



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**«ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»**

**ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΙΧΑ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**«ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»**

**ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΙΧΑ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016**



«Η έγκρισης της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα, Ν 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».





**Ημερομηνία αίτησης της κ. Μίχα Γεωργίας:** 17-3-2010

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 687<sup>α</sup>/8-6-2010

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Γιαννάκης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 24-6-2010

*«Μετεγχειρητική Έκπτωση Γνωσιακών Λειτουργιών και Γενική Αναισθησία»*

**Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής** 704<sup>α</sup>/25-1-2011

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ζαλώνης Ιωάννης, Λέκτορας Ψυχολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 788<sup>α</sup>/31-5-2016

<b>Αποστολάκης Ευστράτιος</b>	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Παπαδόπουλος Γεώργιος</b>	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Πασχόπουλος Μηνάς</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Αρναούτογλου Ελένη</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



**Γιαννάκης Δημήτριος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας επί του Επιστημονικού Πεδίου της Φυσιοπαθολογίας του Ουροποιητικού Συστήματος και της Ενδοσκοπικής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Ζαλώνης Ιωάννης**

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Τζίμας Πέτρος**

Επίκουρος Καθηγητής Ανασθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 21-6-2016

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

**Η Γραμματέας του Τμήματος**



**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



Στον Κώστα και την Ελένη

Στους γονείς μου



**Η** εκπόνηση της παρούσας διατριβής δεν θα ήταν εφικτή δίχως την πολύτιμη βοήθεια πολλών ανθρώπων.

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της παρούσας διατριβής κυρία Ελένη Αρναούτογλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου την διατριβή αυτή και για την συνεχή παρουσία της δίπλα μου από το 2010 έως και σήμερα. Η πολυεπίπεδη βοήθεια της και η στήριξή της όλα αυτά τα χρόνια ήταν πολύτιμη και συνετέλεσε όχι μόνο στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής αλλά και γενικότερα στην εκπαίδευση μου στην έρευνα και στην αναισθησιολογία

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Γεώργιο Παπαδόπουλο, Καθηγητή Αναισθησιολογίας για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράσταση του σε όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας και για την πίστη του στις ικανότητές μου να ανταπεξέλθω στις απαιτήσεις του πονήματος.

Λίγα λόγια δεν είναι σίγουρα αρκετά για να αναφερθώ στον κύριο Ιωάννη Ζαλώνη, Επίκουρο Καθηγητή Ψυχολογίας, ο οποίος με εισήγαγε στον άγνωστο κόσμο της νευροψυχολογίας και με εκπαίδευσε στα νευροψυχολογικά τεστ που αποτέλεσαν τον πυρήνα της παρούσας διατριβής. Υπήρξε ακούραστος δάσκαλος και καθοδηγητής στις δυσκολίες και συνετέλεσε σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Πέτρο Τζίμα, Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας. Με τις πολύτιμες επιστημονικές του συμβουλές συνετέλεσε όχι μόνο στην ολοκλήρωση αλλά και στην επιστημονική βελτίωση της παρούσας διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και δέχτηκαν σε μια δύσκολη στιγμή προσωπικής κρίσης εξαιτίας της νόσου να εμπλακούν σε ένα απαιτητικό πρωτόκολλο και να μείνουν πιστοί σε αυτό. Είναι πάνω από όλα μεγάλη μου τιμή που με εμπιστεύτηκαν και μου αφιέρωσαν τόσο από τον χρόνο τους.





# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>A)</b>	<b><u>Κλινική Νευροψυχολογία</u></b>	<b>7</b>
	➤ <i>Εισαγωγικές έννοιες-Ορισμοί</i>	<b>7</b>
	➤ <i>Ιστορική Αναδρομή</i>	<b>8</b>
<b>B)</b>	<b><u>Χαρτογράφηση των νοητικών λειτουργιών</u></b>	<b>11</b>
	➤ <i>Αρχιτεκτονική δομή</i>	<b>11</b>
<b>Γ)</b>	<b><u>Εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας</u></b>	<b>17</b>
	➤ <i>Ο εξεταστής</i>	<b>17</b>
	➤ <i>Διενέργεια της εξέτασης: χρονικό πλαίσιο</i>	<b>18</b>
	➤ <i>Διενέργεια της εξέτασης: Αρχική συνέντευξη-καταγραφή των στοιχείων του εξεταζόμενου</i>	<b>18</b>
	➤ <i>Διενέργεια της εξέτασης: Παρατηρήσεις και νευροψυχολογικές δοκιμασίες</i>	<b>20</b>
<b>Δ)</b>	<b>Μετεγχειρητική Έκπτωση Νοητικών Λειτουργιών (ΜΕΝΛ)</b>	<b>25</b>
	➤ <i>Ορισμός -Διαφορική Διάγνωση</i>	<b>25</b>
	➤ <i>Ιστορική αναδρομή</i>	<b>26</b>
	➤ <i>Επίπτωση</i>	<b>27</b>
	➤ <i>Παράγοντες κινδύνου</i>	<b>28</b>
	➤ <i>Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί</i>	<b>33</b>
	➤ <i>Πρόληψη-προφύλαξη</i>	<b>40</b>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ** **43**

<b>1)</b>	<b>Σκοποί της μελέτης</b>	<b>45</b>
<b>2)</b>	<b>Μεθοδολογία της έρευνας και Σχεδιασμός</b>	<b>47</b>
	➤ <i>Δειγματοληψία-Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού</i>	<b>47</b>
<b>3)</b>	<b>Προεγχειρητική αξιολόγηση</b>	<b>49</b>
<b>4)</b>	<b>Εργαλεία της μελέτης</b>	<b>53</b>
<b>5)</b>	<b>Διεγχειρητική Αξιολόγηση</b>	<b>67</b>
<b>6)</b>	<b>Μετεγχειρητική Αξιολόγηση</b>	<b>69</b>

<b>7)</b>	<b>Στατιστική Ανάλυση</b>	<b>71</b>
<b>8)</b>	<b>Εμπιστευτικότητα/ Δεοντολογία</b>	<b>73</b>
<b>9)</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>75</b>
➤	<i>Βραχυπρόθεσμη ΜΕΝΛ</i>	<b>87</b>
➤	<i>Ο ρόλος της φλεγμονής</i>	<b>87</b>
➤	<i>Μακροπρόθεσμη ΜΕΝΛ</i>	<b>88</b>
<b>10)</b>	<b>Συζήτηση</b>	<b>91</b>
<b>11)</b>	<b>Περιορισμοί της μελέτης</b>	<b>95</b>
	<b>Περίληψη στην Ελληνική Γλώσσα</b>	<b>99</b>
	<b>Summary</b>	<b>101</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>107</b>
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	<b>121</b>
	<b>1) ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>123</b>

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## A) Κλινική Νευροψυχολογία & Νοητικές Λειτουργίες

### ➤ Εισαγωγικές έννοιες-Ορισμοί

Η **νοητική λειτουργία** αποτελεί το σύνολο των νοητικών ικανοτήτων ενός ατόμου, όπως είναι η αντίληψη, η προσοχή, η εκμάθηση, η μνήμη, η επεξεργασία του γραπτού και προφορικού λόγου, η διαμόρφωση σκέψεων, συνειρμών και πεποιθήσεων<sup>1</sup>. Οι τέσσερις μεγάλες κατηγορίες των νοητικών λειτουργιών διαμορφώθηκαν ως ανάλογα της λειτουργίας ηλεκτρονικών υπολογιστών: είσοδος-αποθήκευση –επεξεργασία δεδομένων- έξοδος. Προκύπτουν οι εξής λειτουργίες 1) δεκτικές που περιλαμβάνουν τις ικανότητες της επιλογής, απόκτησης και ενσωμάτωσης της πληροφορίας 2) μνήμης και εκμάθησης των δεδομένων με δυνατότητα αποθήκευσης και ανάκλησης αυτών, 3) σκέψης, που συμπεριλαμβάνει την νοητική οργάνωση των πληροφοριών 4) έκφρασης, που αποτελεί το μέσο με το οποίο τα δεδομένα μετατρέπονται σε επικοινωνία<sup>2</sup>.

Η **γνωστική ψυχολογία** είναι ο επιστημονικός κλάδος που ερευνά τη νοητική λειτουργία. Στηρίζεται στην αρχή ότι μπορεί να μελετηθεί ως ένα σύνολο διαφορετικών νοητικών ικανοτήτων που μπορούν να αναγνωριστούν ως διαφορετικές οντότητες<sup>3</sup>. Όποια θεωρία αφορά την γνωστική λειτουργία ουσιαστικά αφορά τις νοητικές οντότητες που συμμετέχουν στην συγκεκριμένη λειτουργία και αναζητά την αρχιτεκτονική δομή των νευρωνικών οδών που συμμετέχουν<sup>4</sup>.

Η επιστήμη της **νευροψυχολογίας** αποτελεί κλάδο της Ψυχολογίας που διακρίνεται από το γεγονός ότι μελετά άτομα με διαταραχή της νοητικής λειτουργίας με σκοπό να εντοπίσει τα αίτια αυτής της απόκλισης από την φυσιολογική κατάσταση και να μελετήσει τα συστήματα που ενεργοποιούνται κατά την διάρκεια της δυσλειτουργίας αυτής<sup>5</sup>.

Η κοινωνική νευροεπιστήμη αποτελεί νέο πεδίο έρευνας που έχει ως στόχο να ερμηνεύσει γεγονότα μέσα από την αλληλεπίδραση τριών επιπέδων: 1) *το κοινωνικό επίπεδο* όπου συμπεριλαμβάνονται όλοι οι παράγοντες που επηρεάζουν την συμπεριφορά του ατόμου και τις εμπειρίες του, 2) *το γνωστικό επίπεδο*, που συμπεριλαμβάνει μηχανισμούς επεξεργασίας των πληροφοριών που

προέρχονται από τα κοινωνικά φαινόμενα και 3) *το νευρωνικό επίπεδο* που συμπεριλαμβάνει τις εγκεφαλικές διεργασίες και μηχανισμούς που ενεργοποιούνται για να υποστηρίξουν τις νοητικές λειτουργίες<sup>6</sup>.

### ➤ Ιστορική Αναδρομή

Η αναζήτηση της νοητικής λειτουργίας ξεκινά από τον Πλάτωνα (427.–347 π.Χ.) και τον Αριστοτέλη (384 -322 π.Χ.). Ο Πλάτων περιγράφει κατά τρόπο συστηματικό την γέννηση της γνώσης ως μία συνολική διαδικασία, η οποία ξεκινά από την επίδραση των αντικειμένων του εξωτερικού κόσμου επί της αισθητικής δύναμης της συνειδήσης (ψυχής) και ολοκληρώνεται με την εκφορά κρίσεων και τον σχηματισμό προτάσεων από τον νου ή τον λόγο που εδράζεται σε ένα κέντρο<sup>3</sup>. Θεωρεί ότι ο νους είναι σαν ένα κομμάτι κερί όπου πάνω σε αυτό εντυπώνονται οι αντιλήψεις και οι ιδέες. Ένα από τα βασικά ερωτήματα που έθεσε μελετώντας τον νου είναι πως οι άνθρωποι φαίνεται να αποκτούν γνώση ανάλογη της πληροφορίας που δέχονται, παρόλα αυτά φαίνεται να δημιουργούν πολλαπλάσιες προσαρμοστικές συμπεριφορές σε καταστάσεις που δεν έχουν εκτεθεί στο παρελθόν<sup>7</sup>.

Ο Αριστοτέλης, αναφέρει ότι το σημείο αφετηρίας απόκτησης των γνώσεων είναι η ενεργοποίηση της αισθητικότητας που παράγει «φαντασίες», όπως τις αποκαλεί, οι οποίες με την σειρά τους προκαλούν την δραστηριοποίηση του νου και την παραγωγή των εννοιών. Πίστευε ότι οι νοητικές λειτουργίες εδράζονται στην καρδιά και ότι ο εγκέφαλος λειτουργεί ως μέσο θερμορύθμισης του σώματος<sup>8</sup>.

Η αντίληψη ότι ο εγκέφαλος είναι το κέντρο της γνωστικής λειτουργίας αποδίδεται στον Ρωμαίο Κλαύδιο Γαληνό (129-217 μ.Χ) αν και υπάρχουν αναφορές ότι πριν τον Πλάτωνα και τον Αριστοτέλη, ο Αλκμέων ο Κροτωνιάτης (5ος π.Χ αιώνας) αναφέρθηκε στον εγκέφαλο ως την πηγή της γνώσης<sup>9</sup>. Οι πηγές της αναζήτησης μας οδηγούν στην συνέχεια στον 19<sup>ο</sup> αιώνα όπου η φρενολογία, μια ψευδοεπιστημονική προσέγγιση της γνωστικής νευροεπιστήμης με πρεσβευτές τους Joseph Gall και JG Spurzheim, στηρίχθηκε στην αντίληψη ότι η

συμπεριφορά μπορεί να καθοριστεί από το σχήμα του κρανίου μέσω της ψηλάφησης των προεξοχών που εμφανίζει<sup>10</sup>. Σύντομα εγκαταλείφθηκε αυτή η θεωρία και αντικαταστάθηκε από αυτήν του John Hughlings Jackson που κατέληξε μετά από μελέτες ασθενών με επιληψία ότι οι νοητικές λειτουργίες είναι εντοπισμένες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου<sup>11</sup>. Λίγα χρόνια μετά οι Pierre Paul Broca και Karl Wernicke επιβεβαίωσαν την θεωρία αυτή μελετώντας ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη και κατέληξαν ότι η διατάραξη της φυσιολογίας των εγκεφαλικών δομών προκαλεί διαφορετικές συμπεριφορικές αλλαγές<sup>12</sup>. Ακολούθησε η χαρτογράφηση του εγκεφάλου από τον Korbinian Brodmann<sup>13</sup> που αποτέλεσε σταθμό στην νευροεπιστήμη.

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα αμφισβητήθηκε η γνωστική νευροψυχολογία από τον John B Watson που το 1913 εισήγαγε την έννοια του συμπεριφορισμού, προτείνοντας ότι οι ψυχολόγοι θα πρέπει να μελετούν μόνο ότι μπορεί να παρατηρηθεί αντικειμενικά ως αντίδραση του οργανισμού σε ένα ερέθισμα και όχι να μελετούν νοητικές λειτουργίες οι οποίες δεν είναι ορατές<sup>14</sup>. Η γνωστική επιστήμη άρχισε να αναδύεται ως αυτόνομο επιστημονικό πεδίο στα τέλη της δεκαετίας του 1950. Σε αυτό συνετέλεσαν διάφοροι παράγοντες εκείνης της εποχής όπως η εγκατάλειψη του συμπεριφορισμού στη μελέτη του νου και ο φορμαλισμός στη γλωσσολογία που εισήγαγε ο Noam Chomsky<sup>15</sup>. Η ανάπτυξη των υπολογιστών και της τεχνητής νοημοσύνης (John McCarthy, Marvin Minsky, Allen Newell, Herbert Simon)<sup>16</sup> ενίσχυσαν περαιτέρω την ανάπτυξη της γνωστικής νευροψυχολογίας και σταθμό αποτελεί το άρθρο του George A. Miller<sup>17</sup> για τον μαγικό αριθμό «7» και τα όρια της βραχυπρόθεσμης μνήμης. Έκτοτε πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει που αφορούν την γνωστική νευροψυχολογία και με την συνεργασία των νευροεπιστημών, φτάσαμε σήμερα να υπάρχει όχι μόνο η γνώση γύρω από αυτή την επιστήμη, να διερευνάται η πιθανή αλληλεπίδρασή της με το συναίσθημα<sup>18</sup> αλλά και υπάρχουν πολυάριθμα νευροψυχολογικά εργαλεία που μπορούν να αντικειμενοποιήσουν την γνωσιακή κατάσταση των ατόμων, να εντοπίσουν την έκπτωση των λειτουργιών αυτών και να οδηγήσουν στην διάγνωση.





## B) Χαρτογράφηση της γνωστικής λειτουργίας

### ➤ Αρχιτεκτονική δομή

Η γνώση γύρω από την χαρτογράφηση της γνωστικής λειτουργίας προέρχεται κυρίως από το μοντέλο των νοητικών ενοτήτων όπου συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου φαίνεται ότι είναι υπεύθυνες για πολύπλοκες γνωστικές λειτουργίες. Με τις νέες διαθέσιμες τεχνικές απεικόνισης των εγκεφαλικών δομών και λειτουργιών φαίνεται ότι η παραπάνω θεωρία είναι υπεραπλουστευμένη, αφού έχουν εντοπιστεί και αναγνωριστεί δίκτυα διαφορετικών εγκεφαλικών δομών που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση κατά της διενέργεια μιας γνωστικής λειτουργίας<sup>19</sup>. Η γνωστική κατάσταση ενός ατόμου φαίνεται ότι είναι μια διεργασία εν εξελίξει που εδράζεται στην παιδική ηλικία, μορφοποιείται στην εφηβεία και στα επόμενα χρόνια της ενήλικης ζωής<sup>20-23</sup> και εκπίπτει στους ηλικιωμένους<sup>24,25</sup>, ενώ υπάρχουν δεδομένα για την διαφοροποίηση αυτής ανάλογα με το φύλο<sup>26</sup>.

Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αναζήτηση της αρχιτεκτονικής δομής της γνωστικής λειτουργίας ποικίλουν, ξεκινώντας από την χαρτογράφηση του εγκεφάλου του Korbinian Brodmann<sup>13</sup> και νευροχημικούς χάρτες που αποδίδουν το προφίλ των νευροδιαβιβαστών<sup>27</sup>, φτάνοντας σε εξελιγμένες απεικονιστικές μεθόδους ανάλογα με την προς μελέτη δομή. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron emission tomography: PET), ο λειτουργικός μαγνητικός συντονισμός (functional magnetic resonance imaging: fMRI) και εκείνος που στηρίζεται στα επίπεδα του οξυγόνου του αίματος (fMRI blood-oxygen-level-dependent: BOLD), αποτελούν τεχνικές που μπορούν να εντοπίσουν κομβικά σημεία των νευρωνικών δικτύων μέσω της αύξησης του μεταβολισμού ή της αύξησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής αντίστοιχα και η τεχνική της καταγραφής δυναμικών (local field potential:LFP) χρησιμοποιεί τις συγχρονισμένες ταλαντώσεις των δομών για να καταγράψει την συμμετοχή τους στην προς μελέτη γνωστική λειτουργία<sup>19,28,29</sup>. Επίσης, δοκιμασίες διάχυσης του μαγνητικού συντονισμού (DTI: diffusion tensor imaging και DSI: diffusion spectrum imaging) μπορούν να εντοπίσουν νευρωνικές οδούς μέσω των διαφορετικών πυκνοτήτων που απεικονίζεται κάθε περιοχή του εγκεφάλου<sup>30,31</sup>.

Η γνωστική λειτουργία σχετίζεται με μια ταχέως εναλλασσόμενη και ευρείας κατανομής ενεργοποίηση νευρωνικών δικτύων που συμπεριλαμβάνουν πολυάριθμες φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους<sup>32-34</sup>. Η λειτουργικότητα του εγκεφαλικού φλοιού φαίνεται ότι αποτελεί προαπαιτούμενο στοιχείο για την ομαλή γνωστική λειτουργία και στηρίζεται σε δύο βασικές αρχές, τον λειτουργικό διαχωρισμό και την λειτουργική ενσωμάτωση που επιτρέπουν την ταχεία ανάκληση αποθηκευμένων πληροφοριών και τη δημιουργία σχετικών νοητικών καταστάσεων<sup>35</sup>. Η σπουδαιότητα της ακεραιότητας του εγκεφαλικού φλοιού στην γνωστική λειτουργία επιβεβαιώνεται από ευρήματα που σχετίζουν την λέπτυνσή του με την ήπια γνωστική δυσλειτουργία (MCI: mild cognitive impairment) και τη νόσο Alzheimer καθώς και με τη φυσιολογική έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους<sup>36-38</sup>. Οι φλοιώδεις περιοχές έχουν τέτοια οργάνωση ώστε να μπορούν να αποθηκεύουν γεγονότα που αφορούν την μακροπρόθεσμη μνήμη<sup>39</sup>.

Ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί μια συλλογή νεοφλοιωδών περιοχών που επικοινωνούν μεταξύ τους, φτιάχνοντας ένα καλά δομημένο δίκτυο που στέλνει και δέχεται διασυνδεδεμένες ίνες με όλα τα αισθητικά, κινητικά φλοιώδη συστήματα αλλά και με πολλαπλές υποφλοιώδεις δομές<sup>40</sup>. Αναφέρεται ως η έδρα της συνείδησης<sup>41</sup>. Ειδικά η αρχιτεκτονική δομή του πλάγιου προμετωπιαίου λοβού φαίνεται ότι αποτελεί το κέντρο της επεξεργασίας των ερεθισμάτων που φτάνουν στην περιοχή<sup>42</sup>. Ανώτερες επιτελικές λειτουργίες εδράζονται εκεί και οι συσχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στην δομή της οδηγούν σε έκπτωση της ενεργού μνήμης<sup>36,43</sup>. Οι διασυνδέσεις του προμετωπιαίου με υποφλοιώδεις και οπίσθιες φλοιώδεις δομές του δίνουν την δυνατότητα να ελέγχει την γνωστική λειτουργία και να λαμβάνει μέρος στους μηχανισμούς λήψης αποφάσεων, στη στοχευμένη δράση, στην ενεργοποίηση ή αναστολή μιας αντίδρασης, στην εκμάθηση του συστήματος ανταμοιβής, στην καταγραφή των επιδόσεων, στην εκτίμηση του αποτελέσματος και στον εντοπισμό παρεκκλίσεων των μηχανισμών αυτών<sup>40,44,45</sup>.

