την ηλικία.<sup>95 - 97</sup>

Η δοκιμασία Confusion Assessment Method (CAM) αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της σύγχυσης που πιστοποιείται από την αλλαγή της διανοητικής κατάστασης του ασθενούς, και χαρακτηρίζεται από αδυναμία συγκέντρωσης, αποδιοργανωμένη σκέψη ή αλλαγή του επιπέδου συνείδησης με οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία. Επιλέχθηκε μεταξύ άλλων σχετικών εργαλείων, γιατί είναι αυτό που χρησιμοποιείται συχνότερα στις μελέτες για τη διάγνωση του παραληρήματος, πραγματοποιείται σε σύντομο χρονικό διάστημα (<5 λεπτά) και χαρακτηρίζεται από 90%–95% ειδικότητα, 94%–100% ευαισθησία.

Η δοκιμασία CAM αποτελείται από δύο μέρη:

Η δοκιμασία αυτή έχει ευαισθησία 94-100% και ειδικότητα 90-95% για τη διάγνωση του παραληρήματος. Η δοκιμασία εντοπίζει την παρουσία ή την απουσία τού παραληρήματος, αλλά δεν αξιολογεί τη σοβαρότητα της κατάστασης.

Η δοκιμασία Trail Making Test A και B αποτελεί μέθοδο Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτευσης / Ανίχνευσης. Ο ασθενής καλείται να ενώσει με συνεχή γραμμή διαδοχικούς αριθμούς. Χρονομετρείται η προσπάθειά του (δοκιμασία προσοχής, συγκέντρωσης και αντίληψης).<sup>100 - 103</sup>

Η δοκιμασία Trail Making Test αποτελεί μία νευροψυχολογική δοκιμασία εκτίμησης της οπτικής προσοχής και ικανότητας εναλλαγής εργασιών. Αποτελεί επίσης μέτρο εκτίμησης της ταχύτητας προσοχής και αντανακλαστικών όπως και της αλλαγής από την ανάκληση της αναγνώριση στην οργάνωση, απαραίτητα στοιχεία για την επιτυχή απόδοση. Η δοκιμασία απαιτεί από ασθενή να συνδέσει με τελείες 25 συνεχόμενα σημεία σε ένα φύλλο χαρτί ή στην οθόνη του υπολογιστή όσο πιο γρήγορα μπορεί και χρονομετρείται η προσπάθειά του. Μια φτωχή απόδοση σχετίζεται με πολλούς τύπους διαταραχών λειτουργιών τού εγκεφάλου (πρόσθιο λοβό).

Σύμφωνα με τον Reitan et al<sup>100</sup> η υψηλή βαθμολογία σχετίζεται με πολύ καλή νευρογνωσιακή κατάσταση και υψηλές γνωσιακές αποδόσεις.

Το μέρος A απαιτεί οπτικοχωρική σάρωση και αλληλουχία δεξιοτήτων και αξιολογεί τη διαδικασία της μνήμης παπαγαλίας. Το μέρος B απαιτεί την αναγνώριση της οργανωτικής αρχής, τη συστηματική εφαρμογή της, τη διατήρηση της σειράς και την ολοκλήρωση και τη κατεύθυνση της συμπεριφοράς σύμφωνα με τις απαιτήσεις ενός περίπλοκου σχεδίου.

Οι κοινές διαδικασίες της δοκιμασίας περιλαμβάνουν την οργάνωση του χώρου, τη γραφοκινητική ταχύτητα, την αναγνώριση των αριθμών, την οπτική αναζήτηση, την εγρήγορση και τις ακολουθίες αριθμών.

Η ηλικία η εκπαίδευση και το επίπεδο νοημοσύνης των ασθενών έχουν σημαντική επίδραση στην απόδοση του The Trail Making Test. Η επιδείνωση των εκτελεστικών λειτουργιών των ηλικιωμένων, συνδέεται με μειωμένη επίδοση (βαθμολογία) εξαιτίας της περιορισμένης ευελιξίας και της εργασιακής μνήμης, αλλά της αλλοιωμένη ιεράρχηση των εργασιών που εκτελούνται ταυτόχρονα.

Σε διάφορες δύσκολες συνθήκες, οι ηλικιωμένοι με χαμηλές επιδόσεις στη δοκιμασία διαπιστώθηκε ότι δίνουν προτεραιότητα στην γνωστική εργασία εις βάρος της ταχύτητας. Αυτό δείχνει ότι η κακή γνωστική ευελιξία και η εργασιακή μνήμη, συνδέονται άμεσα με αλλοιωμένη ιεράρχηση προτεραιοτήτων.

Η δοκιμασία Controlled Oral Word Association Test αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της λεκτικής ευχέρειας. Ο ασθενής καλείται στο χρονικό διάστημα του ενός λεπτού να βρει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί που να αρχίζουν από συγκεκριμένο γράμμα. Καταγράφεται το πλήθος των λέξεων. Τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι σε εξάρτηση από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταζόμενου. Οι μεταβολές στην λεκτική ευχέρεια των αρρώστων χαρακτηρίζουν σοβαρές ψυχολογικές διαταραχές.<sup>97, 106, 109</sup>

Τέλος η δοκιμασία Stroop Color and Word Test αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της σύνθετης προσοχής. Η δοκιμασία αυτή αποτελεί μία γρήγορη και εύκολη μέθοδο που χρησιμοποιείται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) εγκεφαλικής βλάβης, διαταραχών της επιλεκτικής προσοχής και γνωστικής ευελιξίας.<sup>106 - 112</sup> Η ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, επηρεάζουν αντιστρόφως ανάλογα τη βαθμολογία της δοκιμασίας.

Είναι μία επίδειξη του χρόνου αντίδρασης μίας εργασίας. Όταν το όνομα του χρώματος είναι τυπωμένο σε ένα χρώμα που δεν ταιριάζει με το όνομα, για παράδειγμα η λέξη κόκκινο είναι τυπωμένη με μπλέ μελάνη, αντί κόκκινου) η διαδικασία αναγνώρισης του χρώματος της λέξης διαρκεί περισσότερο και μπορεί είναι λανθασμένη, σε αντίθεση με όταν το χρώμα του μελανιού ταιριάζει με το χρώμα των λέξεων.

Το αποτέλεσμα ονομάζεται Stroop από τον ερευνητή John Ridley Stroop και δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1935.

Αυτή δοκιμή αυτή αξιολογεί επιλεκτικά την προσοχή, την γνωστική ικανότητα, την ευελιξία και την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και χρησιμοποιείται ως εργαλείο στην αξιολόγησή της εκτελεστικής λειτουργίας.

## 5.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Εξετάσαμε 106 ασθενείς ηλικίας  $71,283 \pm 12,855$  έτη, 47 άρρενες και 59 θήλυς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου.. Από το σύνολο των ασθενών 51 ασθενείς ανήκουν στην ομάδα Α (έρευνας) και 55 ασθενείς στην ομάδα Β (μάρτυρες).

Μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις δοκιμασίες Instrumental Activities of Daily Living Scale, Mini Mental score, State Examination, VAS, Trail Making Test, Stroop Color Test, Controlled Word Association Test και Tree Word Shapes Test. Οι δοκιμασίες αυτές καταγράφουν τον βαθμού λειτουργικότητας και ανεξαρτησίας στην καθημερινότητα των ασθενών, την αδρή αξιολόγηση της νευρογνωσιακής κατάστασης των ασθενών, την ένταση του πόνου, την οπτική προσοχή και ικανότητα εναλλαγής εργασιών, τη σύνθετη προσοχή και λεκτική ευχέρεια καθώς και την ενεργό μνήμη.<sup>83-89</sup>

Προεγχειρητικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων στις δοκιμασίες Beck Depression Inventory και Babcock Story Recall Test που αξιολογούν την κατάθλιψη και τη μνήμη . Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε οντασεντρόνη είχε χειρότερες τιμές στις δοκιμασίες Beck Depression Inventory και Babcock Story Recall Test προεγχειρητικά.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΑΕΕ παρουσίασαν χειρότερες τιμές στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες από τους ασθενείς χωρίς ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία. Την ίδια τάση είχαν επίσης οι ασθενείς ηλικία μεγαλύτερης των 70 ετών σε σύγκριση με εκείνους μικρότερης ηλικίας.

Σύμφωνα με την έρευνα των Monk et al το ιστορικό ΑΕΕ, η ηλικία και το χαμηλό επίπεδο σπουδών αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νευρογνωσιακών διαταραχών και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.<sup>2</sup>

Το μετεγχειρητικό παραλήρημα ήταν πιο συχνό και είχε μεγαλύτερη διάρκεια στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετεγχειρητικό παραλήρημα εμφάνισε τη 2<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα το 53% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 31% των

ασθενών που έλαβαν οντασεντρόνη. Την 3 η μετεγχειρητική μέρα το 42% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και μόνο το 16% των ασθενών που έλαβαν οντασεντρόνη. Την 4η μετεγχειρητική μέρα το 27% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και μόνο το 1,8% των ασθενών που έλαβαν οντασεντρόνη. Κανένας ασθενής της ομάδας της οντασεντρόνης δεν παρουσίασε παραλήρημα την 5η μετεγχειρητική μέρα σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, στην οποία το ποσοστό του μετεγχειρητικού παραληρήματος ήταν 27%. Τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης μετεγχειρητικού παραληρήματος, ιδιαίτερα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμφωνούν με τα δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, που υποστηρίζουν πως οι ηλικιωμένοι και οι ορθοπεδικοί ασθενείς αποτελούν από μόνοι τους ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος.<sup>7,16,52-66,</sup>

Στην έρευνα του Wacker et al το παραλήρημα συσχετίστηκε με την εμφάνιση μετεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών.<sup>35</sup>

Σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν επίσης στην νευρογνωσιακή κατάσταση μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν οντασεντρόνη είχαν μεγαλύτερου βαθμού λειτουργικότητα και ανεξαρτησίας στην καθημερινότητά τους (Instrumental Daily Activities of Life), βελτιωμένη νευρογνωσιακή κατάσταση (Mini Mental State Examination Test ) και καλύτερη βαθμολογία στην οπτική προσοχή και ικανότητας εναλλαγής εργασιών, στη σύνθετη προσοχή και τη λεκτική ευχέρεια και την ενεργό μνήμη.