Ο βρεγματικός λοβός αποτελεί το κέντρο όπου επιλέγονται οι πληροφορίες που θα ενσωματωθούν στα ανώτερα κέντρα<sup>46</sup>. Επίσης έχει συσχετισθεί με την οπτικοχωρική διεργασία, την ενεργός μνήμη<sup>47</sup>, την εγρήγορση,

την δημιουργία νοητικών εικόνων, την ικανότητα υπολογισμού και την στερεοσκοπική όραση<sup>28,48</sup>. Μελέτες σε ανθρώπους με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων αναδεικνύουν έναν «βρεγματικό χάρτη» όπου υπάρχει μια συμμετρία των δυο ημισφαιρίων σε ότι αφορά την οπτικοχωρική διεργασία, γεγονός που αποδεικνύει την επεξεργασία της σε ανώτερα κέντρα ελέγχου<sup>49</sup> και νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν ότι στην περιοχή του κατώτερου βρεγματικού φλοιού, στο σημείο όπου ενώνεται με τον οπίσθιο κροταφικό φλοιό, γίνεται η διαδικασία σύγκρισης των δεδομένων που λαμβάνονται από το περιβάλλον και αυτών που αποτελούν εμπεδωμένες συμπεριφορές του ατόμου<sup>50,51</sup>. Επίσης στην ίδια περιοχή εντοπίζεται το κέντρο της εμπάθειας, του προσανατολισμού, της προσοχής<sup>52</sup> και της ικανότητας νοητικής απεικόνισης της περιστροφής των αντικειμένων στον χώρο<sup>53</sup>.

Ο βρεγματικός λοβός δέχεται διασυνδεδετικές νευρικές ίνες προερχόμενες από το άνω διδύμιο, που σχετίζονται με τις σακκαδικές διακεκομμένες κινήσεις των οφθαλμών και την επεξεργασία της αντίληψης της όρασης, από τον ιππόκαμπο που σχετίζονται με την ικανότητα της πλοήγησης και της αντίληψης της θέσης του σώματος στον χώρο και τέλος από τον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας. Η συσχέτιση μεταξύ του οδοντωτού πυρήνα και της γνωστικής λειτουργίας δεν είναι σαφής, φαίνεται όμως ότι σε βλάβες στην περιοχή αυτή υπάρχει έκπτωση της νόησης που πιθανά οφείλεται σε αυτήν την επικοινωνία μέσω των διασυνδεδετικών ινών<sup>54</sup>.

Ο κροταφικός φλοιός αποτελεί τον κύριο ακουστικό φλοιό και κυρίως λειτουργεί ως την αποθήκη της ακουστικής μνήμης<sup>55</sup>. Επίσης περιέχει περιοχές που καταγράφουν οπτικά ερεθίσματα από τα άνω τεταρτημόρια των οπτικών πεδίων και οι βλάβες στις περιοχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα οπτικό-αντιληπτικές διαταραχές<sup>56</sup>. Σε συνδυασμό με το μεταιχμιακό σύστημα και τον ιππόκαμπο αποτελεί σημαντικό σταθμό εκμάθησης και αποθήκευσης δεδομένων<sup>39,57</sup>.

Στον ινιακό λοβό καταλήγει η οπτική οδός και συγκεκριμένα στο τμήμα του φλοιού όπου γίνεται η καταγραφή των ερεθισμάτων. Μεμονωμένες βλάβες στον οπτικό φλοιό δεν επηρεάζουν την επεξεργασία και την κατανόηση των οπτικών

ερεθισμάτων αλλά απαιτούνται ταυτόχρονες βλάβες και σε περιοχές του βρεγματικού λοβού για να παρατηρηθεί αλλαγή στην οπτικοχωρική ικανότητα<sup>58</sup>.

Η παρεγκεφαλίδα είχε συσχετισθεί στο παρελθόν αποκλειστικά με τον έλεγχο των κινήσεων, νεότερα όμως δεδομένα επεκτείνουν την δράση της και στην γνωστική λειτουργία. Φαίνεται ότι συμμετέχει στην διαδικασία της ηθελημένης εκλεκτικής προσοχής σε διαφορετικά ερεθίσματα με την συνεργασία δομών όπως είναι το προσκέφαλο του θαλάμου, το άνω διδύμιο και ο βρεγματικός λοβός<sup>59</sup>. Μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη ανατροφοδοτούμενων δικτύων μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού, της παρεγκεφαλίδας και των βασικών γαγγλίων που δραστηριοποιούνται κατά την διάρκεια γνωστικών λειτουργιών και με απεικονιστικές μεθόδους έχει φανεί ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας κατά την διενέργεια δραστηριότητας που περιελάμβανε λεκτικές αποκρίσεις<sup>60-62</sup>. Σύμφωνα με τις εκτεταμένες μελέτες του Schmachmann και των συνεργατών του γύρω από την αρχιτεκτονική της παρεγκεφαλίδας και την σχέση της με την γνωστική λειτουργία φαίνεται ότι διαταραχές της δομής της συσχετίζονται με διαταραχές προσοχής και ελέγχου του συναισθήματος, διαταραχές αυτιστικού και ψυχωτικού τύπου<sup>63</sup>. Η ίδια ομάδα επιστημόνων έχει αναφερθεί στο σύνδρομο επίδρασης στην γνωστική συναισθηματική λειτουργία ενηλίκων (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Adults), το οποίο περιλαμβάνει οντότητες όπως είναι ανώτερες επιτελικές λειτουργίες (προγραμματισμός, λεκτική ευφράδεια, κατανόηση αφηρημένων εννοιών, working memory=ενεργός μνήμη), ικανότητα αναγνώρισης και οργάνωσης του χώρου, αλλαγές στην προσωπικότητα και αναγραμματισμός που αποδίδονται σε γνωστικές λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας<sup>64</sup>. Συνοπτικά η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει στην γνωστική λειτουργία με διεργασίες όπως η κατανόηση αφηρημένων εννοιών, η λεκτική ευφράδεια, η οπτικοχωρική ικανότητα, η προσοχή, η διαμόρφωση συναισθημάτων, η γλωσσολογική διαδικασία, η ενεργός μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας των δεδομένων<sup>63,65-67</sup>.

Στην περιοχή του διεγκεφάλου βρίσκονται δυο σημαντικές δομές που συμμετέχουν στην γνωστική λειτουργία. Ο θάλαμος και ο υποθάλαμος. Ο θάλαμος έχει ένα πλούσιο δίκτυο νευρικών διασυνδέσεων με φλοιώδεις περιοχές που τον καθιστά το κέντρο των αισθητικών ερεθισμάτων. Έχει επίσης διασυνδεδετικό δίκτυο με τον προμετωπιαίο φλοιό, τον κροταφικό φλοιό, την αμυγδαλή και τον

υποθάλαμο, έχοντας έτσι ενεργό ρόλο σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες όπως είναι η μνήμη, η συσχέτιση και η μεταφορά πληροφοριών, η εκμάθηση και η ανάκληση δεδομένων<sup>55,68</sup>. Επιπλέον πυρήνες του θαλάμου είναι υπεύθυνοι για την επεξεργασία της γλώσσας, την αναγνώριση των σχημάτων και την ανακατασκευή σχεδίων<sup>69</sup>. Ο υποθάλαμος σχετίζεται με την μνήμη και την ικανότητα επεξεργασίας των δεδομένων<sup>70,71</sup>.

Τα βασικά γάγγλια αποτελούν μια κυρίαρχη δομή του εγκεφάλου που αποτελούνται από τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και την ωχρά σφαίρα. Αρχικά θεωρούταν ότι συμμετείχαν αποκλειστικά στον συντονισμό και στην εκτέλεση των κινήσεων, μια θεώρηση που τροποποιήθηκε όταν ανακαλύφθηκαν διασυνδετικές ίνες μεταξύ των βασικών γαγγλίων, του προμετωπιαίου φλοιού, του θαλάμου και του φλοιού του προσαγωγίου που σχετίζονται με ανώτερες νοητικές λειτουργίες<sup>61,67</sup>. Οι λειτουργίες αυτές είναι η εκμάθηση, η ενεργός μνήμη, η αντίληψη, η προσοχή, η επιτελική συμπεριφορά και η δημιουργία συνηθειών ενός ατόμου<sup>72-74</sup>.

Τέλος το μεταιχμιακό σύστημα λαμβάνει μέρος στην γνωστική κατάσταση ενός ατόμου. Συγκεκριμένες δομές του έχουν συσχετισθεί με αυτή την ιδιότητα όπως είναι η αμυγδαλή, ο φλοιός του προσαγωγίου και ο ιππόκαμπος<sup>75</sup>. Η αμυγδαλή έχει διασυνδετικές νευρικές ίνες με τον εγκεφαλικό φλοιό, τον ιππόκαμπο, τα βασικά γάγγλια, τον θάλαμο, τον υποθάλαμο και τους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους, δίνοντας της έτσι την δυνατότητα να συμμετέχει σε γνωσιακές λειτουργίες όπως είναι η εκμάθηση, η προσοχή, η λήψη αποφάσεων και η κριτική σκέψη<sup>56,76</sup>. Επίσης στην μελέτη των επιμέρους πυρήνων της αμυγδαλής στηρίχθηκε η αντίληψη ότι η γνωστική λειτουργία συσχετίζεται με το συναίσθημα και συγκεκριμένα με την επίδραση αυτού στην εκμάθηση, στη μνήμη, στην προσοχή, στην επεξεργασία των εξωτερικών ερεθισμάτων και στη διαφορετική συναισθηματική απόκριση σε αυτά<sup>18</sup>.

Ο φλοιός του προσαγωγίου βρίσκεται άνωθεν του μεσολοβίου και αποτελεί έναν σχηματισμό που διαθέτει εξειδικευμένες περιοχές για την λήψη και επεξεργασία αισθητικών, κινητικών, γνωσιακών και συναισθηματικών ερεθισμάτων και λειτουργεί με το να επηρεάζει με την σειρά του άλλες περιοχές του εγκεφάλου

που σχετίζονται με τις διεργασίες αυτές<sup>77</sup>. Φαίνεται ότι υπάρχουν διασυνδετικές ίνες μεταξύ του προσαγωγίου και των παρακάτω δομών: 1) του κινητικού φλοιού και του νωτιαίου μυελού που σχετίζονται με τον έλεγχο των κινητικών αποκρίσεων, 2) της προμετωπιαίας περιοχής που συνδέεται με αμφίδρομες φλοιο-φλοιώδεις διασυνδέσεις που σχετίζονται με την γνωστική λειτουργία και 3) του θαλάμου και των πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους που σχετίζονται με την διαδικασία της εγρήγορσης<sup>78,79</sup>. Στο σημείο αυτό αναφέρεται ότι πιθανά βρίσκεται η έδρα του ελέγχου της γνωστικής λειτουργίας. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, η γνωστική λειτουργία ενεργοποιείται όταν το άτομο καλείται να αντιδράσει σε αντικρουόμενα ερεθίσματα από το περιβάλλον και αυτό γεννά έναν επαναπροσδιορισμό της γνωστικής λειτουργίας με σκοπό να αντιμετωπιστούν άμεσα όταν επαναληφθούν στο μέλλον<sup>80,81</sup>.

Ο ιππόκαμπος βρίσκεται στην έσω πτυχή κάθε κροταφικού λοβού και τον διασχίζει σχεδόν καθ' όλο το μήκος του. Αποτελεί ένα κυρίαρχο συστατικό στην διαδικασία της μνήμης και συγκεκριμένα στην μνήμη του χώρου και στην μνήμη γεγονότων (episodic m.) όπου η τελευταία έχει ως στόχο την συσχέτιση της υποκειμενικής συνειδητότητας με την αίσθηση του χρόνου όταν γίνεται ανάκληση των γεγονότων αυτών. Επίσης συνδέεται με την καταγραφή αναμνήσεων που σχετίζονται με την όσφρηση και με στιγμές επιβράβευσης<sup>82</sup>. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατό ένα άτομο να ταξιδεύει μέσα στον χρόνο, να εντοπίζει παρόμοιες εμπειρίες και να μπορεί να αντιμετωπίζει καλύτερα αντίστοιχα γεγονότα στο παρόν<sup>83</sup>.

## Γ) Εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας

Η γνωστική λειτουργία ουσιαστικά αποτελεί το σύνολο των ψυχομετρικών πληροφοριών που μπορεί να αποκτήσει ο εξεταστής από μια ποικιλία ερευνητικών εργαλείων που θα χορηγήσει στον εξεταζόμενο, σε συνδυασμό με τα δεδομένα που θα αντλήσει από το ατομικό αναμνηστικό του, από την παρατηρούμενη συμπεριφορά του, από νευροαπεικονιστικές μεθόδους στις οποίες έχει υποβληθεί, από τις απαντήσεις που δίνει σε μια δομημένη συνέντευξη και από τον σκοπό για τον οποίο βρίσκεται ο εξεταζόμενος υπό νευροψυχολογική εκτίμηση<sup>84</sup>. Όλα αυτά τα δεδομένα θα συνθέσουν την εικόνα της γνωστικής κατάστασης του ατόμου και για αυτό θα πρέπει κάθε τέτοια εκτίμηση να είναι εξατομικευμένη στις ανάγκες, στις ικανότητες και στους περιορισμούς κάθε εξεταζόμενου<sup>2</sup>.

### ➤ Ο εξεταστής

Ο εξεταστής που καλείται να εκτιμήσει την γνωστική λειτουργία ενός ατόμου πρέπει να διαθέτει ένα μεγάλο εύρος γνώσεων στους τομείς της νευροπαθολογίας, νευροανατομίας, και νευροφυσιολογίας και να έχει εκπαιδευτεί στον τρόπο με τον οποίο θα αντλήσει τις πληροφορίες από τις διαθέσιμες νευροψυχολογικές δοκιμασίες αλλά και από τον ίδιο τον εξεταζόμενο<sup>85</sup>. Ο σκοπός του είναι να καταλήξει σε μια σύνθεση των πληροφοριών που θα λάβει για να οδηγηθεί στη διάγνωση μιας ενδεχόμενης δυσλειτουργίας, για να βοηθήσει στο σχεδιασμό της απαιτούμενης θεραπείας και φροντίδας. Επίσης για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα ενός θεραπευτικού σχήματος, για να πιστοποιήσει την γνωστική κατάσταση ενός ατόμου εμπλεκόμενο σε νομική υπόθεση, για την διενέργεια ενός ερευνητικού πρωτόκολλου, για εκπαιδευτικούς λόγους<sup>58,86</sup>. Οι δεξιότητες και η εμπειρία του εξεταστή θα πρέπει να τον καθιστούν ικανό να μπορεί να ερμηνεύσει σωστά τις πληροφορίες, να πιστοποιήσει την εγκυρότητα των συμπτωμάτων είτε είναι αυτοαναφερόμενα, είτε προκύπτουν από τα νευροψυχολογικά εργαλεία, να διακρίνει πιθανή προσπάθεια προσποίησης από την πλευρά του εξεταζόμενου ως προς την απόδοση του σε κάποια δοκιμασία, την μεγαλοποίηση συμπτωμάτων ή την προσπάθεια απόκρυψης αυτών<sup>87</sup>.

➤ Διενέργεια της εξέτασης: Χρονικό πλαίσιο

Η νευροψυχολογική εκτίμηση του ασθενούς πρέπει να έχει μια δομή που στόχο θα έχει την πληρέστερη, ευκολότερη και συντομότερη συλλογή των δεδομένων. Αρχικά πρέπει να καθοριστεί η χρονική στιγμή κατά την οποία θα γίνει η εκτίμηση πέρα από την αρχική συλλογή των προσωπικών στοιχείων του ατόμου η οποία μπορεί να είναι σύγχρονη ή ετερόχρονη με την εξέταση του. Ο χρόνος της εξέτασης και της επανεξέτασης καθορίζεται από την υποκείμενη κατάσταση του εξεταζόμενου και το αίτιο για το οποίο υπόκειται σε αυτή τη διαδικασία. Στην περίπτωση που η εκτίμηση ακολουθεί ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μια κρανιοεγκεφαλική κάκωση τότε προτείνεται να γίνει 12 εβδομάδες μετά την οξεία φάση που θα έχει σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ατόμου. Στην περίπτωση που αφορά εξελισσόμενες καταστάσεις γνωστικής δυσλειτουργίας ή άνοιας απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εκτιμήσεις για να διαπιστωθεί η πορεία της κατάστασης ξεκινώντας από το χρόνο μηδέν στο παρόν και με επανάληψη 6 έως 12 μήνες μετά<sup>88</sup>.

➤ Διενέργεια της εξέτασης: Αρχική συνέντευξη-καταγραφή των στοιχείων του εξεταζόμενου

Ο εξεταστής θα πρέπει να καλλιεργήσει μια σχέση εμπιστοσύνης με τον εξεταζόμενο με σκοπό την καλύτερη δυνατή του συνεργασία στις διαδικασίες που θα ακολουθήσουν. Είναι χρήσιμο να γνωρίζει ο ίδιος το λόγο για τον οποίο καλείται να εκτιμήσει το άτομο αυτό, αλλά και να εξασφαλίσει ότι ο εξεταζόμενος κατανοεί τις αιτίες για τις οποίες υποβάλλεται σε αυτή την διαδικασία, ώστε να λυθούν όλες οι πιθανές απορίες του αλλά και προκαταλήψεις που ενδεχόμενα έχει γύρω από αυτήν στο βαθμό πάντα που είναι αυτό εφικτό και το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ατόμου. Ο εξεταστής οφείλει να είναι επεξηγηματικός σε ότι αφορά τον τρόπο με τον οποίο θα διεξαχθεί η εξέταση, να είναι πρόθυμος να επεξηγήσει τα ερευνητικά εργαλεία που θα χρησιμοποιήσει εν συντομία και να ενημερώσει τον εξεταζόμενο για το χρόνο στον οποίο θα λάβει την γνωμάτευση. Σύμφωνα με τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας είναι απαραίτητο να υπάρχει ενυπόγραφη συγκατάθεση του ατόμου που υποβάλλεται σε αυτή τη διαδικασία ή νομικού



αντιπροσώπου όταν αυτό δεν είναι εφικτό να γίνει από τον ίδιο, ενώ ιδανικά είναι καλό να βρίσκεται σε αυτήν τη διαδικασία ένα οικείο άτομο που θα είναι ικανό να δώσει περαιτέρω πληροφορίες και να πιστοποιήσει τα λεγόμενα του εξεταζόμενου<sup>58</sup>.

Στη συνέχεια πρέπει να γίνει λεπτομερής καταγραφή του κοινωνικού ιστορικού του εξεταζόμενου. Η εκπαίδευση του, οι πιθανές μαθησιακές δυσκολίες, η επαγγελματική του κατάσταση, οι παρούσες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες διαβίωσης αλλά και αυτές στις οποίες μεγάλωσε έχουν επίδραση στην γνωστική του λειτουργία<sup>86,89,90</sup>. Συγκεκριμένα το μορφωτικό επίπεδο αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας όχι μόνο στους ηλικιωμένους ασθενείς αλλά και στους νέους<sup>91,92</sup>, ενώ επίσης η χειρωνακτική εργασία επιδρά δυσμενώς σε σχέση με επαγγέλματα επιστημονικών κλάδων<sup>93</sup>.

Σύμφωνα με μελέτες η οικογενειακή κατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση και τη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας και αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο έγγαμος βίος έχει έναν προστατευτικό ρόλο, σε αντίθεση με την χηρεία ή το διαζύγιο<sup>94-96</sup>. Επίσης η κοινωνική δικτύωση του ατόμου είναι σημαντικό στοιχείο στη διατήρηση της καλής γνωστικής κατάστασης και είναι απαραίτητο να καταγραφεί το πλαίσιο μέσα στο οποίο αυτή υπάρχει είτε μέσα σε κοινωνικές ομάδες υποστήριξης, είτε από φροντιστές, είτε από το φιλικό περιβάλλον και την οικογένεια. Υποστηρίζεται ότι στους ηλικιωμένους όταν υπάρχει ένα πλούσιο κοινωνικό δίκτυο δραστηριοποίησης και υποστήριξης έξω από το στενό οικογενειακό πλαίσιο, η γνωστική κατάσταση ενισχύεται και διατηρείται περισσότερο<sup>97,98</sup>.

Το κληρονομικό ιστορικό θα πρέπει να καταγραφεί λεπτομερώς γιατί μπορεί να αναδείξει κάποια υποκείμενη συσχέτιση με την προς διερεύνηση κατάσταση του εξεταζόμενου και να αποκαλύψει πολύτιμα στοιχεία. Είναι επίσης σημαντικό να γίνει καταγραφή πέρα από το κληρονομικό ιστορικό του ατόμου, πιθανών γεγονότων που σχετίζονται με νόσο και έχουν διαδραματιστεί στο περιβάλλον του εξεταζόμενου διότι θα έχουν επιδράσει στον τρόπο που αντιλαμβάνεται την έννοια της νόσου και το πώς θα σταθεί απέναντι σε αυτήν. Είναι γεγονός ότι τα άτομα στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν την κατάστασή τους, δημιουργούν μια δική τους αναπαράσταση σε ότι αφορά την ταυτότητα της, το χρονικό πλαίσιο αυτής, την εξέλιξή της και τον τρόπο με τον οποίο θα την

αντιμετωπίσουν<sup>99</sup>. Όλα αυτά δημιουργούνται μέσα από το πρίσμα των προσωπικών τους εμπειριών και των πεπαιθώσεων τους τα οποία πρέπει να γίνουν γνωστά στον εξεταστή καθώς θα λειτουργήσουν ευοδωτικά ή ανασταλτικά στην περαιτέρω εξέταση, εκτίμηση και αντιμετώπιση της όποιας πιθανής δυσλειτουργίας θα διαγνωστεί.

Το ατομικό ιστορικό του ατόμου χρειάζεται να ελεγχθεί ενδελεχώς μέσα από την προσωπική του αναφορά, από πληροφορίες από το οικείο περιβάλλον, από τον οικογενειακό και θεράποντα ιατρό και από τον ιατρικό φάκελό του εφόσον υπάρχει. Η μελέτη των εργαστηριακών εξετάσεων, των νευροαπεικονιστικών μεθόδων και των γνωματεύσεων συναφών ειδικοτήτων που έλαβε χώρα στα πλαίσια προηγηθείσας διερεύνησης θα δώσει στον εξεταστή μια πληθώρα στοιχείων τα όποια καλείται να συμπεριλάβει στην τελική του εκτίμηση. Είναι απαραίτητη η καταγραφή ψυχιατρικής νόσου, κατάχρησης ουσιών, αλκοόλ και η πλήρης φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει για οποιαδήποτε νόσο<sup>86</sup>. Το μοντέλο του ύπνου και ο τρόπος που σιτίζεται το άτομο είναι πιθανά ενδεικτικά στοιχεία μιας υποκείμενης κατάστασης που συχνά παραλείπονται κατά την εξέταση με αποτέλεσμα να μην συσχετίζονται με μια υποκείμενη πιθανή κατάθλιψη που σχετίζεται με την διατάραξη της γνωστικής κατάστασης του ατόμου<sup>100-102</sup>. Επίσης η μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα έχει συσχετισθεί με μικρότερη πιθανότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένες γυναίκες και είναι χρήσιμο να καταγράφεται στο ιστορικό<sup>103</sup>.

### ➤ Διενέργεια της εξέτασης: Παρατηρήσεις και νευροψυχολογικά εργαλεία

Μετά τον καθορισμό του χρονικού πλαισίου και τη συλλογή των στοιχείων του ιστορικού του εξεταζόμενου ακολουθεί η καταγραφή των ποιοτικών παρατηρήσεων του εξεταστή, είτε αυτές είναι άμεσες, είτε έμμεσες μέσω τρίτων οικείων προσώπων του ατόμου που μπορούν να δώσουν στοιχεία για την προσωπικότητα και τη συμπεριφορά του. Στις άμεσες παρατηρήσεις συμπεριλαμβάνονται όλα εκείνα τα στοιχεία που μπορεί να εντοπίσει ο εξεταστής όπως είναι ο τρόπος ομιλίας, βρόχιση, ή ένδυση του εξεταζόμενου και οι

εκφράσεις του προσώπου του που μπορούν να δώσουν πολύτιμα στοιχεία στην σύνθεση της γνωστικής του κατάστασης και δεν καταγράφονται σε οργανωμένα εργαλεία<sup>104</sup>.

Το επόμενο στάδιο αφορά την επιλογή των νευροψυχολογικών δοκιμασιών τα οποία θα χρησιμοποιηθούν από τον εξεταστή. Ως πρωταρχικό στοιχείο στην επιλογή είναι να υπηρετούν το σκοπό για τον οποίο ο εξεταζόμενος υποβάλλεται σε αυτή την διαδικασία. Ανάλογα με τη διερεύνηση που καλείται ο εξεταστής να κάνει και με τις ήδη υπάρχουσες πληροφορίες που έχει συλλέξει, θα κινηθεί προς την κατεύθυνση των αντίστοιχων εργαλείων. Έχει παρατηρηθεί ότι η απόδοση που έχει ένα άτομο σε μια δοκιμασία μπορεί να έχει μικρή προγνωστική αξία για την απόδοσή του σε μια άλλη, πόσο μάλλον στην αντίδρασή του σε καταστάσεις της καθημερινής του ζωής, για αυτό το λόγο υπάρχει τάση να δημιουργούνται όλο και πιο σύνθετες δοκιμασίες που καλύπτουν συνολικά τα διακριτά πεδία των νοητικών λειτουργιών<sup>105</sup>.

Η εγκυρότητα και αξιοπιστία των νευροψυχολογικών δοκιμασιών αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό τους γνώρισμα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή. Η εγκυρότητα αφορά τον βαθμό με τον οποίο τα δεδομένα και η θεωρία υποστηρίζουν την ερμηνεία της δοκιμασίας όταν αυτή χρησιμοποιείται για τον σκοπό που έχει κατασκευαστεί<sup>106</sup>. Η αξιοπιστία αφορά την τακτικότητα με την οποία μια δοκιμασία έχει το ίδιο αποτέλεσμα κάθε φορά που χορηγείται στο ίδιο άτομο υπό τις ίδιες συνθήκες<sup>107</sup>. Σε ότι αφορά την εγκυρότητα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, επειδή σχεδόν κανένα από αυτά δεν είναι μονοσήμαντο αλλά καλύπτει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ένα εύρος πεδίων, θα πρέπει να εξετάζεται κάθε φορά ο λόγος για τον οποίο χορηγείται και να ερευνάται η εγκυρότητά του για τον συγκεκριμένο σκοπό. Φαίνεται όμως ότι η εγκυρότητα των δοκιμασιών αυτών είναι ισχυρή, συγκρίνεται με αυτή των ιατρικών δοκιμασιών σε μελέτες και όταν είναι εξατομικευμένα και σαφή ως προς σκοπό μπορούν να παρέχουν μοναδική πηγή πληροφοριών<sup>84</sup>. Σε ότι αφορά την αξιοπιστία είναι συνήθως δύσκολο να καθοριστεί γιατί μπορεί να αξιολογηθεί κυρίως σε ομάδες ατόμων χωρίς παθολογία που λειτουργούν ως ομάδες ελέγχου. Η επανάληψη των δοκιμασιών σε άτομα με εξελισσόμενη δυσλειτουργία δεν μπορεί να δώσει σαφή εικόνα για την αξιοπιστία της δοκιμασίας διότι δεν μπορεί

να είναι ίδια τα αποτελέσματα εφόσον υπάρχει αλλαγή στην κατάσταση του εξεταζόμενου<sup>58</sup>.

Σημαντικό στοιχείο στην επιλογή της κατάλληλης δοκιμασίας είναι η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών (νόρμες) δηλαδή η μελέτη της απόδοσης της συγκεκριμένης δοκιμασίας στον γενικό πληθυσμό που θεωρείται φυσιολογικός και λαμβάνεται αυτή ως το μέτρο σύγκρισης με την επίδοση του εξεταζόμενου ατόμου. Εκτός από τις νόρμες για το γενικό πληθυσμό, υπάρχουν διαθέσιμες και για υποομάδες ατόμων, κατηγοριοποιούμενες με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμπεριλαμβάνουν (ηλικία, φύλο και μορφωτικό επίπεδο), με σκοπό να εξαιρεθούν παράγοντες που πιθανά επηρεάζουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών<sup>108</sup>.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των δοκιμασιών αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά τους στοιχεία και θα πρέπει να ελέγχονται κατά την επιλογή. Η ευαισθησία μιας νευροψυχολογικής δοκιμασίας αναφέρεται στην ικανότητα που έχει να αναγνωρίζει ορθά όσους ασθενείς έχουν την υπό εξέταση ικανότητα που υπολειπεται σε μια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα. Η ειδικότητα αναφέρεται στην ικανότητα που έχει να αναγνωρίζει ορθά όσους ασθενείς δεν έχουν την υπό εξέταση νόσο ή κατάσταση. Η ιδανική συνθήκη είναι αυτή που μια δοκιμασία έχει 100% ακρίβεια, αλλά μια καλή εναλλακτική είναι να υποβάλλονται οι ασθενείς σε δοκιμασίες που έχουν υψηλή ευαισθησία/χαμηλή ειδικότητα και στην συνέχεια σε αντίστοιχες δοκιμασίες με χαμηλή ευαισθησία/υψηλή ειδικότητα. Με αυτό τον τρόπο σχεδόν όλα τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχουν εντοπιστεί και εξαλειφθεί<sup>109</sup>.

Τα νευροψυχολογικά εργαλεία ειδικά αυτά που καλούνται να ανιχνεύσουν γνωστική δυσλειτουργία απότοκο εγκεφαλικής βλάβης ή άνοιας, πρέπει λόγω της επαναλαμβανόμενης χρήσης τους ανά χρονικά διαστήματα, να υπάρχουν σταθμισμένες παράλληλες φόρμες. Η στάθμιση εξασφαλίζει ότι οι διαδικασίες, τα εργαλεία και ο τρόπος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων είναι καθορισμένος και πανομοιότυπος έτσι ώστε να μπορεί με ακριβώς τον ίδιο τρόπο να χορηγηθεί σε άλλο χρόνο και τόπο, πάντα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό που έχει δημιουργηθεί<sup>110</sup>. Οι διαφορετικές φόρμες έχουν ως στόχο τη μείωση της

εμφάνισης του φαινομένου εκμάθησης της δοκιμασίας (practice effect) το οποίο αλλοιώνει τα αποτελέσματα. Αναφέρεται ότι το φαινόμενο αυτό αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των επαναλήψεων της δοκιμασίας και μειώνεται όταν χορηγούνται παράλληλες φόρμες<sup>111</sup>. Φαίνεται από μελέτη ότι στις περιπτώσεις που ελέγχεται η οπτική μνήμη με δοκιμασία που διαθέτει παράλληλες φόρμες, προκύπτει το φαινόμενο εκμάθησης όταν οι επαναλήψεις είναι πολλές. Αντιθέτως οι δοκιμασίες που ελέγχουν τη λεκτική μνήμη και με παράλληλες φόρμες είναι ανθεκτικές στο φαινόμενο αυτό<sup>112</sup>. Επίσης ο αριθμός των δοκιμασιών που έχουν διαθέσιμες παράλληλες φόρμες είναι περιορισμένος γιατί θα πρέπει να έχουν όλες την ίδια εσωτερική αξιοπιστία. Εάν δεν έχουν όλες οι φόρμες τον ίδιο βαθμό δυσκολίας, τότε υπάρχει ο κίνδυνος μεγαλύτερης διακύμανσης των αποτελεσμάτων από ότι έχει το φαινόμενο εκμάθησης<sup>112</sup>.

Σημαντικά στοιχεία είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να χορηγηθούν οι δοκιμασίες διότι μπορεί να ξεπερνά τις ικανότητες του εξεταζόμενου οπότε θα πρέπει να επιλέγονται ανάλογες δοκιμασίες ή να γίνονται περισσότερες συναντήσεις με τον εξεταστή. Επιπλέον πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα όταν εξετάζονται ασθενείς που ανήκουν σε ειδικούς πληθυσμούς όπως είναι οι ηλικιωμένοι και τα παιδιά ή άτομα με αισθητικά και κινητικά ελλείμματα, με προβλήματα ακοής ή σοβαρού βαθμού αναπηρία ή/και άτομα με νοητική υστέρηση. Επίσης άτομα διαφορετικών εθνικοτήτων και κουλτούρας αποτελούν μια πρόκληση για τον εξεταστή και είναι πιθανό να χρειαστεί η βοήθεια μεταφραστή για τη διενέργεια της εκτίμησης και την αξιολόγηση των ευρημάτων. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η επιλογή των κατάλληλων νευροψυχολογικών δοκιμασιών αποτελεί μια ιδιαίτερη διαδικασία που απαιτεί βαθιά γνώση των εργαλείων και των δυνατοτήτων τους αλλά και κατανόηση της κλινικής κατάστασης του εξεταζόμενου<sup>86,113</sup>.

Υπάρχουν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την απόδοση του εξεταζόμενου στις δοκιμασίες ανεξάρτητα με το αν έχει γίνει με άριστο τρόπο η επιλογή τους από τον εξεταστή. Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με τα δημογραφικά στοιχεία του ατόμου, τα κίνητρά του και το δευτερογενές όφελος που μπορεί να υπάρχει σε αυτή την διαδικασία, από αισθητικές διαταραχές (έκπτωση όρασης και ακοής), από καταστάσεις που επηρεάζουν την κινητικότητα του και την

ταχύτητα γραφής (αρθρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), από την γενική κατάσταση της υγείας του εξεταζόμενου, το ψυχιατρικό του υπόβαθρο και την κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ και από το άγχος που προκαλείται επειδή υπόκειται σε μια δοκιμασία<sup>86,114</sup>. Η ύπαρξη του πόνου και η ένταση αυτού επηρεάζουν προφανώς την ικανότητα ενός ατόμου να συγκεντρωθεί και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών<sup>115</sup>. Απεικονιστικές μέθοδοι επιδεικνύουν την ύπαρξη μιας επικαλυπτόμενης περιοχής του φλοιού του προσαγωγίου όπου ο πόνος και ο έλεγχος της γνωστικής λειτουργίας ενεργοποιούνται ταυτόχρονα<sup>116</sup>. Ο τρόπος ερμηνείας της σχέσης μεταξύ του πόνου και της γνωστικής λειτουργίας είναι βέβαια πολυσχιδής γιατί περιπλέκεται από μια πλειάδα συμπτωμάτων που συσχετίζονται με τον πόνο και μπορεί να αποτελούν το κλειδί στην ερμηνεία του όπως είναι η κατάθλιψη, το άγχος και η στέρηση ύπνου<sup>101</sup>. Τέλος υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον που γίνεται η εξέταση και κατά πόσο διασπά αυτό την προσοχή του εξεταζόμενου (φωτισμός, ηχορύπανση), από τον τρόπο και την ταχύτητα με την οποία ο εξεταστής εκφωνεί τις ερωτήσεις, αλλά και τον το εάν έχει στάση επιβράβευσης ή αποδοκιμασίας στην προσπάθεια του ατόμου να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις των δοκιμασιών<sup>117</sup>.

## **Δ) Μετεγχειρητική Έκπτωση Νοητικών Λειτουργιών (ΜΕΝΛ)**

### **➤ Ορισμός -Διαφορική Διάγνωση**

Η αλλαγή στην γνωστική λειτουργία που παρατηρείται μετά από μια χειρουργική επέμβαση και αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες, περιγράφεται ως μετεγχειρητική δυσλειτουργία των νοητικών ικανοτήτων (ΜΕΝΛ-Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD). Το νοητικό έλλειμμα, διαφέρει σε κάθε ασθενή στη χρονική διάρκεια και στο βαθμό. Μπορεί να αφορά όλο το εύρος των γνωστικών λειτουργιών, την οπτική και ακουστική μνήμη, τις διεργασίες μνήμης, την οπτικοχωρική δεξιότητα, τις διεργασίες λόγου και την κοινωνική ενσωμάτωση<sup>118-122</sup>. Διακρίνεται σε βραχυπρόθεσμη μέχρι 7 ημέρες μετεγχειρητικά και μακροπρόθεσμη όταν παραμένει για τους επόμενους 3 μήνες<sup>123</sup>. Στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται η έκπτωση της μνήμης (μειωμένη ικανότητα εκμάθησης ή ανάκλησης πληροφοριών), η διαταραχή των επιτελικών λειτουργιών (οργάνωση, προγραμματισμός, αλληλουχία), η διαταραχή της προσοχής ή ο βραδύς ρυθμός επεξεργασίας των πληροφοριών και οι αλλαγές στη λειτουργία του λόγου (κατανόηση και εύρεση λέξεων)<sup>124</sup>.

Η κατάσταση αυτή θα πρέπει να διακριθεί από το μετεγχειρητικό παραλήρημα (Postoperative Delirium) το οποίο ορίζεται ως μια οξεία αλλαγή στην γνωστική λειτουργία και στην ικανότητα συγκέντρωσης. Είναι ένα παροδικό σύνδρομο του οποίου τα συμπτώματα υφίονται με την κατάλληλη αγωγή. Διακρίνεται στο άμεσο παραλήρημα που εμφανίζεται άμεσα μετά την αφύπνιση του ασθενούς και στο μετεγχειρητικό που εμφανίζεται 1-4 ημέρες μετά την επέμβαση<sup>123</sup>. Υπάρχει διακύμανση στην έντασή του από ήπιο έως πολύ σοβαρό<sup>125</sup>. Υπάρχουν και είναι διαθέσιμα εργαλεία εξειδικευμένα για την εντόπισή του που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση<sup>126,127</sup> και φαίνεται από μελέτες ότι έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση βραχυπρόθεσμης ΜΕΝΛ, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί η επίδρασή του στην μακροπρόθεσμη<sup>128,129</sup>. Άλλη μια οντότητα από την οποία πρέπει να γίνει διάκριση είναι η ήπια γνωστική εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment: MCI), που ορίζεται ως η εξασθένηση σε ένα ή περισσότερα

νοητικά πεδία (συνήθως αφορά τη λειτουργία της μνήμης) και είναι σοβαρότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία του ατόμου. Τα άτομα με ήπια νοητική εξασθένηση έχουν αυξημένο κίνδυνο τα επόμενα χρόνια να εκδηλώσουν μείζων νευρονοητική διαταραχή δηλαδή άνοια (10%-15%/έτος). Σε μελέτη των Bekker και συν<sup>130</sup> φάνηκε για πρώτη φορά ότι πιθανά αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα στην εμφάνιση ΜΕΝΛ.

### ➤ Ιστορική αναδρομή

Πρώτος ο Bedford το 1955 μελετώντας 1193 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία σε ηλικία άνω των 50 ετών κατέγραψε ότι κάποιοι από αυτούς “δεν ήταν ποτέ ίδιοι μετεγχειρητικά” αναλύοντας 18 από αυτά τα περιστατικά. Παρόλο που υπήρχαν ελλιπή στοιχεία στους φακέλους των ασθενών και παρουσίασαν αρκετοί από αυτούς επεισόδια υπότασης διεγχειρητικά, αποδόθηκε η δυσλειτουργία αυτή στους αναισθησιολογικούς παράγοντες και προτάθηκε από τον ίδιο να περιορίζονται οι χειρουργικές επεμβάσεις στους ηλικιωμένους στις απολύτως απαραίτητες<sup>131</sup>.

Λίγα χρόνια μετά οι Simpson και συν μελέτησαν την φυσική κατάσταση και νοητική λειτουργία 741 ασθενών που υποβλήθηκαν σε γενική ή τοπική αναισθησία και 63 από αυτούς δεν προχώρησαν σε χειρουργική επέμβαση. Χρησιμοποίησαν ένα δομημένο ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις για τη φυσική δραστηριότητα, τη νοητική λειτουργία, την προσωπικότητα και την κοινωνική ενσωμάτωση των ατόμων και κατέληξαν ότι η αναισθησία δεν σχετίζεται με όλες αυτές τις παραμέτρους και ότι υπάρχει και όφελος στους ηλικιωμένους ασθενείς όταν υποβάλλονται σε ορισμένες εκλεκτικές επεμβάσεις<sup>132</sup>.

Ακολούθησαν τη δεκαετία του '60 μελέτες που χρησιμοποίησαν πιο οργανωμένα εργαλεία σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές επεμβάσεις και ανέδειξαν περιστατικά γνωστικής δυσλειτουργίας άλλοτε άλλου βαθμού την οποία συσχέτισαν με τους αναισθητικούς παράγοντες και τη χειρουργική επέμβαση<sup>133,134</sup>. Την ίδια χρονική περίοδο έγιναν μελέτες σε



καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που αποκάλυψαν μεγαλύτερα ποσοστά ΜΕΝΛ και τη συσχέτισαν με εγκεφαλική ισχαιμία διεγχειρητικά<sup>135,136</sup>.

Το ενδιαφέρον των επιστημόνων στράφηκε στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μετά τη μελέτη των Shaw και συν. που ανέφεραν ποσοστά επίπτωσης έως 60%<sup>137</sup> και τα επόμενα χρόνια έγιναν πολλές μελέτες που προσπάθησαν να καθορίσουν την επίπτωση, τα αίτια και τους παράγοντες που σχετίζονται με την ΜΕΝΛ<sup>138-140</sup>. Σταθμός στην πορεία των ερευνών που επανέφερε το ερευνητικό ενδιαφέρον και στις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αποτέλεσε η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ISPOCD1, που διερεύνησε με μια συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών την επίπτωση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από επεμβάσεις κοιλιακής χώρας ή ορθοπεδικές και εξετάστηκε ο ρόλος της ηλικίας, της διεγχειρητικής υποξαιμίας και υπότασης. Έκτοτε η διεθνής βιβλιογραφία βρίθει μελετών που ερευνούν το φαινόμενο αυτό και τους μηχανισμούς του<sup>141</sup>.