Είναι επίσης σημαντικό ότι παρά τις διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων προεγχειρητικά στις δοκιμασίες Beck Depression Inventory Test και Babcock Story Recall Test Test, η ομάδα της οντασεντρόνης παρουσίασε βελτίωση ενώ η ομάδα του εικονικού φαρμάκου χειροτέρευση των τιμών. Παρατηρήθηκε δηλαδή στους ασθενείς που έλαβαν οντασεντρόνη βελτίωση στην κατάθλιψη και στην μνήμη

Ένα σημαντικό εύρημα της έρευνάς μας είναι ότι οι ασθενείς με AEE που έλαβαν οντασεντρόνη παρουσίασαν βελτιωμένες τιμές στις νευρογνωσιακές λειτουργίες στις 30 μέρες, σε αντίθεση με την ομάδα με εγκεφαλικό που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματά της έρευνάς μας δείχνουν τον πιθανό παθοφυσιολογικό ρόλο της σεροτονίνης στην δημιουργία του παραληρήματος και των μετεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών.

Η οντανσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων hydroxytryptamine(3) [5-HT<sub>3</sub>] με μεγάλη εκλεκτικότητα., ο οποίος είναι διαθέσιμος για τον έλεγχο του αισθήματος ναυτίας και εμετού λόγω χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας, ή στα πλαίσια μιας γενικής αναισθησίας για την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης.<sup>40</sup>

Η ευρεία κατανομή των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων στο σώμα και ο ρόλος των υποδοχέων αυτών σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις δικαιολογούν τη διερεύνηση του ρόλου της οντανσετρόνης σε πρωτότυπες χρήσεις.<sup>41</sup> Από τη στιγμή που οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς, έχουν μεγάλη πυκνότητα κατανομής όχι μόνο στη *area postrema*, αλλά επίσης και στην περιοχή του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής του μεταιχμιακού συστήματος, πολύ νωρίς, ήδη από το 1992, προτάθηκε πως οι φαρμακευτικοί 5-HT<sub>3</sub> παράγοντες μπορούν να έχουν ψυχοτρόπα αποτελέσματα. Προτάθηκε επίσης πως οι παράγοντες αυτοί μπορεί επίσης να διαθέτουν και νευροληπτική δράση, καθώς η οντανσετρόνη ανταγωνίζεται τη ντοπαμινεργική υπερδραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό σύστημα.

Πρόσφατες μελέτες σε ασπόνδυλα ζώα και σε θηλαστικά, αποκάλυψαν ότι η ενδογενής σεροτονίνη (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ρυθμίζει γνωσιακές διαδικασίες, ιδιαίτερα αυτών της μάθησης και της μνήμης (βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης), χωρίς όμως να είναι ξεκαθαρισμένος μέχρι στιγμής ο τρόπος που συμβαίνει αυτό, ο ακριβής τόπος που λαμβάνει χώρα η διαδικασία αυτή και ο βαθμός στον οποίο συμμετέχουν τα 5-HT συστήματα.<sup>32,33</sup>

Σε συμπεριφορικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα στα οποία χρησιμοποίησαν ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις της νευρογνωσιακής κατάστασης των πειραματόζωνων, σε ότι αφορά στη μνήμη και στη μάθηση. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν διαφορετική συμμετοχή των 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub> και 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων στους μηχανισμούς της διαδικασίας της μνήμης.<sup>67</sup> Σε διαφορετικά μοντέλα μνήμης και μάθησης, παρατηρήθηκε μια θετική επίδραση στη βασική συμπεριφορά μάθησης καθώς και βελτίωση ελλειμμάτων μνήμης που προκλήθηκαν σκόπιμα σε πειραματόζωα με σκοπολαμίνη.<sup>68</sup>

Μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα και σε ανθρώπους υποστηρίζουν πως η χολινεργική νευροδιαβίβαση ρυθμίζεται από τη σεροτονίνη.<sup>31</sup> Η μειωμένη χολινεργική μεταβίβαση φαίνεται να συμμετέχει στο μηχανισμό του μετεγχειρητικού παραληρήματος. Τα ελλείμματα μνήμης που προκαλούνται στα πειραματικά μοντέλα από τον αποκλεισμό των χολινεργικών υποδοχέων μπορούν να αποτραπούν από ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, όπως είναι η οντανσετρόνη, η οποία και αυξάνει την απελευθέρωση



ακετυλοχολίνης. Πράγματι η οντανσετρόνη αποτρέπει την έκπτωση στη νευρογνωσιακή επίδοση ασιονδύλων *marmosets* και ποντικών μετά από χορήγηση σκοπολαμίνης,<sup>34-39</sup> και υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων ενισχύουν τη μνήμη και τη μάθηση. Η συστηματική χορήγηση του εκλεκτικού 5-HT<sub>3</sub> αγωνιστή 1-(*m*-chlorophenyl)-biguanide (*m*CPBG) εξουδετερώνει τη δράση των 5-HT<sub>3</sub> συμπλεγμάτων σε ότι αφορά τη μάθηση, ενώ η οντανσετρόνη τη βελτιώνει.<sup>69</sup> Δοκιμασίες σε ηλικιωμένους πιθήκους *rhesus* υποδηλώνουν ότι οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων μπορεί να είναι ωφέλιμοι στην αντιμετώπιση των γνωσιακών λειτουργιών.<sup>70</sup>