### ➤ Επίπτωση

Ο καθορισμός της επίπτωσης της ΜΕΝΛ κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε λίγες από αυτές καθορίζεται η προεγχειρητική γνωστική λειτουργία των ασθενών. Αυτό το γεγονός είναι σημαντικό διότι μπορεί να προϋπάρχει η δυσλειτουργία όπως φάνηκε σε μια μελέτη που έγινε σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονταν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και το 20% εξ αυτών είχε ήδη πριν την επέμβαση έκπτωση στις λειτουργίες αυτές<sup>142</sup>, ενώ σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη το ποσοστό αυτό φτάνει προεγχειρητικά το 45%<sup>143</sup>. Είναι σημαντικό να καθορίζεται η προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς σε ότι αφορά την γνωστική κατάσταση διότι υπάρχουν δεδομένα ότι η άλλοτε σε άλλο βαθμό άνοια επηρέασε 24 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως το 2001 και αναμένεται ο αριθμός να αυξηθεί σε 42 εκατομμύρια το 2020 και 81 εκατομμύρια το 2040<sup>144</sup>, γεγονός που αναδεικνύει μια αλματώδη αύξηση. Οι ομάδες των

ασθενών που επηρεάζονται χρήζουν ελέγχου για να μπορεί να εκτιμηθεί το όποιο μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.

Η επίπτωση στους ηλικιωμένους ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι υψηλότερη και μπορεί να φτάνει το 80% στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και το 42% 3-5 χρόνια μετά, ενώ μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι πολύ χαμηλότερη, με 25.8% μια εβδομάδα μετά την επέμβαση, 9.9% στους 3 μήνες και μόλις 1% στον ένα χρόνο<sup>145</sup>.

Σε νεώτερες ηλικίες δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την επίπτωση αλλά υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να αφορά και μικρότερης ηλικίας άτομα όπου επηρεάζεται ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος και αναφέρονται ποσοστά 19-41% σε διάστημα μιας εβδομάδας μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς άνω των 18 ετών<sup>146,147</sup>. Επίσης τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχουν αρκετές αναφορές για την επίδραση της εγκυμοσύνης στην γνωστική λειτουργία<sup>148</sup>. Υπάρχουν μελέτες που παρουσιάζουν αντικρουόμενα στοιχεία σε ότι αφορά την επίδραση αλλά και το χρόνο που παρουσιάζεται. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν διαταραχές στην γνωστική λειτουργία κατά την διάρκεια της κύησης αλλά και μετά τον τοκετό<sup>149-155</sup>. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η γνωστική λειτουργία επηρεάζεται από διαφορετικούς παράγοντες και πιθανά σε κάθε στάδιο επιδρά και άλλος μηχανισμός χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί το γεγονός αυτό ούτε η επίπτωση ανά στάδιο.

### ➤ Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχει μια ποικιλία παραγόντων που συσχετίζονται με την μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία γεγονός που πιθανά καθιστά πολυπαραγοντική την αιτιολογία της. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να διακριθούν σε δυο κατηγορίες, είτε αυτοί που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, είτε με την χειρουργική επέμβαση/αναισθησία στην οποία υποβάλλεται. Στην πρώτη κατηγορία κυρίαρχη παράμετρος είναι η ηλικία<sup>147,156,157</sup>. Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνονται τα ποσοστά της ΜΕΝΛ αν και υπάρχει η πεποίθηση ότι σχετίζεται κυρίως με τη βιολογική ηλικία και όχι τη χρονολογική κάτι που δεν μπορεί εύκολα

να αποδοθεί και να αξιολογηθεί στις μελέτες<sup>123</sup>. Παρόλα αυτά είναι γεγονός ότι δεν έχει μελετηθεί πλήρως σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αφορούν στην επίπτωσή της ανά ηλικία και κατά συνέπεια να γίνει η όποια πιθανή συσχέτιση της ηλικίας ως παράγοντα κινδύνου σε κάθε ομάδα.

Ο γονότυπος επίσης αναφέρεται ότι έχει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση MENA. Σε μελέτη που έγινε σε 65 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις φάνηκε ότι ο γονότυπος της απολιποπρωτεΐνης E (E-e4) σχετίζεται με το φαινόμενο αυτό, ειδικά στους ασθενείς εκείνους με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης<sup>158</sup>. Η απολιποπρωτεΐνη E είναι μια πρωτεΐνη 24 kda και αποτελείται από ένα σύμπλεγμα πολυμορφικών αλληλόμορφων (E2, E3, E4) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και έχουν αντιαθηρογόνο δράση μέσω της ανακατανομής της χοληστερόλης από τα τοιχώματα των αρτηριών<sup>159</sup>. Σε ότι αφορά την MENA το αλληλόμορφο E4 προκαλεί απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από την ενεργοποιημένη μικρογλοία, ενεργοποίηση του πρόδρομου μορίου του αμυλοειδούς, αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διαταραχή στην λειτουργία των αιμοπεταλίων και συστηματική φλεγμονή<sup>160</sup>. Η απολιποπρωτεΐνη E-e4 έχει συσχετισθεί με έκπτωση της μνήμης σε ασθενείς με προϋπάρχον γνωστικό έλλειμμα και όχι σε φυσιολογικά λειτουργούντα άτομα σύμφωνα με μελέτη που έγινε σε 1243 ασθενείς με αυτό τον γονότυπο<sup>161</sup>. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έρχονται από νεότερες μελέτες. Δεν αναδείχθηκε σχέση μεταξύ της MENA και της απολιποπρωτεΐνης αυτής σε 394 ασθενείς άνω των 55 ετών που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>162</sup> και σε μελέτη 282 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις φάνηκε ότι ούτε το προϋπάρχον γνωστικό έλλειμμα, ούτε η MENA σχετίζονται με τον συγκεκριμένο γονότυπο<sup>163</sup>.

Το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση MENA<sup>147,164</sup>. Φαίνεται ότι εάν ένας ασθενής έχει χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης είναι πιο ευάλωτος σε παράγοντες που οδηγούν σε γνωστική δυσλειτουργία, σε αντίθεση με άτομα υψηλής εκπαίδευσης που μπορούν να διατηρούν αντισταθμιστικά ένα ικανοποιητικό επίπεδο λειτουργικότητας παρόλο που ενδέχεται να εκπίπτει το γνωστικό τους επίπεδο από άλλους παράγοντες<sup>165</sup>.

Η κατάχρηση αλκοόλ έχει συσχετισθεί από το 2007 σε μελέτη των Hudetz και συν. με την ΜΕΝΛ λειτουργώντας ως παράγοντας κινδύνου. Η μελέτη αυτή έγινε σε 28 ασθενείς και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία. Στηρίζουν τα ευρήματα αυτά σε μελέτες που αναδεικνύουν ότι η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ επιδρά στον μετωπιαίο λοβό και στη μνήμη και πιθανολογείται ότι έχει άμεση νευροτοξική δράση οδηγώντας σε ανοϊκό σύνδρομο σχετιζόμενο με αλκοόλ<sup>166</sup>. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται από νεώτερη μελέτη 40 ασθενών που έκαναν χρόνια κατάχρηση αλκοόλ και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία όπου ανέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά ΜΕΝΛ (37.5% έναντι 10%) στην ομάδα των χρηστών<sup>167</sup>.

Η κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την φυσική τους κατάσταση σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία Αναισθησιολόγων (ASA physical status classification system)<sup>168</sup> δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την ΜΕΝΛ στην μελέτη σταθμό ISPOCD1, όμως αργότερα αναδείχθηκε ως παράγοντας κινδύνου<sup>123,169</sup>. Η κατηγοριοποίηση αυτή αποτελείται από 6 στάδια (I-VI) όπου υπάρχει κλιμακούμενη επιδείνωση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, από την απόλυτα φυσιολογική έως τον εγκεφαλικό θάνατο. Όσο επιδεινώνεται η φυσική κατάσταση τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανίσουν ΜΕΝΛ και μάλιστα απεδείχθη ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την επάνοδο μετεγχειρητικά της γνωστικής κατάστασης σε ασθενείς που είχαν καλή φυσική κατάσταση προεγχειρητικά.

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ενοχοποιείται για την εμφάνιση άνοιας μετά το πέρας του επεισοδίου και αποτελεί μάλιστα τον δεύτερο συχνότερο τύπο άνοιας μετά την νόσο Alzheimer<sup>170</sup>. Τα πιο συχνά γνωστικά ελλείμματα είναι η έκπτωση του λόγου και η αδυναμία ανταπόκρισης σε ερεθίσματα που προέρχονται από την αντίθετη της βλάβης πλευρά. Επίσης μπορεί να παρουσιαστεί, δυσλειτουργία μνήμης, μάθησης, προσοχής, ανικανότητα υπολογισμού, αντίληψης του χώρου ή αναποτελεσματική επιτελική λειτουργία<sup>171</sup>. Αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΕΝΛ<sup>169</sup> ακόμα και επί απουσίας γνωστικού ελλείμματος μετά το ΑΕΕ<sup>147</sup> αν και στις μελέτες που έχουν γίνει και αφορούν την επίδρασή του στην νόσηση δεν υπάρχει συνήθως εκτίμηση της

γνωστικής κατάστασης πριν γίνει το ΑΕΕ και εγκατασταθεί η βλάβη. Επιπρόσθετα, παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΜΕΝΛ αποτελεί η προϋπάρχουσα της χειρουργικής επέμβασης γνωστική κατάσταση ανεξάρτητα της ύπαρξης ΑΕΕ. Όπως έδειξαν οι μελέτες, μια έκπτωση που προϋπάρχει εξαιτίας οποιουδήποτε παράγοντα, αποτελεί κινητήρια δύναμη των μηχανισμών που γεννούν την ΜΕΝΛ. Είναι γνωστό ότι η ήπια γνωστική εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment: MCI) προεγχειρητικά προδιαθέτει σε ΜΕΝΛ<sup>130</sup>.

Η κατάθλιψη με την σειρά της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας άμεσα μετεγχειρητικά και μακροπρόθεσμα όπως ανέδειξε μελέτη που διεξήχθη σε 90 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και είχαν σακχαρώδη διαβήτη<sup>172</sup>. Πιθανός μηχανισμός συσχέτισης της κατάθλιψης με την γνωστική δυσλειτουργία είναι η απώλεια της μάζας του ιππόκαμπου και η δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια που παρατηρούνται μετά από ατελώς θεραπευθείσα κατάθλιψη ή διαλείποντα επεισόδια αυτής<sup>173</sup>. Επιπλέον περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο φλοιός της πρόσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου υπολειτουργούν σε άτομα με κατάθλιψη και ενοχοποιούνται για το παρατηρούμενο γνωστικό έλλειμμα. Οι διαταραχές που παρατηρούνται κυρίως αφορούν την επεξεργασία πληροφοριών, την προσοχή, την βραχυπρόθεσμη μνήμη καθώς και επιτελικές λειτουργίες<sup>174</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία αφορούν το είδος των τεχνικών που χρησιμοποιούνται αντίστοιχα, τη διάρκεια αυτών και τις επιπλοκές διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Σε ότι αφορά τις χειρουργικές επεμβάσεις, οι καρδιοχειρουργικές και οι μείζονες μη καρδιοχειρουργικές (μείζονες ορθοπεδικές, επεμβάσεις καρωτίδων) είναι τα είδη που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΜΕΝΛ<sup>124,169,175,176</sup>. Η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας ή όχι στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν φαίνεται να έχει μεγάλη διαφορά ως προς την επίπτωση της ΜΕΝΛ όταν μελετήθηκε αυτή ένα έτος και 5 έτη μετεγχειρητικά<sup>177-179</sup>. Πρόσφατη μελέτη σε σύνολο 644 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ολική αρθροπλαστική ισχίου και στεφανιογραφία ανέδειξε ότι το είδος της χειρουργικής επέμβασης ίσως δεν σχετίζεται με την εμφάνιση ΜΕΝΛ 3 μήνες μετά, ενώ άμεσα μετεγχειρητικά υπήρξε

διαφορά με την ομάδα αορτοστεφανιαίας παράκαμψης να υπερτερεί στην εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας<sup>180</sup>. Πολυκεντρική μελέτη το 2002 που συμμετείχαν 372 ασθενείς άνω των 60 ετών απέδειξε ότι η MENA εμφανίζεται πέρα από τις μείζονες και σε ελάσσονες επεμβάσεις με μεγαλύτερα ποσοστά στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε σύγκριση με αυτούς που επιστρέφουν άμεσα στο σπίτι, προτείνοντας ότι οι επεμβάσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι ωφέλιμο να κινούνται στο πλαίσιο ημερήσιας νοσηλείας όταν αυτό είναι εφικτό γιατί πιθανά η νοσηλεία να αποτελεί από μόνη της παράγοντα εξασθένησης της γνωστικής λειτουργίας<sup>181</sup>. Λίγα χρόνια αργότερα σε μελέτη που διεξήχθη σε 30 ασθενείς άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μιας ημέρας (κυστεοσκόπηση, υστεροσκόπηση) απεδείχθη ότι μια ημέρα μετά η εμφάνιση MENA ήταν μεγαλύτερη από ότι αναμενόταν (47%)<sup>182</sup>.

Η μεγάλη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, οι επανεπεμβάσεις, η περιεγχειρητική υπόταση και υποξία, οι επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος και οι λοιμώξεις έχουν περιγραφεί ως παράγοντες κινδύνου MENA<sup>124,169,175,183</sup>.

Η αναισθησία αποτελεί με τη σειρά της παράγοντα κινδύνου εμφάνισης έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και έχουν γίνει μελέτες που προσπαθούν να διαλευκάνουν εάν το είδος της έχει κάποιο ρόλο στο φαινόμενο αυτό. Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα ως προς την επίδραση της γενικής και της περιοχικής αναισθησίας<sup>184-186</sup>. Σε μελέτη των Rasmussen και συν σε 438 ασθενείς άνω των 60 ετών που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, φάνηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην εμφάνιση μακροπρόθεσμης MENA 3 μήνες μετά την επέμβαση είτε οι ασθενείς έλαβαν γενική είτε περιοχική αναισθησία, ενώ στην περίπτωση της βραχυπρόθεσμης MENA βρέθηκε<sup>187</sup> να υπερτερεί σε ποσοστά η γενική αναισθησία στις 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Οι Silbert και συν μελέτησαν 100 ασθενείς που έλαβαν γενική ή υπαραχνοειδή αναισθησία για να υποβληθούν σε λιθοτριψία και φάνηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δυο είδη αναισθησίας ως προς την εμφάνιση MENA, προτείνοντας ότι πιθανώς είναι άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνισή της<sup>188</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη σε 60 ασθενείς άνω των 60 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις (ισχίο και κατά γόνυ άρθρωση) υπό γενική ή επισκληρίδιο αναισθησία παρατηρήθηκε διαφορά στην γνωστική λειτουργία στις

δύο ομάδες όπου επηρεάστηκαν συγκεκριμένα γνωστικά πεδία στην ομάδα της γενικής αναισθησίας<sup>189</sup>. Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 16 μελετών που συμμετείχαν συνολικά 2708 ασθενείς φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα δύο είδη αναισθησίας. Νεότερη ανάλυση του 2010 των Mason και συν έδειξε ότι η γενική αναισθησία σχετίζεται ισχυρότερα με την ΜΕΝΛ από ότι η περιοχική αναισθησία και προτείνεται να επιλέγεται η δεύτερη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

### ➤ Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δρουν ως αιτιολογικοί παράγοντες στην εμφάνιση ΜΕΝΛ δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί και αποτελούν αντικείμενο συνεχούς μελέτης. Οι κυρίαρχοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η νευροτοξικότητα των αναισθητικών παραγόντων, η φλεγμονώδης αντίδραση, η αντιχολινεργική δραστηριότητα, η μειωμένη διεγχειρητικά εγκεφαλική οξυγόνωση και τα εγκεφαλικά μικροέμβολα<sup>123</sup>.

Οι αναισθητικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν από πλήθος μελετών για την γενεσιουργό τους επίδραση στην ΜΕΝΛ. Για τα πτητικά αναισθητικά υπάρχει πλήθος μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα κυρίως σε πειραματόζωα και δεν είναι γνωστές πλήρως οι κλινικές επιπτώσεις που υπάρχουν στους ανθρώπους. Το πτητικό αναισθητικό ισοφλουράνιο φαίνεται ότι προκαλεί νευροτοξικότητα σε πειραματόζωα μέσω ποικίλων μηχανισμών όπως είναι η απόπτωση, ο ολιγομερισμός του Αβ αμυλοειδούς, η φλεγμονώδης διεργασία, η φωσφορυλίωση των τ-πρωτεϊνών και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων<sup>190,191</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγησή του σε μακάκους για 5 ώρες σε αναισθητικές δόσεις προκάλεσε αύξηση της νευροαπόπτωσης κατά 13 φορές<sup>192</sup>.

Στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η έκθεση σε σεβοφλουράνιο μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση των νευρικών κυττάρων, με αύξηση των επιπέδων του β-αμυλοειδούς και ενεργοποίηση κινασών που οδηγούν σε φωσφορυλίωση των τ-πρωτεϊνών και έκπτωση της μνήμης<sup>193-195</sup>. Οι τ-

πρωτεΐνες ανήκουν στην οικογένεια των μικροϊνιδίων-σχετιζόμενων με πρωτεΐνες και βρίσκονται κωδικοποιημένες στο χρωμόσωμα 17. Εκφράζονται κυρίως σε νευρώνες που εμπλέκονται στην σταθεροποίηση και σύνδεση των μικροϊνιδίων και συνεισφέρουν στην δομική ακεραιότητα του νευρώνα φτιάχνοντας ένα δίκτυο μικροϊνιδίων. Βοηθούν να διατηρείται το σχήμα του κυττάρου ενώ δρουν ως δίκτυα μεταφοράς στον άξονα του νευρικού κυττάρου<sup>193,196</sup>. Η φωσφορυλίωσή τους αποτελεί τον κυρίαρχο μηχανισμό στην νόσο Alzheimer όπου συσσωρεύονται σε ελικοειδή νημάτια και θυσάνους πλήττοντας έτσι την δομική ακεραιότητα του νευρώνα<sup>197,198</sup>. Το σεβοφλουράνιο μέσω αυτών των μηχανισμών οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer στα πειραματόζωα κάτι που δεν έχει αποδειχθεί στους ανθρώπους. Πρόσφατα δεδομένα σε μελέτη σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά (κύτταρα νευροβλαστώματος) δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο, το δεσφλουράνιο και το ισοφλουράνιο στις συνήθεις κλινικά χρησιμοποιούμενες δοσολογίες δεν προκαλούν βλάβη των νευρικών κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα που προσομοιάζουν τα ανθρώπινα νευρικά κύτταρα και έχουν ασφαλώς διαφορές σε ότι αφορά την μορφολογία αλλά και το μικρο-περιβάλλον που βρίσκονται αφού δεν είναι εφικτό να αναπαραχθούν οι ίδιες συνθήκες στις οποίες είναι τα εγκεφαλικά κύτταρα (pH, συγκεντρώσεις O<sub>2</sub> και ηλεκτρολυτών) καθώς και οι αλληλεπιδράσεις που έχουν με τα άλλα κύτταρα *in situ*, οπότε είναι πιθανό τα χρησιμοποιούμενα κύτταρα στην μελέτη να έχουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στην επίδραση των πτητικών αναισθητικών παραγόντων<sup>190</sup>.

Επίσης σε πρόσφατη μελέτη που έγινε σε πειραματόζωα και αφορά τα πτητικά αναισθητικά σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο φάνηκε ότι και οι δύο παράγοντες δεν επηρεάζουν την ικανότητα εκμάθησης και καταγραφής των πληροφοριών είτε πρόκειται για μία είτε για επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις τους<sup>199</sup>. Υπάρχουν όμως δεδομένα που αποκαλύπτουν ότι στην νεογνική περίοδο η έκθεση των ποντικών σε δεσφλουράνιο προκαλεί νευροαπόπτωση εν μέρει στις ίδιες ανατομικές περιοχές με άλλα αναισθητικά (σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο) αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό. Ιδιαίτερα επηρεάζεται η βραχύβια μνήμη που παραμένει ακέραιη στην έκθεση στο σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο. Στην



εφηβεία όμως δεν παρατηρείται διαφορά στην έκπτωση της μακροπρόθεσμης μνήμης και από τους τρεις αυτούς αναισθητικούς παράγοντες<sup>200</sup>.

Το ξένο είναι, ένας πτητικός αναισθητικός παράγοντας και αποτελεί έναν μη ειδικό αναστολέα αντλιών που ανταγωνίζεται όχι μόνο τους NMDA υποδοχείς μέσω των οποίων έχει νευροπροστατευτική δράση αλλά και τους AMPA, τους καϊνικούς και τους R6 υποδοχείς του γλουταμικού<sup>201</sup>. Σε υποξικό μοντέλο in vitro παρατηρήθηκε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση του ξένου και του σεβοφλουρανίου προκαλεί μακροχρόνια νευροπροστασία και παρουσιάζεται ως μια πρόταση για την προφύλαξη από την περιγεννητική ασφυξία και τις νευρολογικές της επιπλοκές κατά την διάρκεια του τοκετού<sup>202</sup>. Όταν χορηγήθηκε σε 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία φάνηκε ότι συγκρινόμενο με το σεβοφλουράνιο προκαλεί ταχύτερη ανάνηψη και καλύτερη άμεση γνωστική επαναφορά στην προεγχειρητική κατάσταση<sup>203</sup>. Σε μεταγενέστερη μελέτη όμως σε 40 ασθενείς που έλαβαν ξένο ή σεβοφλουράνιο ως αναισθητικό παράγοντα δεν επιβεβαιώθηκαν τα δεδομένα αυτά και ενώ ο χρόνος ανάνηψης παρέμεινε μικρότερος στην περίπτωση του ξένου, η γνωστική λειτουργία δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά στις δυο υπό μελέτη ομάδες<sup>204</sup>.