Τα βιβλιογραφικά στοιχεία που διαθέτουμε υποδηλώνουν ότι οι αλληλεπιδράσεις της ισταμίνης με τους H<sub>3</sub> υποδοχείς μειώνουν το χολινεργικό τόνο στο μετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο, και οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να είναι σημαντικές στις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης. Και οι H<sub>3</sub> και οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς, αποτελούν στόχους για φαρμακολογική παρέμβαση με εξωγενή μέσα που δρουν ως ανταγωνιστές. Και η χρήση μέσων όπως είναι η οντανσετρόνη (5-HT<sub>3</sub>) μπορεί να αποτελεί μια πιθανή θεραπεία για τη διόρθωση ελλειμμάτων λόγω χολινεργικής υπολειτουργίας,<sup>71</sup> όπως υποστηρίζεται πως συμβαίνει στην περίπτωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος και των μετεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών.

Εκλεκτικοί ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, ανέστρεψαν σε σημαντικό βαθμό τα γνωσιακά ελλείμματα σε πειραματόζωα και υποστηρίζεται η υπόθεση πως οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων μπορούν να αποτελέσουν μια πρωτότυπη αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση γνωσιακών ελλειμμάτων που σχετίζονται με εκφύλιση των κεντρικών χολινεργικών νευρώνων, όπως στην περίπτωση της νόσου Alzheimer's disease ή στην περίπτωση της δυσλειτουργίας της διαδικασίας μνήμης, που σχετίζεται με την ηλικία.<sup>72,73</sup>

### 5.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΝΟ

Στην έρευνά μας οι ασθενείς που έλαβαν οντανσετρόνη είχαν σημαντικά λιγότερο πόνο την 30<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα από τους ασθενείς που δεν έλαβαν. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με την βιβλιογραφία.

Διάφοροι συγγραφείς έχουν διατυπώσει την υπόθεση ότι οι 5HT<sub>3</sub> υποδοχείς συμμετέχουν στις αλγαισθητικές οδούς ότι ο ανταγωνιστής αυτών οντανσετρόνη μεταβάλλει την κωδικοποίηση των βλαβερών ερεθισμάτων σε καταστάσεις πόνου (113 - 115)

Η διαπίστωση της αντιαλγαισθητικής δράσης της οντανσετρόνης είναι σε συμφωνία με τη διαπίστωση της αναλγητικής δράσης άλλων ανταγωνιστές των 5HT<sub>3</sub> υποδοχέων όπως η γρανισετρόνη, η οποία έχει αναλγητικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με ινομυαλγία και η αλοσετρόνη σε γυναίκες με κυριαρχούμενο από διάρροια σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (116 – 121)

Η οντανσετρόνη συνδέεται στους υποδοχείς μ – των οπιοειδών με δράση τύπου αγωνιστή και μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του πόνου ένεσης που προκαλούνται από φάρμακα, όπως η προποφόλη. (122)

Η. Οντανσετρόνη έχει επίσης την ικανότητα να αποκλείει τους διαύλους Na. Στην περιφέρεια οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς εμπλέκονται σε αλγαισθητικούς οδούς. Ο Ye et al. έδειξαν ότι η οντανσετρόνη τοπική αναισθητική δράση. Όταν εγχέεται κάτω από το δέρμα οδηγεί σε μούδιασμα. (123) Λόγω των ιδιοτήτων αυτών θα μπορούσε να αποτελέσει το πρωτότυπο για την κατασκευή νέας γενιάς τοπικών αναισθητικών.

Ο Ambesh et al. χορήγησε με επιτυχία 2 ml (4 mg) της οντανσετρόνης για την αντιμετώπιση πόνου από την ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης (124)

Reddy et al. έδειξαν ότι ο πόνος από ροκουρόνιο και προποφόλη μειώθηκε σημαντικά στην στις ομάδες που έλαβαν οντανσετρόνη (4 mg) ή λιδοκαΐνη (50 mg) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο ο πόνος ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της λιδοκαΐνης.(125 )

Στη μελέτη σε ζώων, αποδείχθηκε ότι η υπαραχνοειδής χορήγηση οντανσετρόνης μειώνει σημαντικά την αλγαισθητική απάντηση των νευρώνων των οπίσθιων κεράτων του

νωπιαίου μυελού (126)

Η Οντανσετρόνη αποκλείει τους διαύλους Na με τρόπο παρόμοια των τοπικών αναισθητικών. Οι 5HT<sub>3</sub> υποδοχείς συμμετέχουν επίσης σε αλγαισθητικές οδούς και έχουν επιδείξει σύνδεση σε υποδοχείς οπιοειδών μ εμφανίζουν δραστικότητα αγωνιστή.

Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας και η δράση της οντασεντρόνης σε επίπεδο διαύλου του Na και στις αλγαισθητικές οδούς δικαιολογούν περισσότερες έρευνες με το ερώτημα εάν η οντασεντρόνη μειώνει την επίπτωση του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

## 6. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας υποδεικνύουν ότι χορήγηση οντασεντρόνης μετεγχειρητικά για 5 μέρες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση χειρουργικής αποκατάστασης κατάγματος ισχίου ή μηρού συνοδεύθηκε από μικρότερη επίπτωση παραληρήματος σε σύγκρισξ με τους ασθενείς που δεν έλαβαμν οντασεντρόνη. Η χορήγηση οντασεντρόνης μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν συνοδεύτηκε από σημαντικά καλύτερες τιμές στην γνωσιακή κατάσταση των ασθενών, στο βαθμό λειτουργικότητας και ανεξαρτησίας στην καθημερινότητα τους, στην ένταση του πόνου, στην κατάθλιψη, στην οπτική προσοχή και ικανότητα εναλλαγής εργασιών, όπως επίσης στη λεκτική ευχέρεια και στη σύνθετη προσοχή. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανεξάρτητα από την ηλικία και το ιστορικό παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού.

## 7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η μετεγχειρητική σύγχυση και η νευρογνωσιακή δυσλειτουργία αποτελούν θέματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στο γηριατρικό χειρουργικό πληθυσμό. Η οντανσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων hydroxytryptamine(3) [5-HT<sub>3</sub>] με μεγάλη εκλεκτικότητα, ο οποίος είναι διαθέσιμος για τον έλεγχο του αισθήματος ναυτίας και εμετού στα πλαίσια μιας γενικής αναισθησίας για την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης. Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι η ενδογενής σεροτονίνη (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ρυθμίζει γνωσιακές διαδικασίες, ιδιαίτερα αυτών της μάθησης και της μνήμης (βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης). Σκοπός της έρευνας είναι να μελετήσουμε την επίδραση της οντανσετρόνης στο μετεγχειρητικό παραλήρημα και στην νευρογνωσιακή λειτουργία των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση κατάγματος ισχίου και μηρού.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πρόκειται για μελέτη, η οποία έγινε μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου, και την ενυπόγραφη δήλωση συγκατάθεσης των ασθενών μετά από ενημέρωση να λάβουν μέρος στην έρευνα. Μελετήθηκαν 106 ασθενείς, μέσης ηλικίας  $71.52 \pm 14.73$  έτη, που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση λόγω κατάγματος στο ισχίο και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν μετεγχειρητικά 2 ml NaCl 0,9% πρωί-βράδυ, ενώ αυτοί της ομάδας Β οντανσετρόνη 4 mg (2 ml) ομοίως, για πέντε ημέρες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά, και μέχρι τη 30η μέρα μετεγχειρητικά με τις ακόλουθες δοκιμασίες. Confusion Assessment Method, Mini-Mental State Examination, Beck Depression Inventory, Visual Analog Scale of Pain, Instrumental Activities of Daily Living, Trail Making Test A and B, Stroop Neuropsychological Screening Test, Controlled Oral Word Association Test, Three Words Three Shapes Test and Babcock Story Recall Test. Στατιστική: μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, Student's t-test, Wilcoxon test.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Προεγχειρητικά οι δυο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους σε ότι αφορά τα βασικά τους χαρακτηριστικά και τους προδιαθεσικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος και έκπτωσης γνωσιακής λειτουργίας. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η μετεγχειρητική χορήγηση οντανσετρόνης συνοδεύτηκε από μικρότερη συχνότητα εμφάνισης και διάρκεια μετεγχειρητικού παραληρήματος και βελτιωμένη μετεγχειρητική νευρογνωσιακή

λειτουργία, μέχρι και τη 30<sup>η</sup> μέρα, με καλύτερη λειτουργικότητα των ασθενών μετεγχειρητικά.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η μετεγχειρητική χορήγηση οντανσετρόνης φαίνεται πως προστατεύει από την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος και βελτιώνει τη νευρογνωσιακή λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδική επέμβαση με γενική αναισθησία.

## 8. SUMMARY

**Background and Goal of Study:** Postoperative delirium and cognitive dysfunction are topics of special importance in the geriatric surgical population. Ondansetron is a highly selective serotonin receptor antagonist, which has become available for the control of anesthesia and surgery-induced emesis. Recent studies have revealed that, endogenous serotonin modulates cognitive processes, particularly learning and memory (short- & long-term). The aim of this study was to investigate the impact of ondansetron on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing surgery with general anesthesia due to femoral fracture.

**Material and Methods:** The hospital ethics committee approved the study protocol and all participants provided their informed consent. 106 Patients  $71.5 \pm 14.7$  of age, scheduled for a femoral fracture rehabilitation surgery, were randomized on a double-blind protocol to receive postoperatively 4 ml of either placebo (Group A) or ondansetron (8 mg, Group B) daily i.v. for five days. Each patient was evaluated pre- and until 30<sup>th</sup> day postoperatively with the following tests: Confusion Assessment Method, Mini-Mental State Examination, Beck Depression Inventory, Visual Analog Scale of Pain, Instrumental Activities of Daily Living, Trail Making Test A and B, Stroop Neuropsychological Screening Test, Controlled Oral Word Association Test, Three Words Three Shapes Test and Babcock Story Recall Test. Statistics: Mean values, standard deviations, Student's t-test.