Το υποξείδιο του αζώτου ( $N_2O$ ) αποτελεί έναν ασθενή αναισθητικό παράγοντα που χορηγείται συνδυαστικά με ισχυρότερα πτητικά και παρουσιάζει νευροπροστατευτική δράση ιδιαίτερα στην προκαλούμενη νευροτοξικότητα μέσω των NMDA υποδοχέων<sup>205</sup>. Σε μελέτες όμως σε αναπτυσσόμενο εγκέφαλο όταν χορηγήθηκε σε επεμβάσεις καισαρικής τομής ή τρίτου τρίμηνου της κύησης προκάλεσε παροδική νευρολογική συμπτωματολογία με αυξημένο μυϊκό τόνο αντίδραση στην αγκαλιά και λιγότερα χαμόγελα χωρίς να υπάρχει στις μελέτες μακροχρόνια παρακολούθηση για να διαπιστωθεί η εξέλιξη της κλινικής συμπτωματολογίας αυτής<sup>206</sup>.

Οι ενδοφλέβιοι αναισθητικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί και υπάρχουν στοιχεία ότι η μιδαζολάμη και η κεταμίνη χορηγούμενες μόνες τους ή σε συνδυασμό προκαλούν νευροαπόπτωση σε πειραματόζωα<sup>207</sup>. Σε χορήγηση κεταμίνης σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε μετά από μελέτη του εγκεφαλικού ιστού σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ότι σε κάποια νευρικά κύτταρα υπήρξε συμπύκνωση

και διαμερισματοποίηση των πυρήνων τους ενώ άλλοι νευρώνες εμφανίζονταν οιδηματώδεις, γεγονότα που υποδηλώνουν μια διττή αιτιολογία του νευρωνικού θανάτου μετά από χορήγηση κεταμίνης' αποπτωτικής και νεκρωτικής φύσης. Πιθανολογείται και εδώ ανάμειξη των NMDA υποδοχέων λόγω παρατηρούμενης αύξησης της NR1 υπομονάδας στον μετωπιαίο λοβό όπου ο κυτταρικός θάνατος ήταν εκτεταμένος. Τα φαινόμενα αυτά παρατηρήθηκαν σε χορήγηση κεταμίνης άνω των 3 ωρών<sup>208</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται από μεταγενέστερη μελέτη όπου υπήρξε νευρωνικός θάνατος στον μετωπιαίο φλοιό, στον ιππόκαμπο, στον θάλαμο και στην αμυγδαλή υποδηλώνοντας ότι το εύρος ασφάλειας στην χορήγηση κεταμίνης είναι μεταξύ των 3 και 9 ωρών<sup>209</sup>.

Τα βαρβιτουρικά αποτελούν μια σημαντική κατηγορία ενδοφλέβιων αναισθητικών παραγόντων με αναφερόμενη νευροπροστατευτική δράση η οποία στηρίζεται στην μείωση των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου που προκαλούν μετά την χορήγησή τους. Εκτός από αυτό τον μηχανισμό φαίνεται να ευοδώνουν την πρωτεϊνσύνθεση, την GABAεργική και αντιοξειδωτική δραστηριότητα προστατεύοντας έτσι τον νευρικό ιστό<sup>210</sup>. Η θειοπεντάλη σύμφωνα με τους Shibuta και συν προστατεύει τα νευρικά κύτταρα από την ισχαιμία και από την νευροτοξικότητα που προκαλείται από τους NMDA υποδοχείς<sup>211</sup>. Υπάρχουν όμως και δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα ότι τα βαρβιτουρικά μπορεί να προκαλούν εκφύλιση στον εγκεφαλικό ιστό με δόσοεξαρτώμενο τρόπο χωρίς να υπάρχουν ανάλογες μελέτες σε ανθρώπους<sup>212</sup>.

Σε ότι αφορά την προποφόλη που αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο ενδοφλέβιο αναισθητικό παράγοντα, υπάρχουν αποτελέσματα σε *in vitro* μελέτη που αποκαλύπτουν μια νευροπροστατευτική, δόσοεξαρτώμενη δράση μέσω της αναστολής της αύξησης του  $Ca^{+2}$  (διαμεσολάβηση των NMDA υποδοχέων)<sup>213-217</sup> ενώ σε υποαναισθητικές δόσεις έχει αποπτωτική δράση<sup>218</sup>. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η προποφόλη προκαλεί μία αύξηση του ενδοκυττάριου  $Ca^{+2}$  λόγω της ενεργοποίησης των GABA-a υποδοχέων και ανοίγματος των τύπου L διαύλων  $Ca^{+2}$  και μέσω αυτού του μηχανισμού οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο<sup>219</sup>. Η ταυτόχρονη χορήγηση του σεβοφλουρανίου με την προποφόλη απέδειχθη ότι δρα συνεργικά στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων όταν χορηγήθηκαν σε νεαρούς επίμυες σε σχέση με την χορήγηση μόνο του σεβοφλουρανίου οπότε

εγείρονται ερωτήματα για την ταυτόχρονη χορήγηση των παραγόντων αυτών σε παιδιατρικούς ασθενείς<sup>220</sup>.

Προσπαθώντας να δουν πως μεταφράζονται τα παραπάνω δεδομένα σε κλινικό επίπεδο, οι Schoen και συν μελέτησαν την επίδραση της ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας με προποφόλη σε σύγκριση με την χορήγηση σεβοφλουρανίου στην εμφάνιση ΜΕΝΛ σε 128 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι ασθενείς της ομάδας του σεβοφλουρανίου είχαν καλύτερες επιδόσεις στα δοκιμασία μετεγχειρητικά από ότι οι ασθενείς που έλαβαν προποφόλη<sup>221</sup>. Αντίστοιχα οι Magni και συν συνέκριναν τους δυο παραπάνω αναισθητικούς παράγοντες και δεν βρήκαν κάποια διαφορά σε ότι αφορά την βραχυπρόθεσμη ΜΕΝΛ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργική επέμβαση. Στην συγκεκριμένη μελέτη υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες που επιδρούν στην γνωστική λειτουργία λόγω της φύσης της επέμβασης και της γεινίασης του χειρουργικού πεδίου με το κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>222</sup>. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έρχονται από την μετά-ανάλυση των Χυ και συν όπου εξέτασαν 13 μελέτες (753 ασθενείς συνολικά) και βρέθηκε ότι στους ασθενείς που χορηγήθηκε προποφόλη υπήρξε μικρότερη επίπτωση ΜΕΝΛ<sup>223</sup>. Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη φάνηκε ότι η προποφόλη εμφανισε μεγαλύτερα ποσοστά ΜΕΝΛ σε σχέση με το πτητικό αναισθητικό παράγοντα δεσφλουράνιο άμεσα μετεγχειρητικά γεγονός που δεν παρατηρήθηκε 3 μήνες αργότερα<sup>224</sup>.

Η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να επιδράσει σε όλες τις γνωσιακές λειτουργίες<sup>213</sup> προκαλώντας αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών που με την σειρά τους οδηγούν σε φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενεργοποίηση της μικρογλοίας και καταστροφή των ομαλά λειτουργούντων νευρώνων<sup>225,226</sup>. Σε ασθενείς με εκφυλιστική νόσο του νευρικού συστήματος, έχει βρεθεί ότι υπάρχει αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένης μικρογλοίας και αστροκυττάρων<sup>227</sup>. Η ύπαρξη αυτής της ακολουθίας γεγονότων ενισχύεται από μελέτες που έχει χορηγηθεί αντι-TNF- $\alpha$ <sup>228</sup> παράγοντας ή οι αντιφλεγμονώδεις φαρμακευτικοί παράγοντες μινουκυκλίνη<sup>229</sup> και μελοξικάμη<sup>230</sup> και έχει παρατηρηθεί αναστολή εμφάνισης ΜΕΝΛ.

Τα παραπάνω γεγονότα έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανοικτής συνδρομής και συχνά άνοιας τύπου Alzheimer<sup>213</sup>. Σε μελέτη που έγινε σε 41 ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου για την εκτίμηση της επίδρασης της φλεγμονώδους διεργασίας στην ΜΕΝΑ μετρήθηκαν προφλεγμονώδεις παράγοντες (IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a) και αντιφλεγμονώδεις (IL-1RA, IL-10). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση της αύξησης των τιμών τους (CRP, IL-6, IL-8, IL-10) με την εμφάνιση βραχυπρόθεσμης ΜΕΝΑ<sup>231</sup>. Η προπιοφόλη μπορεί να προκαλέσει καταστολή της παραγωγής φλεγμονωδών δεικτών όπως φάνηκε σε μελέτη που διενεργήθηκε σε επίμυες όπου χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις του αναισθητικού αυτού παράγοντα (5, 10, 20mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup>). Τα πειραματόζωα που έλαβαν δόση μεγαλύτερη των 10mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> είχαν μικρότερες συγκεντρώσεις των παραγόντων TNF-a και IL-6<sup>232</sup>. Σε μελέτη των Υε και συν σε πειραματόζωα για να καθοριστεί η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας, βρέθηκε ότι όλοι οι παράγοντες που χορηγήθηκαν (προπιοφόλη, σεβοφλουράνιο, ισοφλουράνιο) προκάλεσαν ήπιες αλλαγές στην έκφραση των κυτταροκινών σε μη ενεργοποιημένη μικρογλοία. Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής όμως είναι ότι η προπιοφόλη δρα προστατευτικά στην περίπτωση της ενεργοποιημένης μικρογλοίας και ελαχιστοποιεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών ενώ ταυτόχρονα ευνοεί την επιβίωση του νευρικού κυττάρου και μάλιστα προτείνεται από τους ερευνητές να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που είναι επιθυμητή η καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας<sup>233</sup>.

Σε ότι αφορά τα πτητικά αναισθητικά, σε μελέτη των Schneemilch και συν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δισκεκτομή υπήρξε αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών στην ομάδα που έλαβε σεβοφλουράνιο σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προπιοφόλη<sup>234</sup>. Σε αντίθεση με αυτά τα αποτελέσματα έρχονται αυτά των Kvarnström και συν που δεν βρήκαν καμία διαφορά στην φλεγμονώδη διεργασία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπρωκτική επέμβαση για εκτομή όγκου<sup>235</sup>.

Οι χολινεργικοί νευρώνες βρίσκονται σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου ιδίως στον φλοιό και στον ιππόκαμπο και συμμετέχουν σε βασικές γνωστικές λειτουργίες όπως είναι η επίγνωση, η προσοχή και η βραχύβια μνήμη<sup>236</sup>. Ως

αποτέλεσμα αναπτύχθηκε το 1974 από τους Drachman και Leavitt η «χολινεργική υπόθεση» η οποία αποδίδει την γνωστική έκπτωση που συσχετίζεται με την ηλικία και την νόσο Alzheimer σε απώλεια της χολινεργικής δραστηριότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ότι αποκατάσταση αυτής βελτιώνει την συμπτωματολογία<sup>237,238</sup>. Η ικανότητα που έχει ο μεταφορέας της χολίνης να την επαναπροσλαμβάνει από τον εξωκυττάριο χώρο στον προσυναπτικό είναι απαραίτητο στοιχείο για την ομαλή παραγωγή ακετυλχολίνης και την χολινεργική μετάδοση του μηνύματος. Υπάρχουν νέα δεδομένα που δείχνουν ότι διακυμάνσεις στην ποσότητα αυτού του μεταφορέα ευθύνονται για τη διαταραχή γνωστικών λειτουργιών όπως είναι η ικανότητα προσοχής<sup>239</sup>. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι στον πυρήνα του Meynert που αποτελεί την πηγή χολινεργικής νεύρωσης του εγκεφαλικού φλοιού, γίνεται άνω του 75% μείωση των χολινεργικών νευρώνων του στους ασθενείς που πάσχουν από γνωστική έκπτωση<sup>240</sup>. Επιπλέον η μείωση των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων έχει συσχετισθεί με την ηλικία και την γνωστική δυσλειτουργία<sup>241</sup>. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από μελέτες που η χορήγηση μουσκαρινικών και νικοτινικών ανταγωνιστών προκάλεσε διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας που προσομοιάζουν εκείνες που προκαλεί η ηλικία και η νόσος Alzheimer<sup>242,243</sup>. Τέλος είναι γεγονός ότι η πλειοψηφία των αναισθητικών παραγόντων αλλά και των λοιπών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά εμπλέκονται με την χολινεργική μετάδοση των μηνυμάτων στον εγκέφαλο γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικό παραλήρημα ή MENA<sup>244</sup>.

Σε ότι αφορά την εγκεφαλική οξυγόνωση χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά έμμεσες μεταβλητές όπως η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η περιφερική οξυγόνωση και αιμάτωση ενώ άνω του 20% των ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις κοιλίας παρουσιάζουν εγκεφαλική υποξία. Όταν υπάρχει διεγχειρητικά η κατάλληλη παρακολούθηση του κορεσμού σε οξυγόνο του εγκεφαλικού ιστού (rSO<sub>2</sub>), τότε είναι δυνατό να γίνουν οι αναγκαίες παρεμβάσεις και να μειωθεί η επίδραση στην γνωστική λειτουργία με αποτέλεσμα μικρότερη παραμονή στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας και λιγότερες ημέρες νοσηλείας<sup>245</sup>. Η υποάρδευση του εγκεφαλικού ιστού και η εγκεφαλική υποξία λόγω αιμορραγίας, συστηματικής υπότασης ή υποξαιμίας, έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση MENA στην περιεγχειρητική περίοδο<sup>169,246,247</sup>.

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για εμφάνιση ΜΕΝΑ λόγω μειωμένης εγκεφαλικής οξυγόνωσης εξαιτίας της υποάρδευσης, των εμβόλων και της φλεγμονώδους διεργασίας που συντελείται διεγχειρητικά. Συγκεκριμένα η χρήση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης μπορεί να προκαλέσει υποάρδευση λόγω της αιμοαραίωσης που γίνεται εξαιτίας της χορήγησης υγρών (primer). Η εμβολή αέρα γίνεται μέσω του οξυγονωτή και των φίλτρων που χρησιμοποιούνται αλλά και μέσω της συσκευής αναρρόφησης της καρδιοτομής. Τέλος η καρδιοπνευμονική παράκαμψη έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης εξαιτίας της εξωγενούς χορήγησης υγρών και την χρήση του οξυγονωτή, καθετήρων, σωλήνων και της αντλίας<sup>248</sup>. Εκτός όμως από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη υπάρχουν και άλλοι παράγοντες σε αυτού του είδους τις χειρουργικές επεμβάσεις που δυνητικά προκαλούν ΜΕΝΑ λόγω εμβολής. Οι παράγοντες είναι είτε ιατρογενείς, όπως είναι ο καθετηριασμός και η απολίνωση της αορτής, η χορήγηση φαρμάκων σε bolus δόσεις και οι συχνές αιμοληψίες, είτε σχετιζόμενοι με τον ασθενή όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή, η σκλήρυνση της αορτής και το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>247,248</sup>. Σε μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση φάνηκε ότι όσοι από αυτούς είχαν προεγχειρητικά μειωμένη αιματική ροή στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ΜΕΝΑ και παρουσιάζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε αυτούς τους ασθενείς<sup>249</sup>.

### ➤ Πρόληψη-προφύλαξη

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο και να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα για την αποφυγή εμφάνισης ΜΕΝΑ. Η γνώση γύρω από τους παράγοντες κινδύνου και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αποτελεί την βάση για τη δημιουργία μιας στρατηγικής εξατομικευμένης κάθε φορά αφού δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες στην διεθνή βιβλιογραφία. Αποτελεί όμως μια κατάσταση απειλητική για την ποιότητα της ζωής των ασθενών καθώς αυξάνει τη θνησιμότητα, την πιθανότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών και την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο ενώ οδηγεί σε

πρόωρη συνταξιοδότηση και εξάρτηση του ατόμου από τα μέσα μαζικής μεταφοράς<sup>250,251</sup>.

Είναι σημαντικό να γίνεται προεγχειρητική εκτίμηση της γνωστικής κατάστασης των ασθενών που ανήκουν στις ομάδες κινδύνου με τις απαραίτητες μεθόδους και τα διαγνωστικά εργαλεία από εξειδικευμένο προσωπικό για να υπάρχει μια βάση σύγκρισης με την μετεγχειρητική πορεία. Παράγοντες κινδύνου όπως η πολυφαρμακία και ειδικά η χρήση βενζοδιαζεπινών θα πρέπει να εξετάζονται ενδελεχώς και να περιορίζεται η χρήση τους στις απαραίτητες περιπτώσεις και με τα μικρότερης διάρκειας δράσης σκευάσματα<sup>121</sup>. Η απόφαση για να υποβληθεί ένας ηλικιωμένος ασθενής με συνυπάρχουσες νόσους, σε μια εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λαμβάνεται ανάλογα με το όφελος έναντι των κινδύνων και σε αυτούς θα πρέπει να συνυπολογίζεται αυτός της MENA<sup>252</sup>. Μια περιορισμένη περίοδος νηστείας προεγχειρητικά, η διατήρηση των κοινωνικών επαφών και η διατήρηση ενός φυσιολογικού ρυθμού ύπνου είναι σημαντικά στοιχεία που συνήθως διαταράσσονται στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Διεγχειρητικά είναι σημαντικό να γίνονται οι λιγότερο δυνατές επεμβατικές πράξεις και να αποφεύγονται οι επιπλοκές γιατί έτσι μειώνεται το χειρουργικό τραύμα και η επακόλουθη φλεγμονώδης διαδικασία<sup>252</sup>. Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό ώστε να ελαττώνονται οι αναισθητικοί παράγοντες που χορηγούνται και οι αναισθητικές τεχνικές είναι αναγκαίο να εξασφαλίζουν την ομοιόσταση του οργανισμού και την ιστική οξυγόνωση, την αιμάτωση του εγκεφάλου και την ισορροπημένη λειτουργία των συστημάτων που εμπλέκονται με την κατάλληλη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών παραγόντων. Χαρακτηριστικά, η διεγχειρητική υπεργλυκαιμία έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση MENA σε ασθενείς 6 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση<sup>253</sup>.

Η διεγχειρητική παρακολούθηση του βάθους της αναισθησίας ως μέτρο πρόληψης της MENA φαίνεται ότι έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μελέτη των Chan και συν φαίνεται ότι η χρήση του Bispectral Index (BIS) που ελέγχει το βάθος της αναισθησίας μείωσε κατά 21% της ανάγκες σε προποφόλη και 30% σε πτητικό αναισθητικό παράγοντα ενώ ταυτόχρονα μείωσε την εμφάνιση MENA τρεις μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση κατά 31%<sup>254</sup>. Μελέτη που δημοσιεύθηκε 2 μήνες αργότερα των Radtke και συν έδειξε ότι δεν υπάρχει

διαφορά από την εφαρμογή του BIS στην ΜΕΝΛ όταν αυτή μελετήθηκε την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα και τρεις μήνες μετά<sup>255</sup>.

Μετεγχειρητικά θα πρέπει να συνεχιστεί η μέριμνα των θεραπόντων για την αποφυγή της εμφάνισης ΜΕΝΛ χωρίς και σε αυτή την περίπτωση να υπάρχουν συγκεκριμένες αποδείξεις ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Η επαρκής αντιμετώπιση του πόνου είναι σημαντική γιατί μειώνει την συστηματική αντίδραση στο στρες. ταυτόχρονα βοηθά στην ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς και την έξοδό του από το νοσοκομείο που ενισχύουν με την σειρά τους την κοινωνικοποίησή του και την ταχύτερη επάνοδο στις καθημερινές του δραστηριότητες. Όλα τα παραπάνω γεγονότα επαναφέρουν την γνωστική κατάσταση γρηγορότερα στα προεγχειρητικά επίπεδα<sup>169</sup>.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1) Σκοποί της μελέτης

Οι στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν:

- Η αξιολόγηση της συχνότητας της γνωστικής έκπτωσης μετά από γενική αναισθησία με το νεότερο πτητικό αναισθητικό σεβοφλουράνιο και το ενδοφλέβιο αναισθητικό παράγοντα προποφόλη.
- Η εξακρίβωση της σχέσης μεταξύ του τύπου της γενικής αναισθησίας με πτητικό αναισθητικό ή ενδοφλέβιο παράγοντα και την διακύμανση των φλεγμονωδών δεικτών.
- Η αναζήτηση πιθανής συσχέτισης της γενικής αναισθησίας όπως χορηγείται αυτή με εισπνεόμενο ή ενδοφλέβιο παράγοντα και του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS).