**Results:** Patients of both groups did not differ preoperatively significantly in their basic characteristics and predisposing factors associated with postoperative delirium and cognitive dysfunction. Statistical analysis of results showed that postoperative administration of ondansetron was followed by a lower incidence and duration of postoperative delirium and improved postoperative neurocognitive function until the 30<sup>th</sup> postoperative day. This was accompanied by a significant better postoperative functionality.

**Conclusion:** The postoperative ondansetron administration seems to protect and might improve the cognitive function in elderly patients undergoing orthopaedic surgery under general anesthesia. The beneficial effect of ondansetron on postoperative cognitive function needs to be further evaluated.

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48: 459–72.
2. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.
3. Moller JT: Cerebral dysfunction after anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110: 13–6.
4. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857–61.
5. Dijkstra JB, Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol Rev* 2002; 12(1): 1–14.
6. Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1570-5.
7. Ancelin ML, Roquefeuil G, Ledesert B, et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2011;178: 360-66
8. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 607–14.
9. Xie Z, Dong Y, Maeda L, et al. The Common Inhalation Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis and Increases Amyloid Protein Levels, *Anesthesiology* 2006; 104:988–94.
10. Wei H, Liang G, Yang H, et al. The Common Inhalational Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis via Activation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate, *Anesthesiology* 2008; 108: 251– 60.
11. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 703–709.
12. Todd MM. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine. *Anesthesiology* 2004; 101(2): 272–273.
13. Butterfield NN, Graf P, Ries CR, MacLeod BA. The effect of repeated isoflurane anesthesia on spatial and psychomotor performance in young and aged mice. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1305–1311



14. Anand KJ, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology* 2004; 101(2): 527–530.
15. Crosby C, Culley DJ, Baxter MG, et al. Spatial memory performance 2 weeks after general anesthesia in adult rats. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5):1389-92.
16. Culley DJ, Yukhananov R, Baxter MG, et al. Impaired acquisition of spatial memory two weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth Analg* 2004; 99: 1393–1397.
17. Wiklund A, Granon S, Tayarani IC, et al. Sevoflurane Anesthesia Alters Exploratory and Anxiety-like Behavior in Mice Lacking the 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit, *Anesthesiology* 2008; 109:790 – 8.
18. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, Perry EK. Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 93–97.
19. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al: Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:764 –72.
20. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK: Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5:210 –20
21. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eleventh Edition. Ed Mc Graw Hill Companies. N York 2006
22. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, et al: Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495–500.
23. Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):620-31.
24. Litaker D, Locala J, Franco K, et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23:84–89.
25. Mantz J, Hemmings HC Jr, Boddaert J. Case scenario: postoperative delirium in elderly surgical patients. *Anesthesiology*. 2010 Jan;112(1):189-95.
26. Demeure MJ, Fain MJ. The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):752-7. Epub 2006 Sep 26.

27. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24: 657-722, vii.
28. Inouye, s. K. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 354, 1157–1165 (2006).
29. Pisani, M. A., McNicoll, L. & Inouye, s. K. Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 24, 727–737 (2003).
30. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1092-7.
31. Olin K, Eriksdotter-Jonhagen M, Jansson A, et al. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92:1559–1564.
32. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, et al. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture. A review. *Acta Orthop Scand* 2004;75(4):378–89.
33. Fong HK, Sands LP, Leung JM: The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255–66
34. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:643-9.
35. Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53: 669–77.
36. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:221-7.
37. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2010;38):2311-8.
38. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-32.
39. Little JT, Broocks A, Martin A, et al. Serotonergic modulation of anticholinergic effects on cognition and behavior in elderly humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Aug;120(3):280-8.
40. Meneses A. Do serotonin(1-7) receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem.* 2007 May;87(4):561-72. Epub 2007 Jan 16.