## 2) Μεθοδολογία της έρευνας και σχεδιασμός

### ➤ Δειγματοληψία-Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο του 2010 έως τον Απρίλιο του 2014. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα προήλθαν από το Γενικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αθηνών, ΓΑΟΝΑ «ο Άγιος Σάββας».

Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην έρευνα:

1. Είναι ηλικίας από 60 έως 74 ετών.
2. Έχει ως μητρική του γλώσσα την ελληνική και να έχει άνεση στο λόγο και στη γραφή.
3. Είναι απόφοιτος τουλάχιστον της Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης (6 χρόνια σπουδών).
4. Πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία, που αναμένεται να διαρκέσει 2 ώρες ή περισσότερο, όχι όμως σε καρδιοχειρουργική, νευροχειρουργική (ενδοκράνια) επέμβαση, ή σε επέμβαση σε καρωτίδα/καρωτίδες.
5. Πρόκειται να παραμείνει στο νοσοκομείο μετά τη χειρουργική επέμβαση για τουλάχιστον 2 ημέρες.
6. Αναμένεται 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. Παρουσιάζει σημαντικού βαθμού γνωστική έκπτωση, όπως διαπιστώνεται από το MMSE (βαθμολογία 23 ή μικρότερη).
4. Έχει ιστορικό νόσου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, περιλαμβανομένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υπάρχον νευρολογικό έλλειμμα.

5. Έχει ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή χρήση ηρεμιστικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

6. Έχει ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων ή οινόπνεύματος.

7. Έχει άνοια, νόσο του Parkinson ή Alzheimer.

8. Παρουσιάζει αιμοδυναμική αστάθεια διεγχειρητικά ή μετά την επέμβαση, κατά την φάση της ανάνηψης και νοσηλείας, (1 ή περισσότερα επεισόδια με κορεσμό  $\leq 80\%$  για  $>$  από 2 λεπτά ή ένα ή περισσότερα επεισόδια μέσης αρτηριακής πίεσης  $\leq 60$  mmHg για  $\geq 30$  λεπτά).

9. Υποβάλλεται ξανά σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

### 3) Προεγχειρητική αξιολόγηση

Εντός 14 ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία της επέμβασης πραγματοποιείται η προεγχειρητική εκτίμηση.

Καταγράφονται αναλυτικά: (Έντυπο 1)

1. Τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή.
2. Το μορφωτικό του επίπεδο.
3. Η επαγγελματική του κατάσταση.
4. Το ιατρικό του ιστορικό.
5. Η χρήση φαρμάκων και ουσιών.
6. Η κατανάλωση οινόπνεύματος.
7. Το είδος του χειρουργείου
8. Η ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA)<sup>256</sup>.
9. Η προεγχειρητική συνοσηρότητα κατά ASA (American Society of Anesthesiologists)<sup>168</sup>.

Στη συνέχεια ο ασθενής αξιολογείται με τα παρακάτω εργαλεία:

1. Confusion Assessment Method, μέθοδος αξιολόγησης σύγχυσης (Έντυπο 2)<sup>126</sup>.
2. Mini-Mental State Examination, για την αδρή αξιολόγηση της γνωστικής του κατάστασης (Έντυπο 3)<sup>257</sup>.
3. Beck Depression Inventory, ερωτηματολόγιο για την ανίχνευση διαταραχών συναισθήματος-κατάθλιψης (Έντυπο 4)<sup>258</sup>.
4. Αριθμητική Αναλογική Κλίμακα Αξιολόγησης του Πόνου (0= απουσία πόνου- 10= δυνατός πόνος), αδρή αξιολόγηση της έντασης όποιου πόνου (Έντυπο 5)<sup>259</sup>.
5. Charlson Comorbidity Score εργαλείο αξιολόγησης συνοσηρότητας (Έντυπο 6)<sup>260</sup>.
6. Κλίμακα Λειτουργικής Δραστηριότητας της Καθημερινής Ζωής (IADLS: Instrumental Activities of Daily Living Scale) για την αδρή εκτίμηση του προεγχειρητικού επιπέδου λειτουργικότητάς του (Έντυπο 7)<sup>261</sup>.

7. Rey Auditory Verbal Learning test- Δοκιμασία Λεκτικής Ακουστικής Μάθησης (Έντυπο 8)<sup>262</sup>.

8. Trail Making Test A και B- Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνιλάτησης/Ανίχνευσης και επιμερισμού της Προσοχής (Έντυπα 9 και 10)<sup>263</sup>.

9. Stroop Neuropsychological Screening Test-Δοκιμασία Σύνθετης Προσοχής (Έντυπο 11)<sup>264</sup>.

10. Controlled Oral Word Association Test-Δοκιμασία Φωνολογικής Ευχέρειας (Έντυπο 12)<sup>265</sup>.

11. Three Words Three Shapes Test-Δοκιμασία Ενεργού Μνήμης (Έντυπο 13)<sup>266</sup>.

12. Babcock Story Recall Test- Δοκιμασία Άμεσης αναπαραγωγής των γεγονότων μιας θεματικής ενότητας και ανάσυρσης νέου βιωματικού μνημονικού υλικού (Έντυπο 14).

13. Clock Drawing test Δοκιμασία αντιληπτικής οργάνωσης (Σχεδιασμός Ρολογιού (Έντυπο 15).

Οι δοκιμασίες αυτές είναι επιλεγμένες από έμπειρο νευροψυχολόγο, ειδικευμένο στις διαταραχές γνωστικών λειτουργιών στον ηλικιωμένο πληθυσμό, για την αντιπροσωπευτικότητα και την ευαισθησία τους.

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

Ο κάθε ασθενής θα υποβάλλεται στις δοκιμασίες αυτές συνολικά 2 φορές.

1. Εντός 14 ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία της επέμβασης.

2. Στους 9 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση.

Ο ασθενής θα υποβάλλεται στις ψυχομετρικές δοκιμασίες σε ήσυχο δωμάτιο με την παρουσία μόνο του ασθενή και του εξεταστή που εκπαιδεύτηκε από το νευροψυχολόγο της μελέτης στην ορθή χορήγηση των ψυχομετρικών δοκιμασιών και των σχετικών συνεντευξιακών τεχνικών. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να εξεταστεί σε δωμάτιο, θα υποβάλλεται στις ψυχομετρικές δοκιμασίες σε άλλον ήσυχο χώρο στο νοσοκομείο.



Τα αποτελέσματα από τις δοκιμασίες θα καταγράφονται και θα βαθμολογούνται κατά τρόπο τυποποιημένο.

Πριν τη χειρουργική επέμβαση θα λαμβάνεται και δείγμα ορού για τον προσδιορισμό των φλεγμονωδών δεικτών της ιντερλευκίνης 6 (IL6), ιντερλευκίνης 10 (IL10), της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Για τον ίδιο λόγο θα λαμβάνεται και δείγμα ορού την 2η μετεγχειρητική ημέρα. Επίσης καταγράφονται τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), η θερμοκρασία και η καρδιακή συχνότητα προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για τον καθορισμό της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS).



#### 4) Εργαλεία της μελέτης

Συνοπτικά τα εργαλεία της μελέτης αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

<b>Συνοπτικός πίνακας εργαλείων της μελέτης</b>			
<b>Δοκιμασία</b>	<b>Περιγραφή συνοπτικά</b>	<b>Νοητική ικανότητα</b>	<b>Βαθμολογία</b>
<b>Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>21</sup></b>	Αποτελείται από ερωτήσεις για: προσανατολισμό στον χώρο και χρόνο, καταγραφή 3 λέξεων και ανάκληση αυτών, Προσοχή/υπολογισμός, λεκτική και οπτική σύνθεση	Προσανατολισμό, καταγραφή, προσοχή, υπολογισμός, ανάκληση	Αριθμός σωστών απαντήσεων
<b>Rey Auditory Verbal Learning<sup>16</sup></b>	Πενταπλή παρουσίαση μιας λίστας 15 λέξεων, παρεμβάλλεται μια νέα λίστα, διπλή ανάκληση της αρχικής λίστας (άμεση, καθυστερημένη)	Λεκτική εκμάθηση (Δοκιμασία I& VI-V), ανάκληση, αναγνώριση	Λεκτικό εύρος
<b>Trail Making Test A, B<sup>19</sup></b>	Δοκιμασία A: Ο ασθενής ενώνει με μια γραμμή τους αριθμούς από το 1 έως το 25 -Δοκιμασία B: Ο ασθενής ενώνει εναλλάξ τη σειρά των αριθμών με τη σειρά των γραμμάτων .	Προσανατολισμό, προσοχή, οπτικοκινητική ικανότητα, γνωστική ευελιξία, επιμερισμός της προσοχής	Χρόνος που απαιτείται για ολοκλήρωση δοκιμασίας (λεπτά)
<b>Stroop Neuropsychological Screening<sup>17</sup></b>	Μια λίστα λέξεων που είναι τυπωμένες με διαφορετικό χρώμα από αυτό που είναι γραμμένη η λέξη. Ο ασθενής αρχικά καλείται να διαβάσει τη λίστα όσο πιο γρήγορα μπορεί και μετά να αναφέρει το χρώμα που είναι τυπωμένη η λέξη.	Προσοχή, συγκέντρωση, προσαρμογή της επιτελικής προσοχής	Αριθμός λέξεων που αναγνωρίζεται σωστά το χρώμα σε διάστημα 120 sec

<b>Controlled Oral Word Association (COWA)<sup>22</sup></b>	Αποτελείται από 3 διαφορετικά σύμφωνα και ο εξεταζόμενος καλείται να αναφέρει όσες λέξεις μπορεί σε ένα λεπτό από το κάθε ένα γράμμα που του δίνεται.	Εκούσια Λεκτική φωνολογική ροή	Το σύνολο των λέξεων μετά από 3 λεπτά
<b>Three Words-Three Shapes<sup>22</sup></b>	Χορηγείται ένα σετ 3 σχημάτων και 3 διαφορετικών μη σχετικών λέξεων. Ο ασθενής αντιγράφει τα σχήματα και τις λέξεις και αμέσως ανακαλεί από μνήμης τα ερεθίσματα	Εύρος άμεσης, μνήμης,	Αριθμός σχημάτων και λέξεων που γίνεται ανάκληση
<b>Babcock Story Recall<sup>18</sup></b>	Γίνεται ακρόαση μιας ιστορίας 21 στοιχείων και ζητείται άμεσα η αναπαραγωγή των γεγονότων από τον εξεταζόμενο. Επαναλαμβάνεται η εκφώνηση της ιστορίας και 20 λεπτά αργότερα ζητείται εκ νέου η ανάσυρση των γεγονότων της ιστορίας	Βιωματική Μνήμη ή μνήμη γεγονότων	Αριθμός μνημονικών ιχνών άμεσης αναπαραγωγής/ καθυστερημένης ανάκλησης
<b>Clock Test<sup>23</sup></b>	Ζητείται να σχεδιαστεί η πρόσοψη ενός αναλογικού ρολογιού όπου θα περιέχει τους αριθμούς και τους δείκτες να δείχνουν «11:10»	Κατασκευές, μνήμη	0-4 σκορ ανάλογα με τα τμήματα του ρολογιού που ζωγραφίζονται
<b>Beck Depression Inventory (BDI)<sup>24</sup></b>	Κλίμακα που αποτελείται από 21 ενότητες και κάθε μία αποτελείται από 4 ερωτήσεις	Κατάθλιψη	0-63 εύρος από φυσιολογική έως σοβαρή διαταραχή της διάθεσης
<b>Instrumental Activities Daily Living (IADLS)<sup>25</sup></b>	Αποτελείται από 8 δραστηριότητες κάθε μια με διαβαθμιζόμενη βαρύτητα	Λειτουργική ικανότητα	0-8 εύρος από καμία δραστηριότητα έως πλήρη ανεξαρτησία

## **Μέθοδος αξιολόγησης σύγχυσης**

[Confusion Assessment Method (CAM)]

Ο σκοπός της δημιουργίας της μεθόδου αυτής είναι η ανίχνευση του παραληρήματος και αποτελεί εύχρηστο εργαλείο σε μη ειδικούς κλινικούς ιατρούς. Το μετεγχειρητικό παραλήρημα (Postoperative Delirium) αποτελεί μια οξεία αλλαγή στην γνωστική λειτουργία και στην ικανότητα συγκέντρωσης και πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση αυτού από την ΜΕΝΛ. Για το σκοπό αυτό ο διαγνωστικός αλγόριθμος έχει βρεθεί ότι έχει μεγάλη ευαισθησία (94%-100%), μεγάλη ειδικότητα (90%-95%) και μεγάλη εσωτερική αξιοπιστία. Δημιουργήθηκε αρχικά από την ομάδα των Inouye και συν και στην συνέχεια διαμορφώθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της ψυχιατρικής κοινότητας DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders Third Edition Revised)<sup>269</sup>. Έχει σχεδιαστεί ειδικά για ομάδες πληθυσμών που έχουν αυξημένες πιθανότητες για την εμφάνιση παραληρήματος όπως είναι οι ηλικιωμένοι νοσηλευόμενοι ασθενείς και όσοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις<sup>126</sup>. Ουσιαστικά αξιολογεί την ύπαρξη, τη σοβαρότητα και τη διακύμανση 9 χαρακτηριστικών του παραληρήματος: οξεία έναρξη, αδυναμία προσοχής, αποδιοργανωμένη σκέψη, αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, αποπροσανατολισμός, έκπτωση της μνήμης, διαταραχές αντίληψης, ψυχοκινητική εγρήγορση ή καθυστέρηση και αλλαγές του ύπνου. Αποτελείται από 4 κυρίαρχα χαρακτηριστικά (οξεία και κυμαινόμενη πορεία-αδυναμία συγκέντρωσης-αποδιοργανωμένη σκέψη-αλλαγή του επιπέδου συνείδησης) και η διάγνωση του παραληρήματος τίθεται όταν υπάρχουν τα χαρακτηριστικά 1 και 2 συν 3 είτε 4<sup>270</sup>.

## **Αδρή εκτίμηση της νοητικής κατάστασης**

[Mini Mental State Examination (MMSE)]

Ίσως αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο ελέγχου του πληθυσμού για την άνοια. Δημιουργήθηκε το 1975 από την ομάδα των Folstein και συν για να διακρίνουν την λειτουργικότητα των ψυχιατρικών ασθενών θεωρώντας ότι είναι χρήσιμο για την ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της γνωστικής δυσλειτουργίας και για να καταγράφει τις διακυμάνσεις αυτής σε βάθος χρόνου<sup>271</sup>.

Δεν κατασκευάστηκε ως ένα διαγνωστικό εργαλείο αλλά χρησιμοποιείται ευρέως στην αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης των ατόμων σε επιδημιολογικές μελέτες και στην επιλογή των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί η γνωστική κατάσταση που έχει το άτομο πριν την παρέμβαση.

Μελετά πέντε διαφορετικά άλλα συσχετιζόμενα γνωστικά πεδία: 1) την συγκέντρωση και την βραχύβια μνήμη, 2) την λειτουργία του Λόγου και την εκτέλεση εντολών, 3) τον προσανατολισμό, 4) τη μνήμη και 5) το εύρος της προσοχής<sup>58</sup>. Ως εργαλείο μέτρησης η βαθμολογία του υπολογίζεται από τον αριθμό των σωστών απαντήσεων και είναι από 0-30. Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορα σημεία αποκοπής διότι επηρεάζονται τα αποτελέσματα από δημογραφικούς παράγοντες όπως είναι η ηλικία και η εκπαίδευση με την ηλικία όσο αυξάνεται να μειώνει την απόδοση και την εκπαίδευση όσο αυξάνεται να βελτιώνει την απόδοση. Ανάμεσα στις επικρίσεις που του έγιναν είναι ότι είναι λιγότερο ευαίσθητο στην ήπια άνοια ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλή λειτουργικότητα και εκπαίδευση, ενώ άτομα με λίγα χρόνια εκπαίδευσης σημειώνουν επιδόσεις μικρότερες του 25 χωρίς υποχρεωτικά να εκδηλώσουν άνοια. Επομένως, υπερδιαγιγνώσκει άνοια σε άτομα με χαμηλή εκπαίδευση και υποδιαγιγνώσκει σε άτομα με υψηλή εκπαίδευση<sup>272</sup>. Επειδή επηρεάζονται τα αποτελέσματα και από την εθνικότητα έχει σταθμιστεί σε διάφορες γλώσσες και προκύπτουν διαφορετικά όρια αποκλεισμού. Για τον Ελληνικό πληθυσμό η στάθμιση έγινε από την ομάδα των Φουντουλάκη και συν και ως όριο αποκλεισμού ορίζεται το 23/24 για τη διάγνωση της άνοιας με ειδικότητα 90.62, ευαισθησία 90.8 και θετική προγνωστική αξία 92.94 ενώ εμφανίζει φαινόμενο οροφής<sup>257</sup> και η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαινόμενο εξοικείωσης (practice effect) και συνιστάται να μην χορηγείται συχνά.

### **Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης**

#### **[Beck Depression Inventory (BDI-II)]**

Χορηγείται ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο 21 ερωτήσεων πολλαπλών επιλογών που δημιουργήθηκε αρχικά από τους Beck και συν το 1961 και είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης<sup>273</sup>. Οι ερωτήσεις αφορούν το πώς αισθάνεται το άτομο την

τελευταία εβδομάδα και κάθε μια από αυτές έχει τέσσερις πιθανές απαντήσεις με προοδευτικά κυμαινόμενη βαρύτητα. Η βαθμολογία ξεκινά από το μηδέν έως το τρία και το άθροισμα αυτών αποτελεί το τελικό σκορ. Αναθεωρήθηκε το 1978 και διευρύνθηκε το χρονικό διάστημα στις δύο εβδομάδες όμως ακολούθησε νέα αναθεώρηση το 1996 για να είναι συμβατό με τα κριτήρια του DSM-IV για την κατάθλιψη αφού κάλυπτε μόνο 6 από τα προαπαιτούμενα. Έτσι δημιουργήθηκε το BDI-II που περιέχει επίσης 21 ερωτήσεις πολλαπλών επιλογών αλλά αναφέρεται σε περισσότερα πεδία της κατάθλιψης και ο εξεταζόμενος ερωτάται για το χρονικό διάστημα των δύο προηγούμενων εβδομάδων<sup>274,275</sup>. Υπάρχουν επιπλέον ερωτήσεις που αφορούν την υποχονδρίαση, την αντίληψη για την εικόνα του σώματος, τις διαταραχές ύπνου και όρεξης. Τα σταθμισμένα σημεία αποκοπής είναι διαφορετικά από την αρχική έκδοση:

- 0-13: 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

Σύμφωνα με την στάθμιση που έγινε σε ελληνικό πληθυσμό ασθενών με μεταστατικό καρκίνο διαθέτει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα και εσωτερική εγκυρότητα της τάξεως του 0.906 (Cronbach's alpha: 0.906)<sup>258</sup>.

### **Αναλογική Κλίμακα Οπτικής αξιολόγησης του πόνου**

[Visual Analogue Scale (VAS)].

Η οπτική αναλογική κλίμακα μέτρησης του πόνου (VAS) ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο μονοδιάστατης μέτρησης της έντασης του πόνου<sup>276</sup>. Αποτελείται από μια οριζόντια ή κάθετη γραμμή 10 mm σε μήκος που ορίζεται στην αρχή και στο τέλος από δύο προτάσεις όπου στα 0mm αντιστοιχεί το «καθόλου πόνος» και στα 100mm «ο μεγαλύτερος πόνος που μπορείτε να φανταστείτε». Η κλίμακα αυτή συμπληρώνεται από τον εξεταζόμενο ο οποίος καλείται να τραβήξει μια γραμμή κάθετη στο σημείο που αντιπροσωπεύει την

ένταση του πόνου που βιώνει. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται με την βοήθεια ενός χάρακα όπου μετράται η απόσταση από το μηδέν έως την κάθετη γραμμή του εξεταζόμενου. Τα σημεία αποκοπής που έχουν προταθεί σύμφωνα με την βιβλιογραφία είναι:<sup>277</sup>

- 0-4mm= όχι πόνος
- 5-44mm= ήπιος πόνος
- 45-74mm= μέτριος πόνος
- 75-100mm= σοβαρός πόνος

Η εσωτερική αξιοπιστία είναι καλή (0.94) αλλά η εγκυρότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς δεν έχει οριστεί μια σταθερά για την ένταση του πόνου<sup>278</sup>.

### **Μέθοδος αξιολόγησης της συνοσηρότητας**

[Charlson Comorbidity Score (CCS)].