41. Sridhar N, Veeranjanyulu A, Arulmozhi DK, Gupta CN, Babu RJ. 5-HT<sub>3</sub> receptors in selective animal models of cognition. *Indian J Exp Biol.* 2002 Feb;40(2):174-80.
42. Petkov VD, Belcheva S, Konstantinova E, Kehayov R. Participation of different 5-HT receptors in the memory process in rats and its modulation by the serotonin depletor p-chlorophenylalanine. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1995;55(4):243-52
43. Hong E, Meneses A. Systemic injection of p-chloroamphetamine eliminates the effect of the 5-HT<sub>3</sub> compounds on learning. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996 Apr;53(4):765-9.
44. Passani MB, Blandina P. Cognitive implications for H<sub>3</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor modulation of cortical cholinergic function: a parallel story. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998 Oct;20(8):725-33.
45. Carli M, Luschi R, Samanin R. Dose-related impairment of spatial learning by intrahippocampal scopolamine: antagonism by ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Behav Brain Res.* 1997 Jan;82(2):185-94.
46. Arnsten AF, Lin CH, Van Dyck CH, Stanhope KJ. The effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on cognitive performance in aged monkeys. *Neurobiol Aging.* 1997 Jan-Feb;18(1):21-8.
47. Diez-Ariza M, Redondo C, García-Alloza M, et al. Flumazenil and tacrine increase the effectiveness of ondansetron on scopolamine-induced impairment of spatial learning in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Aug;169(1):35-41. Epub 2003 Jul 4.
48. Kumar N, Kela AK. Ondansetron amelioration of scopolamine induced cognitive deficits in three-panel runway apparatus in rats. *Indian J Exp Biol.* 2004 Sep;42(9):919-21.
49. Carey GJ, Costall B, Domeney AM, et al. Ondansetron and arecoline prevent scopolamine-induced cognitive deficits in the marmoset. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992 May;42(1):75-83.
50. Broocks A. [Ondansetron--the first highly selective 5-HT<sub>3</sub> antagonist in therapy of psychiatric diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1992 Jun;60(6):227-36.
51. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:37-45.
52. Ye JH, Ponnudurai R, Schaefer R. Ondansetron: a selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders. *CNS Drug Rev.* 2001 Summer;7(2):199-213.
53. Costall B, Naylor RJ. 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004 Feb;3(1):27-37.

54. Dekack V., Surprenant A. and North R. 5-HT<sub>3</sub> receptors are membrane to channels." *Nature* 1989; 339:706-709.
55. Barnes J.M., Barnes N.M., Champaneria S, et al. Characterisation and autoradiographic localization of 5-HT<sub>3</sub> receptor recognition site identified with [<sup>3</sup>H]-zacopride in the forebrain of the rat" - *Neuropharmacology* 1990; 29:1037-1045.
56. Davies P.A., Pistis M., Hanna M.C., et al. The 5-HT<sub>3B</sub>-subunit is a major determinate of serotonin-receptor function." *Nature* 1999; 397:359-363.
57. Davis M., and Whalen P.J. The Amigdala: Vigilance and a motion." *Mol. Psychiatry* 2001; 6:13-34.
58. Consolo S, Bertoli R, Russi G, et al. Serotonergic facilitation of acetylcholine release in vivo from rat dorsal hippocampus via serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors." *J. Neurochem.* 1994; 62:2254-2261.
59. Meneses A. Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT(1-7) receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 May; 26(3):309-19.
60. Meneses A. Do serotonin(1-7) receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem.* 2007 May; 87(4):561-72. Epub 2007 Jan 16.
61. Chu LF, Liang DY, Li X, et al (February. "From mouse to man: the 5-HT<sub>3</sub> receptor modulates physical dependence on opioid narcotics". *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19 (3): 193–205.
62. Roychoudhury M, Kulkarni SK. Effects of ondansetron on short-term memory retrieval in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1997 Jan-Feb; 19(1):43-6.
63. Sridhar N, Veeranjanyulu A, Arulmozhi DK, et al. 5-HT<sub>3</sub> receptors in selective animal models of cognition. *Indian J Exp Biol.* 2002 Feb; 40(2):174-80.
64. Corcoran, K.A., and Moren S. Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *J. Neurosci.* 2001; 21:1720-1726.
65. Hodges H, Sowinski P, Turner JJ, Fletcher A. Comparison of the effects of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists WAY-100579 and ondansetron on spatial learning in the water maze in rats with excitotoxic lesions of the forebrain cholinergic projection system. *Psychopharmacology (Berl).* 1996 May; 125(2):146-61.

66. Allan A.M., Galindo R, Clynoweth Engel S R, et al. Conditional place preference for cocaine is attenuated in mice overexpressing the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Psychopharmacology* 2001; 158:18-27.
67. Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: Experimental design and evolution of general health , sensory function, motor abilities and specific behavioral test. *Brain Res.* 1999; 835: 18-26.
68. Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, et al. "Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study". *Schizophrenia Research* 2006; 88 (1–3): 102–10.
69. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, et al. "Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence". *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18 (4): 879–85. 05.
70. Generali JA, Cada DJ. Ondansetron: postanesthetic shivering". *Hospital Pharmacy* 2009; 44 (8): 670–1.
71. Zullino DF, Eap CB, Voirol P. "Ondansetron for tardive dyskinesia". *Am J Psychiatry* 2001; 158 (4): 657–8.
72. Borsini F. Different effects of tropisetron and ondansetron in learning and memory paradigms. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 Apr;56(4):571-6.
73. Levkovitz Y, Arnest G, Mendlovic S, et al. The effect of Ondansetron on memory in schizophrenic patients. *Brain Res Bull.* 2005 Apr 30;65(4):291-5.
74. Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M, et al. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res.* 2009 Feb;107(2-3):206-12. Epub 2008 Sep 13.
75. Sirota P, Mosheva T, Shabtay H, et al. "Use of the selective serotonin 3 receptor antagonist ondansetron in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia". *Am J Psychiatry* 2000; 157 (2): 287–9.
76. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, et al. "Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist". *Neurology* 1995; 45 (7): 1305–8.
77. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. "Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive compulsive disorder". *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (9): 1025–30.

78. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
79. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.
80. ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists.
81. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–71
82. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
83. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179–86.
84. Theotoka I, Kapaki E, Vagenas V, et al. (2007). Preliminary report of a validation study of Instrumental Activities of Daily Living in a Greek sample. *Percept Mot Skills.*, 104(3 Pt 1): 958-60.
85. Multilingual Aphasia Screening Test (MAE), (Benton, A. L., Hamsher, K. deS., & Sivan, A. B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination* (3<sup>rd</sup> ed.). Iowa City: AJA.
86. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. (1993). Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 41(11): 1235-40.
87. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al: Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–8.
88. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975: 189–98.
89. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the Mini Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993 May 12;269(18):2386-91.
90. Small GW. What we need to know about age related memory loss. *BMJ.* 2002 Jun 22;324(7352):1502-5.

91. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Sep;40(9):922-35.
92. Brayne C, Calloway P. The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing.* 1990 Mar;19(2):91-6.
93. Juby A, Tench S, Baker V. The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ.* 2002 Oct 15;167(8):859-64.
94. Shiroky JS, Schipper HM, Bergman H, et al. Can you have dementia with an MMSE score of 30? *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007 Oct-Nov;22(5):406-15.
95. Beck AT (2006) "Depression-Causes and Treatment"-Philadelphia University of Pennsylvania Press ISBN-0-8122-1032-8
96. Allen JP (2003) "An Overview of Beck;s Cognitive Theory of Depression in Contemporary Literature". <http://www.personalityresearch.org/papers/allen.html>
97. American Psychiatric Association-"Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" 4-th edition, text revision, Washington DC; American Association, 2000.
98. Arnett, James A.; Labovitz, Seth S. Effect of Physical Layout in Performance of the Trail Making Test. *Psychological Assessment, Volume 7 (2): 220-221*
99. Fals-Stewart, William. An interrater reliability study of the Trail Making Test (Parts A and B). *Perceptual and Motor Skills, Vol 74(1), Feb 1992, 39-42*
100. Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills, 8, 1958, 271-276.*
101. Corrigan JD, Hinkeldey NS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987 Jul;43(4):402-9.
102. Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *J Clin Exp Neuropsychol.* 1995 Aug;17(4):529-35.
103. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Huber H, Gaenslen A, Godau J, Eschweiler GW, Berg D, Maetzler W. Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study. *PLoS One.* 2011;6(11):e27831. Epub 2011 Nov 16.
104. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol.* 2001;8(3):161-6.

105. Sumerall SW, Timmons PL, James AL, et al. Expanded norms for the Controlled Oral Word Association Test. *J Clin Psychol.* 1997 Aug;53(5):517-21.
106. Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, Vol 18(6), Dec 1935, 643-662.
107. Golden C J (1978) Stroop Colour and Word Test A Manual for Clinical and Experimental Uses, Chicago Illinois-Skoelting pp.1-22.
108. Kaufmann L, Ischebeck A, Weiss E, et al. An fMRI study of the numerical Stroop task in individuals with and without minimal cognitive impairment. *Cortex.* 2008 Oct;44(9):1248-55. Epub 2008 Jan 20.
109. Esther Strauss, Elisabeth M. S. Sherman, et al. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, Oxford University Press, ISBN: 0195159578
110. Lansbergen MM, Kenemans JL, van Engeland H. Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis. *Neuropsychology.* 2007 Mar;21(2):251-62.
111. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, et al. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment.* 2006 Mar;13(1):62-79.
112. Zalonis I, Christidi F, Bonakis A, et al. The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Arch Clin Neuropsychol.*, 2009;24(1): 81-8.
113. Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, et al. The 5-HT<sub>3</sub> subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci* 2002;22:1010–9.
114. Green G, Scarth J, Dickenson A. An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT<sub>3</sub> receptors in the anaesthetized rat. *Pain* 2000;89:81–8.
115. Ali Z, Wu G, Kozlov A, et al. The role of 5-HT<sub>3</sub> in antinociceptive processing in the rat spinal cord: results from behavioural and electrophysiological studies. *Neurosci Lett* 1996;208: 203–7.
116. Farber L, Stratz TH, Bruckle W, et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist tropisetron: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001;21:1–13.



117. Muller W, Stratz T. Results of the intravenous administration of tropisetron in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol* 2000; Suppl 113:59–62.
118. Haus U, Varga B, Stratz T, et al. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol* 2000;Suppl 113:55–8.
119. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Alimen Pharmacol Ther* 1999;13:1149 –59.
120. Watson ME, Lacey L, Kong S, et al. Alosetron improves quality of life in women with diarrhoea - predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenrol* 2001;96:455–9
121. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhoea - predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:1733–40.
122. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998;55:173– 89.
123. Ye JH, Mui WC, Ren J, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg* 1997;85(5):1116-21.
124. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999;89:197–9.
125. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001;56:902–5.
126. Ali Z, Wu G, Kozlov A, Barasi S. The role of 5HT<sub>3</sub> in nociceptive processing in the rat spinal cord: results from behavioural and electrophysiological studies. *Neurosci Lett* 1996;208(3):203-7.