Ο σκοπός αυτού του εργαλείου είναι να κατηγοριοποιήσει τις συνυπάρχουσες νόσους που πιθανά τροποποιούν τον κίνδυνο της θνησιμότητας σε μια προσπάθεια πρόβλεψης της. Δημιουργήθηκε από την ομάδα των Charlson και συν το 1987<sup>260</sup> και έκτοτε έχει σταθμιστεί η ικανότητά του να προβλέπει την θνησιμότητα σε υποομάδες ασθενών όπως είναι όσοι πάσχουν από καρκίνο, έχουν νεφρική νόσο, έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), έχουν ηπατική νόσο ή είναι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας<sup>279</sup>. Κάθε νόσημα βαθμολογείται με ένα βαθμό (ΑΕΕ, χρόνια πνευμονική νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νόσος του συνδετικού ιστού, άνοια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσος, πεπτικό έλκος, ήπια ηπατική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης). Ένα βαθμό λαμβάνει ο ασθενής για κάθε δεκαετία πάνω άνω των 40 ετών (ένα άτομο 65 ετών βαθμολογείται με 3 βαθμούς), 2 βαθμούς για καταστάσεις όπως είναι η ημιπληγία, ο καρκίνος (συμπεριλαμβάνεται η λευχαιμία και το λέμφωμα), η νεφρική νόσος μετρίου προς σοβαρού βαθμού και ο διαβήτης με βλάβη οργάνων. Τρεις βαθμούς για μετρίου προς σοβαρού βαθμού ηπατική νόσο και 6 βαθμούς για μεταστατικό όγκο ή AIDS. Η θνησιμότητα ένα σε ένα χρόνο αναφέρεται στον πίνακα που ακολουθεί:<sup>260</sup>



Σκορ	Θνησιμότητα
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥5	85%

### Μέθοδος αξιολόγησης της λειτουργικότητας

[Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADLS)]

Η κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικότητας μέσω των σύνθετων καθημερινών δραστηριοτήτων δημιουργήθηκε το 1968 από τους Lawton MP και Brody EM<sup>280</sup>. Αποτελεί έναν τρόπο εκτίμησης των φυσικών ικανοτήτων ενός ατόμου και της γνωστικής του κατάστασης αφού κάθε μια από τις 8 δραστηριότητες που εξετάζει απαιτούν κάποιο βαθμό λειτουργικότητας και στις δύο αυτές κατηγορίες. Χρειάζεται 15 λεπτά για να χορηγηθεί με τη μορφή συνέντευξης ή ερωτηματολογίου που συμπληρώνεται από τον ασθενή ή από τον συνοδό του. Αποτελείται από 8 διαφορετικές καθημερινές σύνθετες δραστηριότητες (τηλέφωνο, ψώνια, προετοιμασία φαγητού, εργασίες στο σπίτι, πλύσιμο ρούχων, μετακίνηση, λήψη φάρμακων, διαχείριση οικονομικών) και δίνονται 4 επιλογές με κλιμακούμενο βαθμό εξάρτησης (πλήρως ανεξάρτητος έως αδυνατεί πλήρως μόνος του) και αντίστοιχη βαθμολογία από μηδέν έως μέγιστη τιμή το 8 (πλήρως εξαρτώμενος έως εντελώς ανεξάρτητος)<sup>281,282</sup>. Υπάρχει σύμφωνα με την αρχική μελέτη μια διαφορά στην βαθμολογία της κλίμακας ανάλογα με το φύλο διότι υπάρχουν κατηγορίες αυτών των δραστηριοτήτων που δεν εκτελούνται από τους άντρες κατά παράδοση, οπότε είχε προταθεί η μέγιστη βαθμολογία για τους άντρες να είναι το 5 και για τις γυναίκες το 8 (αφαιρώντας τις κατηγορίες προετοιμασία φαγητού, εργασίες στο σπίτι, πλύσιμο ρούχων). Η εσωτερική αξιοπιστία της κλίμακας αυτής κυμαίνεται στο 0.85 και ο συντελεστής αναπαραγωγής (reproducibility coefficient) βρίσκεται στο 0.96 για τους άντρες και 0.93 για τις γυναίκες<sup>280</sup>. Η στάθμιση έγινε για τον ελληνικό πληθυσμό από την ομάδα της Θεοτοκά και συν το 2007<sup>261</sup>.

## **Δοκιμασία Λεκτικής Ακουστικής Μάθησης**

[Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)]

Το εργαλείο αυτό δημιουργήθηκε από τον Rey το 1964 και αποτελεί μια αναγνωρισμένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την μελέτη της ικανότητας ενός ατόμου να κωδικοποιεί και να συμπύσσει λεκτικές πληροφορίες που λαμβάνει, να συγκρατεί, να μαθαίνει, να αποθηκεύει και να ανακαλεί νέα μάθηση<sup>283</sup>. Η δοκιμασία αποτελείται από μία λίστα 15 λέξεων (Λίστα Α) που διαβάζεται από τον εξεταστή 5 φορές. Μετά από κάθε εκφώνηση καλείται ο εξεταζόμενος να επαναλάβει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί να ανακαλέσει. Πριν ξεκινήσει εξηγεί στον εξεταζόμενο την διαδικασία και στη συνέχεια διαβάζει με σταθερό τρόπο, ανά δευτερόλεπτο κάθε λέξη. Μετά από τη 5<sup>η</sup> εκφώνηση ο εξεταστής εκφωνεί μια 2<sup>η</sup> λίστα (Λίστα Β) που περιέχει διαφορετικές λέξεις και ζητά ανάκληση αυτών. Αμέσως μετά καλείται ο εξεταζόμενος να ανακαλέσει τις λέξεις της 1<sup>ης</sup> Λίστας (Α) και 30 λεπτά αργότερα ζητείται εκ νέου να αναφέρει όσες λέξεις συγκράτησε από την 1<sup>η</sup> λίστα. Με αυτό τον τρόπο ο εξεταστής είναι σε θέση να εντοπίσει πιθανή έκπτωση της μνήμης σε διαφορετικά επίπεδα: εύρος άμεσης ακουστικής μνήμης (1<sup>η</sup> εκφώνηση), τελικό επίπεδο απόκτησης δεδομένων (5<sup>η</sup> εκφώνηση), ολική απόκτηση δεδομένων (άθροισμα λέξεων 1-5), ο αριθμός που αποθηκεύτηκε σε πέντε δοκιμασίες (δοκιμασία V-I), παρέμβαση (δοκιμασία I-B), αναδρομική παρέμβαση (δοκιμασία V-VI), καθυστερημένη ανάκληση (δοκιμασία VII), αναγνώριση, αριθμός επαναλήψεων και αριθμός και είδος παρεμβολών<sup>58,284,285</sup>. Η αλλαγή στον αριθμό των λέξεων που ανακαλούνται αμέσως μετά τη εκφώνηση και μετά την 5<sup>η</sup> εκφώνηση είναι ενδεικτική του ρυθμού εκμάθησης (καμπύλη εκμάθησης) και ποικίλει ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Γενικά φαίνεται ότι μειώνεται ο ρυθμός κατά 2 έως 3 μονάδες σε ηλικίες άνω των 60 ετών. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων υπάρχουν νόρμες ανάλογα με το φύλο και την ηλικιακή ομάδα και τον πληθυσμό που έχει μελετηθεί κάθε φορά. Για τον ελληνικό πληθυσμό η στάθμιση αυτού του εργαλείου έχει γίνει από την ομάδα των Μεσσήνη και συν το 2007<sup>262</sup>. Η εσωτερική εγκυρότητα της δοκιμασίας είναι ικανοποιητική και κυμαίνεται από 0.61-0.86<sup>286</sup>.

## **Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτησης/Ανίχνευσης**

[Trail Making Test (TMT)]

Η δοκιμασία αυτή αποτελεί το πιο γνωστό ίσως νευροψυχολογικό εργαλείο. Δημιουργήθηκε το 1944 για τον Αμερικάνικο στρατό και στην συνέχεια ενσωματώθηκε στη συστοιχία των δοκιμασιών Halstead-Reitan<sup>287</sup>. Αποτελείται από δύο τμήματα (A, B). Στο 1<sup>ο</sup> μέρος (A) ο εξεταζόμενος καλείται να ενώσει με μια ευθεία γραμμή κύκλους που περιέχουν αριθμούς από το 1 μέχρι το 25. Στο δεύτερο μέρος (B) καλείται να ενώσει κύκλους που περιέχουν αριθμούς και γράμματα με αύξουσα σειρά, εναλλάσσοντας σε αριθμό-γράμμα (1-A-2-B-3-Γ-κοκ). Εξαρχής ο εξεταστής ενημερώνει τον εξεταζόμενο ότι θα πρέπει να ολοκληρώσει τη δοκιμασία στο λιγότερο δυνατό χρόνο και χωρίς να σηκώσει το μολύβι από το χαρτί. Σε περίπτωση που η δοκιμασία δεν ολοκληρώνεται σε διάστημα των 5 λεπτών η διαδικασία διακόπτεται. Η βαθμολογία αντιπροσωπεύει το χρόνο που χρειάζεται ο εξεταζόμενος για να ολοκληρωθεί το A και B μέρος της δοκιμασίας. Ουσιαστικά η δοκιμασία ελέγχει την ικανότητα αναζήτησης πληροφοριών και την ταχύτητα ολοκλήρωσης της γραφοκινητικής απάντησης οπότε είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη δοκιμασία ανίχνευσης εγκεφαλικής βλάβης. Έχει βρεθεί ότι όταν ο χρόνος που χρειάζεται για να ολοκληρωθεί το A μέρος είναι κατά πολύ μικρότερος από εκείνον του B μέρους τότε υπάρχει πρόβλημα στην ικανότητα παρακολούθησης και εκτέλεσης σύνθετων πληροφοριών<sup>58</sup>. Επίσης και τα δύο μέρη της δοκιμασίας είναι πολύ ευαίσθητα στην προοδευτική έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας στην άνοια. Τα επίπεδα αξιοπιστίας κυμαίνονται σε υψηλά επίπεδα στις διάφορες μελέτες ( $r: 0.6-0.9$ )<sup>288</sup>. Για την Ελλάδα υπάρχει στάθμιση της δοκιμασίας από την ομάδα των Ζαλώνη και συν και διαθέσιμες νόρμες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και το επίπεδο εκπαίδευσης διότι και οι δύο αυτοί παράγοντες επηρεάζουν τα αποτελέσματα<sup>263</sup>.

## **Δοκιμασία σύνθετης προσοχής**

(Stroop Neuropsychological Screening Test)

Η διαδικασία Stroop χρησιμοποιείται ευρέως στην νευροψυχολογική εκτίμηση με σκοπό να εκτιμήσει τις επιτελικές ικανότητες ενός ατόμου σε ότι αφορά την προσοχή, τον έλεγχο, την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και την δυνατότητα να αναστέλλεται μια προφανής απάντηση προς όφελος μιας μη αναμενόμενης<sup>58,289</sup>. Διερευνά την ευελιξία της γνωστικής λειτουργίας ενός ατόμου και τους ανασταλτικούς μηχανισμούς που διαθέτει.

Αρχικά δημοσιεύτηκε από τον Stroop το 1935 και έκτοτε είναι διαθέσιμο σε πολλές διαφορετικές εκδοχές<sup>58,290,291</sup>. Ανεξάρτητα από πια από όλες χρησιμοποιείται η λογική της δοκιμασίας παραμένει η ίδια. Παρουσιάζονται στον ασθενή λίστες λέξεων που είναι τυπωμένες με διαφορετικά χρώματα και το χρώμα του μελανιού κάθε φορά είναι διαφορετικό από αυτό που αναφέρεται στη λέξη (πχ η λέξη «μπλε» μπορεί να είναι τυπωμένη με πράσινο, με κόκκινο ή καφέ μελάνι). Αρχικά ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνώσει δυνατά τις λέξεις που βρίσκονται στις στήλες όσο πιο γρήγορα γίνεται. Στη συνέχεια ζητείται από τον εξεταζόμενο να αναφέρει το χρώμα μελάνης που είναι τυπωμένη η κάθε λέξη όσο πιο γρήγορα γίνεται. Δίνεται χρόνος 120'' και καταγράφονται οι απαντήσεις του εξεταζόμενου<sup>292,293</sup>. Θεωρείται μια ιδιαίτερα ευαίσθητη δοκιμασία για τον εντοπισμό βλάβης που σχετίζεται με τον μετωπιαίο λοβό και διαφέρει η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταζόμενου. Το ονομαζόμενο "Stroop effect" δηλαδή η ικανότητα ενός ατόμου να αναστείλει μια μαθημένη απάντηση (διαβάζω τη λέξη που βλέπω) και η υιοθέτηση μιας μη συνηθισμένης είναι μια νοητική διεργασία που για κάθε άτομο παρουσιάζει διαφορετική χρονική διακύμανση και έχει συσχετισθεί με τους ανασταλτικούς μηχανισμούς που είναι ισχυρότεροι σε μικρή ηλικία και όσο περνούν τα χρόνια εξασθενούν<sup>294</sup>.

Για τον ελληνικό πληθυσμό είναι διαθέσιμη η στάθμιση του εργαλείου από την ομάδα των Ζαλώνη και συν και οι διαθέσιμες νόρμες είναι διαφορετικές ανάλογα με την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταζόμενου<sup>264</sup>.

## Δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας

[Controlled Oral Word Association Test (COWAT)]

Οι Benton και συν μελέτησαν συστηματικά την ικανότητα ενός ατόμου να παράγει λέξεις ανάλογα με ένα προκαθορισμένο γράμμα σε χρονικό διάστημα ενός λεπτού. Ο στόχος τους ήταν να εκτιμήσουν την λεκτική ευχέρεια η οποία αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη εγκεφαλικής δυσλειτουργίας<sup>108,295</sup>. Η έκπτωση της είναι ενδεικτική της βλάβης του μετωπιαίου λοβού ανεξαρτήτου πλευράς, ενώ μεγαλύτερη μείωση της ευχέρειας του λόγου προκαλείται από βλάβες στον αριστερό μετωπιαίο λοβό<sup>296</sup>.

Ο εξεταστής ζητά από το άτομο να πει όσες περισσότερες λέξεις είναι δυνατό από ένα συγκεκριμένο γράμμα σε διάστημα ενός λεπτού χωρίς να αναφέρει ονόματα, τοπωνύμια, αριθμούς ή ομόριζες-παράγωγες λέξεις<sup>297</sup>. Αυτό επαναλαμβάνεται για τρία διαφορετικά γράμματα (γράμματα: Κ, Μ, Δ). Το αποτέλεσμα είναι το άθροισμα όλων των λέξεων που αναφέρονται από τον εξεταζόμενο και είναι αξιολογείται ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει το άτομο, το φύλο του και το επίπεδο μόρφωσης. Στην συνέχεια τα αποτελέσματα ανάγονται σε εκατοστημόρια και λαμβάνονται υπόψη από τον εξεταστή τα πιθανά λάθη που έχουν γίνει (μη σωστές λέξεις, ονόματα ή τοποθεσίες, επαναλήψεις των ίδιων λέξεων). Η επανάληψη των λέξεων αποτελεί μια ένδειξη ότι υπάρχει αδυναμία στην ανάκληση πληροφοριών. Οι διαθέσιμοι πίνακες μετατροπής είναι οι ακόλουθοι:<sup>298</sup>

Κατανομή των προσαρμοσμένων βαθμολογιών στην ομάδα μαρτύρων

Βαθμολογία	Εκατοστημόριο	Κατηγοριοποίηση
53+	96+	Ανώτερη
45-52	77-89	Υψηλή φυσιολογική
31-44	25-75	Φυσιολογική
23-24	5-8	Χαμηλή φυσιολογική
17-22	1-3	Ελλειμματική
10-16	<1	Σοβαρά ελλειμματική
0-9	<1	Μη ανιχνεύσιμη

Ο συντελεστής αξιοπιστίας κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα της τάξεως του 0.70<sup>58</sup>.

## **Δοκιμασία ενεργού μνήμης**

[Three Words-Three Shapes Test (3W-3S)]

Η ομάδα των Weintraub και συν δημιούργησαν το 1985 μια δοκιμασία για τον έλεγχο της ενεργού μνήμης. Σχεδίασαν ένα εργαλείο 6 στοιχείων για να αξιολογήσουν την λεκτική και μη λεκτική μνήμη και τα διάφορα στάδια εγγραφής των πληροφοριών, τη συγκράτηση, την ανάκληση και την αναγνώριση αυτών<sup>299</sup>. Η δοκιμασία σχεδιάστηκε ουσιαστικά για να καλύψει την ανάγκη του κλινικού να ελέγχει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη των νοητικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ανοική συνδρομή<sup>266</sup>.

Ουσιαστικά δίνεται στον εξεταζόμενο ένα χαρτί που περιέχει τρία σχήματα στα οποία αντιστοιχούν τρεις λέξεις. Ζητείται στη συνέχεια να αντιγράψει σε ένα δεύτερο χαρτί τα σχήματα αυτά και τις λέξεις. Στην συνέχεια αποσύρονται και τα δυο φύλα χαρτιού και σε νέο κενό χαρτί ζητείται από τον εξεταζόμενο να γράψει ξανά τα σχήματα και τις λέξεις από μνήμης. Η δοκιμασία αυτή ελέγχει μια πληθώρα γνωσιακών λειτουργιών που αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:<sup>300</sup>

Γνωστικές ικανότητες που ελέγχονται με τη δοκιμασία 3W-3S	
<b>Αντιγραφή</b>	Αντίληψη-κινητική απόκριση στη δοκιμασία
<b>Συμπτωματική εγγραφή</b>	Ικανότητα για αυτόματη κωδικοποίηση πληροφοριών και άμεση αναπαραγωγή χωρίς προσπάθεια
<b>Κωδικοποίηση με προσπάθεια</b>	Ικανότητα ηθελημένης κωδικοποίησης πληροφοριών και άμεση αναπαραγωγή με προσπάθεια
<b>Καθυστερημένη ανάκληση</b>	Ποσό πληροφοριών που μεταφέρεται και ανακαλείται
<b>Αναγνώριση</b>	Ποσό πληροφοριών που έχει αποθηκευτεί και διατηρείται σε μια αναγνωρίσιμη μορφή
<b>Διαφορά μεταξύ ηθελημένης κωδικοποίησης και καθυστερημένης ανάκλησης</b>	Αντιπροσωπεύει τον αριθμό πληροφοριών που δεν αποθηκεύονται σε μορφή που μπορεί να διατηρηθεί και να αναπαραχθεί
<b>Διαφορά μεταξύ αναγνώρισης και καθυστερημένης ανάκλησης</b>	Αντιπροσωπεύει την γνωστική έκπτωση που αποδίδεται σε αδυναμία ανάκλησης αντί συγκράτησης
<b>Weintraub et al 2013</b>	

Η αξιοπιστία αυτής της δοκιμασίας είναι ικανοποιητική ( $r=0.84$  λέξεις,  $r=0.73$  σχήματα). Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-6 αφού κάθε στοιχείο λαμβάνει ένα βαθμό.

### **Δοκιμασία ανάσυρσης μιας ιστορίας**

[Babcock Story Recall Test (BSRT)]

Η δοκιμασία αυτή χορηγείται με σκοπό να ελεγχθεί η ικανότητα συγκράτησης και αναπαραγωγής των γεγονότων μιας θεματικής ενότητας και ανάσυρσης νέου βιωματικού μνημονικού υλικού. Το υλικό της δοκιμασίας αποτελείται από μια ιστορία δομημένη σε 21 μνημονικά ίχνη. Ο εξεταστής διαβάζει αργά την ιστορία κάνοντας μικρές παύσεις μετά το τέλος κάθε ίχνους. Ζητά αμέσως μετά από τον εξεταζόμενο να ανακαλέσει ότι είναι δυνατό από την ιστορία αυτή όσο πιο αξιόπιστα γίνεται. Στην συνέχεια διαβάζεται άλλη μια φορά η ιστορία στον εξεταζόμενο προειδοποιώντας τον ότι θα του ζητηθεί να αφηγηθεί την ιστορία μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (20 λεπτά). Κάθε μνημονικό ίχνος βαθμολογείται με

ένα βαθμό και το εύρος των φυσιολογικών τιμών κυμαίνεται από 10-21. Προστίθενται 4 βαθμοί στην περίπτωση της άμεσης αναπαραγωγής μετά την πρώτη ανάγνωση<sup>58,301,302</sup>.

Για τον ελληνικό πληθυσμό η στάθμιση αυτού του εργαλείου έχει γίνει από την ομάδα των Ζαλώνη και συν.<sup>267</sup>. Η βαθμολογία έχει προσαρμοστεί στην ηλικιακή ομάδα και το επίπεδο μόρφωσης των εξεταζόμενων.

### **Δοκιμασία αντιληπτικής ικανότητας και χωρικής οργάνωσης**

[Clock Drawing Test (CDT)]

Αποτελεί μια χρήσιμη δοκιμασία για την ανίχνευση μετωπιαίας και βρεγματοκροταφικής βλάβης και είναι πολύ εύκολη στην χορήγηση και ερμηνεία και από μη εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας. Δημιουργήθηκε το 1953 και ουσιαστικά ζητείται από τον εξεταζόμενο να σχεδιάσει ένα ρολόι με τους αριθμούς από το 1-12, να σχεδιάσει τους δείκτες ώστε το ρολόι να δείχνει μια προκαθορισμένη ώρα (πχ 15:40)<sup>303</sup>. Έχει εκτιμηθεί σε διάφορες μελέτες η αξιοπιστία του, η ειδικότητα και ευαισθησία του και κυμαίνονται από 0.75-0.86, 0.68-0.86, 0.72-0.98 αντίστοιχα<sup>304-306</sup>. Η βαθμολογία που λαμβάνει ο εξεταζόμενος κυμαίνεται από 0-4 ανάλογα με το τι έχει σχεδιάσει αλλά έχει προταθεί και από 0-7 ή 0-10 ανάλογα με το τι εκτιμά κάθε φορά ο εξεταστής<sup>307</sup>.



## 5) Διεγχειρητική Αξιολόγηση

Όταν οι ασθενείς εισέρχονται στην χειρουργική αίθουσα με τη μέθοδο σφραγισμένων φακέλων τυχαιοποιούνται σε μια από τις δύο ομάδες (Ομάδα Α και Ομάδα Β). Ο ερευνητής που διεξάγει τη νευροψυχολογική εξέταση λαμβάνει τα δείγματα αίματος και αξιολογεί τα αποτελέσματα αλλά δεν χορηγεί αναισθησία στον ασθενή έτσι ώστε η διαδικασία να είναι διπλά τυφλή. Κατά την χειρουργική επέμβαση η εισαγωγή στην αναισθησία γίνεται με ενδοφλέβιο μέσο (προποφόλη  $2\text{mg kg}^{-1}$ ) ανεξάρτητα από την ομάδα και φεντανύλη ( $2\text{mcg kg}^{-1}$ ) ενώ η διατήρηση της αναισθησίας αποκλειστικά με ενδοφλέβιο (προποφόλη: Ομάδα Α) ή πτητικό μέσο (σεβοφλουράνιο: Ομάδα Β).)=δεν είναι σαφές! Όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτου ομάδας λαμβάνουν μίγμα  $\text{O}_2/\text{Αέρα}$ . Διεγχειρητικά τοποθετούνται τα καθιερωμένα συστήματα παρακολούθησης του ασθενούς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, παλμική οξυμετρία, μη επεμβατική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και αναλυτής αερίων (τελοεκπνευστικό  $\text{CO}_2$ , σεβοφλουράνιο, εισπνεόμενο  $\text{O}_2$ ). Δεν υπάρχουν περιορισμοί στο είδος της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Στόχος της θα είναι σύμφωνα με την αριθμητική αναλογική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου μια βαθμολογία  $< 3$ . Επιπλέον καταγράφονται σε αυτό το στάδιο η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και ο αριθμός μεταγγίσεων



## 6) Μετεγχειρητική Αξιολόγηση

Μετεγχειρητικά πραγματοποιείται επίσκεψη στον ασθενή καθημερινά κατά την διάρκεια της νοσηλείας του και ο ιατρικός του φάκελος εξετάζεται για την ύπαρξη επιπλοκών οι οποίες καταγράφονται.

Τις πρώτες 3 ημέρες ο ασθενής αξιολογείται με την Μέθοδο Αξιολόγησης Σύγχυσης από τον ερευνητή που πραγματοποίησε τη νευροψυχολογική εξέταση. Αν η αξιολόγηση της σύγχυσης είναι θετική σε μια από αυτές τις επισκέψεις ο ασθενής θεωρείται παραληρηματικός. Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει παραλήρημα την προγραμματισμένη ημέρα εξέτασης με τις ψυχομετρικές δοκιμασίες η νευροψυχολογική εκτίμηση αναβάλλεται. Χορηγείται 48 ώρες μετεγχειρητικά η δοκιμασία Mini-Mental State Examination (έντυπο 3) για να εκτιμηθεί η γνωστική κατάσταση του ασθενούς Στην ίδια χρονική στιγμή γίνεται νέα λήψη αίματος για τον καθορισμό των φλεγμονωδών δεικτών μετεγχειρητικά (CRP, IL6, IL10, TNF-a, WBC).

Κάθε ασθενής παρακολουθείται συνολικά για διάστημα 9 μηνών. Οποιαδήποτε απόκλιση από το πρωτόκολλο καταγράφεται, όπως επίσης και η ακριβής αιτία αποκλεισμού κάθε ασθενή από τη μελέτη.



## **7) Στατιστική Ανάλυση**

**[Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS Inc., Chicago (Statistical Package for the Social Sciences v.20)]**

Οι έλεγχοι κανονικότητας των δεδομένων διεξήχθησαν με την χρησιμοποίηση του κριτηρίου Shapiro-Wilk. Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για τις μεν κατηγορικές μεταβλητές η ανάλυση  $\chi^2$  (chi-square), για τις δε συνεχείς μεταβλητές το t-test για ανεξάρτητα ή κατά ζεύγη δείγματα (independent samples t-test). Στην περίπτωση που δεν υπήρχε κανονική κατανομή των δεδομένων οι συνεχείς μεταβλητές αναλύθηκαν με βάση το Mann-Whitney U-test και οι διαφορές μεταξύ των κατηγορικών με το  $\chi^2$  (chi-square). Για τον καθορισμό της σημαντικότητας ανάμεσα στις μέσες τιμές των υπό μελέτη ομάδων χρησιμοποιήθηκε το "Unequal N Tukey's HSD test". Για την διερεύνηση παραγόντων κινδύνου χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Hosmer Lemeshow. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0.05$ .



## 8) Εμπιστευτικότητα/Δεοντολογία

Προϋπόθεση επιλογής των ασθενών για την συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο είναι η ενδελεχής ενημέρωση κάθε ατόμου αλλά και του συγγενικού περιβάλλοντος εφόσον είναι απαραίτητο για το σκοπό της έρευνας. Γίνεται λεπτομερής αναφορά στη διαδικασία και ενημέρωση για τους λόγους που πραγματοποιείται. Δηλαδή διεξάγεται με γνώμονα την προαγωγή της ιατρικής επιστήμης και τη βελτιστοποίηση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας προς όφελος των ασθενών. Ο ερευνητής καλείται να απαντήσει λεπτομερώς σε όλες τις απορίες που προκύπτουν από το συμμετέχοντα αλλά και να διασφαλίσει την εμπιστευτικότητα των στοιχείων που του διατίθενται από τον ίδιο τον ασθενή και τον ιατρικό του φάκελο. Όλα τα στοιχεία αναλύονται και καταγράφονται εμπιστευτικά καθώς η έρευνα είναι σε απόλυτη συμμόρφωση με τις διεθνείς νομοθετικές διατάξεις για την προάσπιση της υγείας και την διασφάλιση των προσωπικών δεδομένων και ακολουθεί τους κώδικες ιατρικής/ηθικής δεοντολογίας όπως ορίζονται αυτοί από την παγκόσμια επιτροπή πειραματικών ερευνών (World Medical Association Helsinki Declaration)<sup>308</sup>.

Οι συμμετέχοντες δηλώνουν ενυπόγραφα ότι συμφωνούν και εκουσίως συμμετέχουν στη μελέτη (Έντυπα 16, 17).





## 9) Αποτελέσματα

Στους πρώτους 49 ασθενείς, έγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων που είχαν συλλεχθεί. Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθησαν 53 ασθενείς εκ των οποίων 20 (40.8%) τυχαιοποιήθηκαν στην Ομάδα Α και το 29 (59.2%) στην Ομάδα Β. Τελικά αναλύθηκαν 47 ασθενείς (αιτία εξόδου από την μελέτη: 4 αρνήθηκαν να συνεχίσουν, 1 σοβαρό επεισόδιο υπότασης, 1 ακύρωση χειρουργικής επέμβασης). Οι ασθενείς αυτοί ήταν κατηγορίας ASA I-III και στην ανάλυση η κατανομή στις ομάδες ήταν ως εξής: 20 ασθενείς στην Ομάδα Α (προποφόλη), 27 ασθενείς στην Ομάδα Β (σεβοφλουράνιο). Μελετήθηκε η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στην άμεση ΜΕΝΛ όπως αυτή εξετάστηκε με το MMSE προεγχειρητικά και 48 ώρες μετεγχειρητικά και έγινε έλεγχος της επίδρασης του φύλου, της ηλικίας, του συντελεστή συνοσηρότητας Charlson, του μορφωτικού επιπέδου και της επίλυσης των σταυρολέξων στα αποτελέσματα αυτά (Πίνακας 1).

<b>Πίνακας 1. Παράμετροι που αναλύθηκαν</b>				
<b>Ομάδες</b>	<b>minimum</b>	<b>maximum</b>	<b>mean</b>	<b>SD</b>
<b>A n=20</b>				
<b>Ηλικία</b>	<b>60</b>	<b>74</b>	<b>63.53</b>	<b>3.687</b>
<b>Έτη σπουδών</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>10.11</b>	<b>4.081</b>
<b>Διάρκεια επέμβασης (min)</b>	<b>110</b>	<b>255</b>	<b>141.32</b>	<b>33.034</b>
<b>Charlson score</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>4.47</b>	<b>1.124</b>
<b>B n=29</b>				
<b>Ηλικία</b>	<b>60</b>	<b>74</b>	<b>66.03</b>	<b>4.153</b>
<b>Έτη σπουδών</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>11.17</b>	<b>4.141</b>
<b>Διάρκεια επέμβασης (min)</b>	<b>110</b>	<b>20</b>	<b>11.17</b>	<b>4.141</b>
<b>Charlson score</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>5.38</b>	<b>1.872</b>

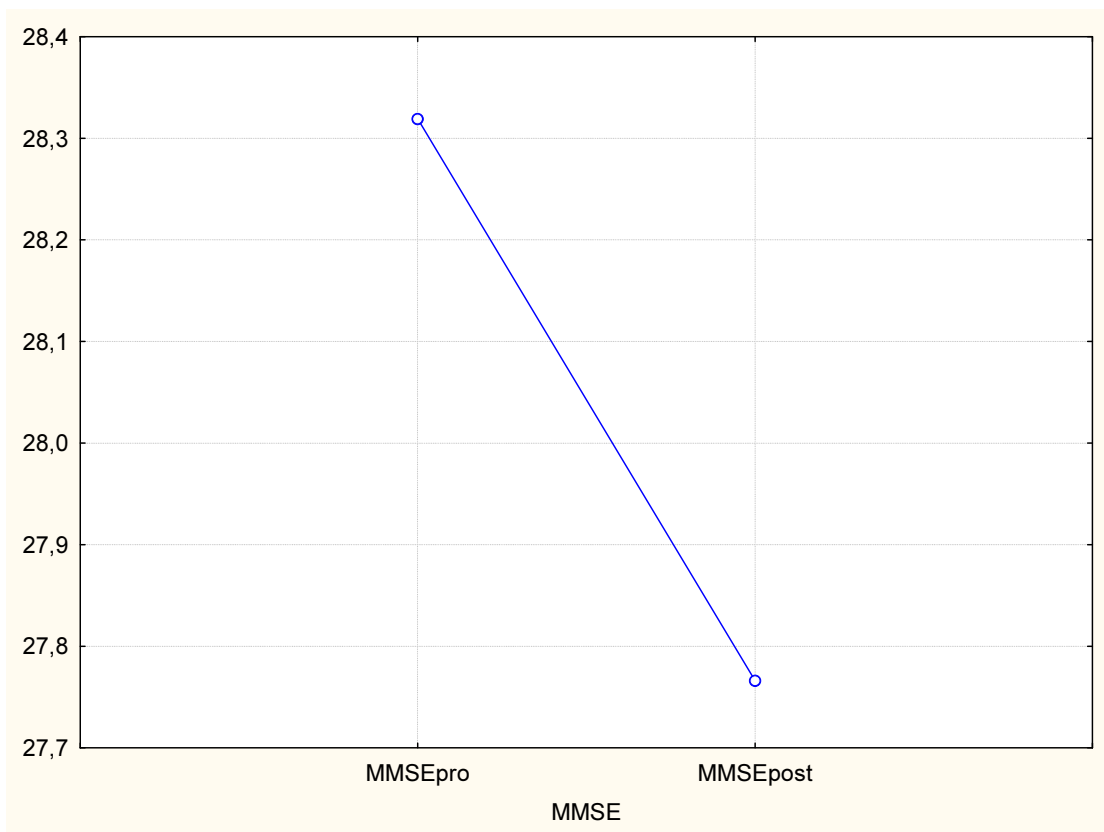
Από τον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 2) φαίνεται ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05 εντοπίζεται σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων στη δοκιμασία MMSE στις 2 χρονικές στιγμές ανεξάρτητα από την επίδραση της

ομάδας. Η τιμή  $p$  του ελέγχου είναι ίση με 0.0004. Ως εκ τούτου η μέση τιμή των ασθενών στη δοκιμασία MMSE προεγχειρητικά που είναι ίση με 28.319 είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή που καταγράφεται για τους ασθενείς μετά το χειρουργείο και είναι 27.766. Αυτά απεικονίζονται στο γράφημα (Γράφημα 1).

**Πίνακας 2. Επίπεδα σημαντικότητας για τις προ/μετεγχειρητικές τιμές του MMSE ανεξαρτήτου ομάδας.**

MMSE	{1}	{2}
	28.319	27.766
MMSE προεγχειρητικά		0.000433
MMSE μετεγχειρητικά	0.000433	
Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests		

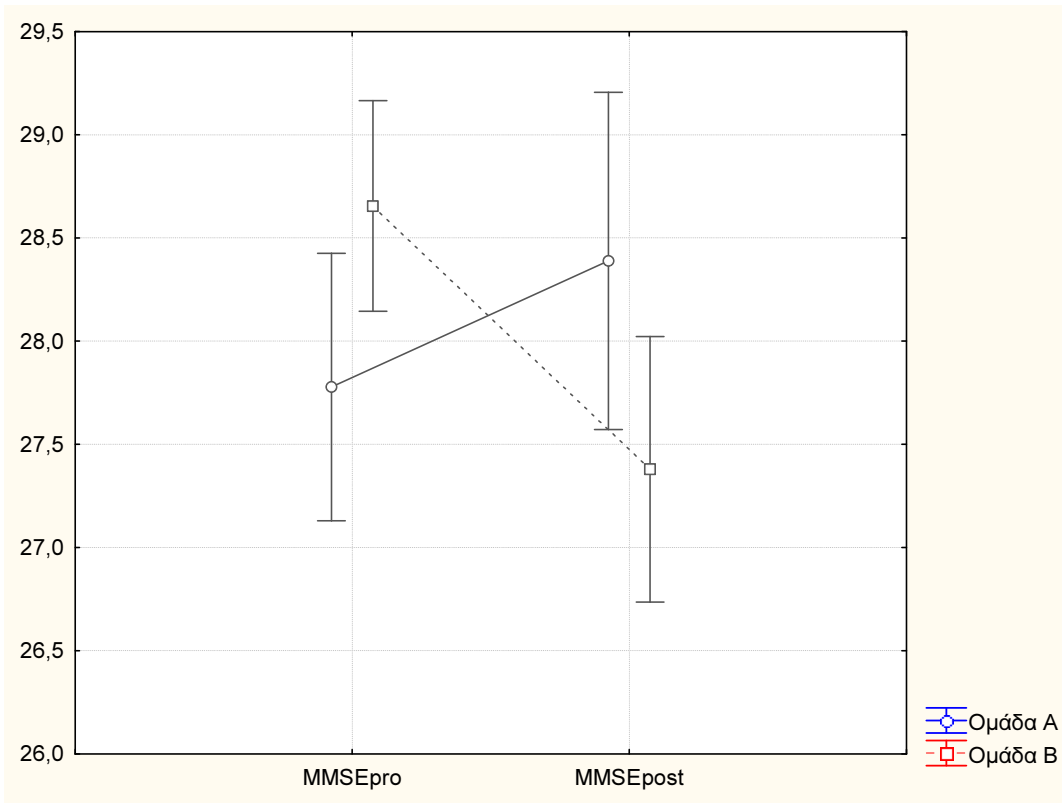
**Γράφημα 1.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων του MMSE ανεξαρτήτου ομάδας



Εξετάστηκε στη συνέχεια αν η διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών αντικατοπτρίζεται και στις δύο ομάδες ασθενών (Α και Β). Παρατηρούμε ότι ενώ στην ομάδα Α υπάρχει αύξηση της μέσης τιμής μετά την επέμβαση, στην ομάδα Β υπάρχει μείωση όπως φαίνεται από τον πίνακα (πίνακας 3) αλλά και στο γράφημα (Γράφημα 2). Η διαφορά μεταξύ των μετρήσεων για την ομάδα Β είναι σημαντική και η τιμή του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας είναι 0.00016 δείχνοντας σημαντική πτώση των τιμών του MMSE μετεγχειρητικά. Σχετικά με την ομάδα Α φαίνεται ότι η διαφορά είναι και πάλι σημαντική ( $p=0.049$ ), αποτέλεσμα που είναι όμως οριακό σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05 και επομένως η χρήση του πρέπει να γίνει με επιφυλακτικότητα καθώς η διαφορά μπορεί να οφείλεται σε κάποιο άλλο παράγοντα.

<b>Πίνακας 3. Επίπεδα σημαντικότητας για τις προ/μετεγχειρητικές τιμές του MMSE ανάλογα με τις ομάδες μελέτης</b>			
	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>		<b>P value</b>
	<b>MMSE προεγχειρητικά</b>	<b>MMSE μετεγχειρητικά</b>	
Ομάδα Α	27.7 $\pm$ 1.56	28.3 $\pm$ 1.69	0.049
Ομάδα Β	28.6 $\pm$ 1.23	27.3 $\pm$ 1.74	0.00016
Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests			

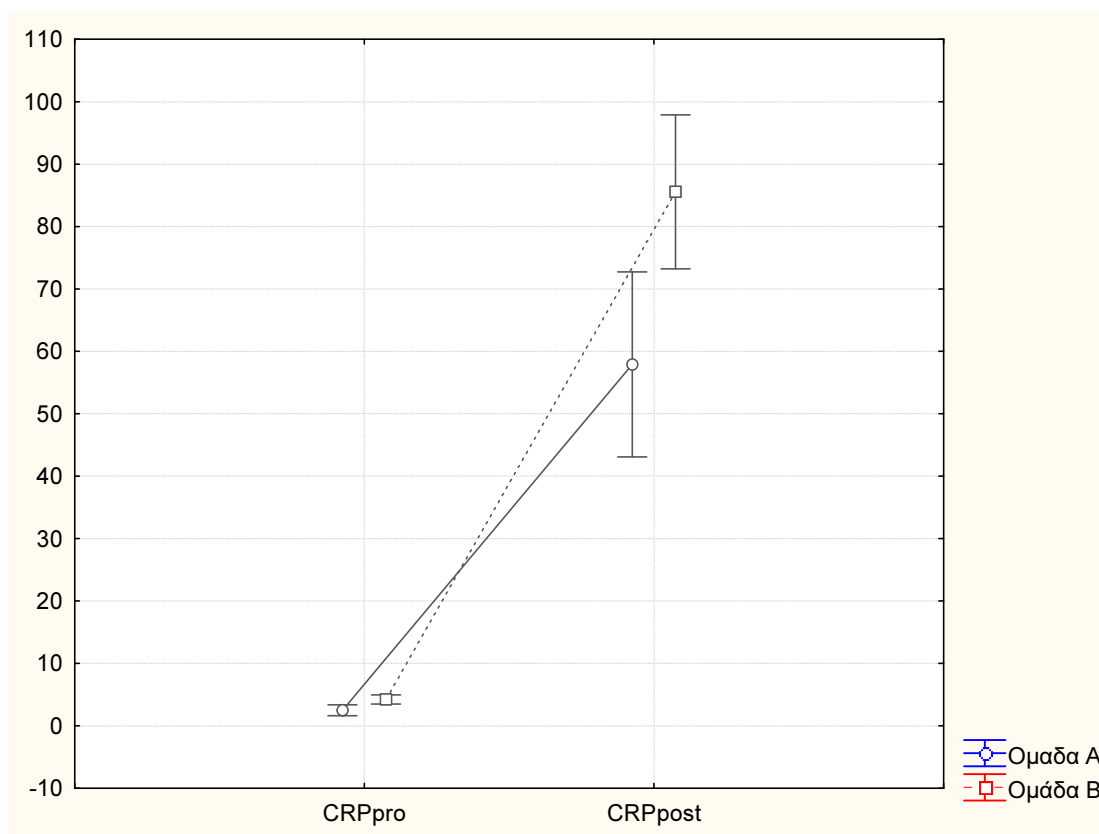
**Γράφημα 2.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων του MMSE ανάλογα με την ομάδα της μελέτης



Μελετήθηκε ο ρόλος της φλεγμονώδους διεργασίας στο δείγμα αυτό των ασθενών αναλύοντας τα δεδομένα της CRP, IL-6, WBC. Φαίνεται ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05 εντοπίζεται σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων στις δύο χρονικές στιγμές ανεξαρτήτου ομάδας. Εξετάζεται στη συνέχεια αν η διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών αντικατοπτρίζεται και στις δύο ομάδες ασθενών (A και B). Παρατηρούμε ότι και στις δύο ομάδες υπάρχει αύξηση της μέσης τιμής μετά την επέμβαση όπως φαίνεται από τον πίνακα (Πίνακας 4) αλλά και στο γράφημα (Γράφημα 3). Η διαφορά μεταξύ των μετρήσεων είναι στατιστικά σημαντική και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά αλλά όχι στην μεταξύ τους σύγκριση στις δύο χρονικές στιγμές ανά ομάδα ασθενών ( $p=0.138$ ).

Πίνακας 4. Σύγκριση τιμών CRP προ/μετεγχειρητικά ανά ομάδα			
CRP	mean $\pm$ SD (προεγχειρητικά)	mean $\pm$ SD (μετεγχειρητικά)	P value
Ομάδα A	2.48 $\pm$ 2.98	57.91 $\pm$ 61.81	0.0006
Ομάδα B	4.22 $\pm$ 4.13	85.57 $\pm$ 63.61	0.0001
Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests			

**Γράφημα 3.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων των τιμών της CRP ανάλογα με την ομάδα της μελέτης

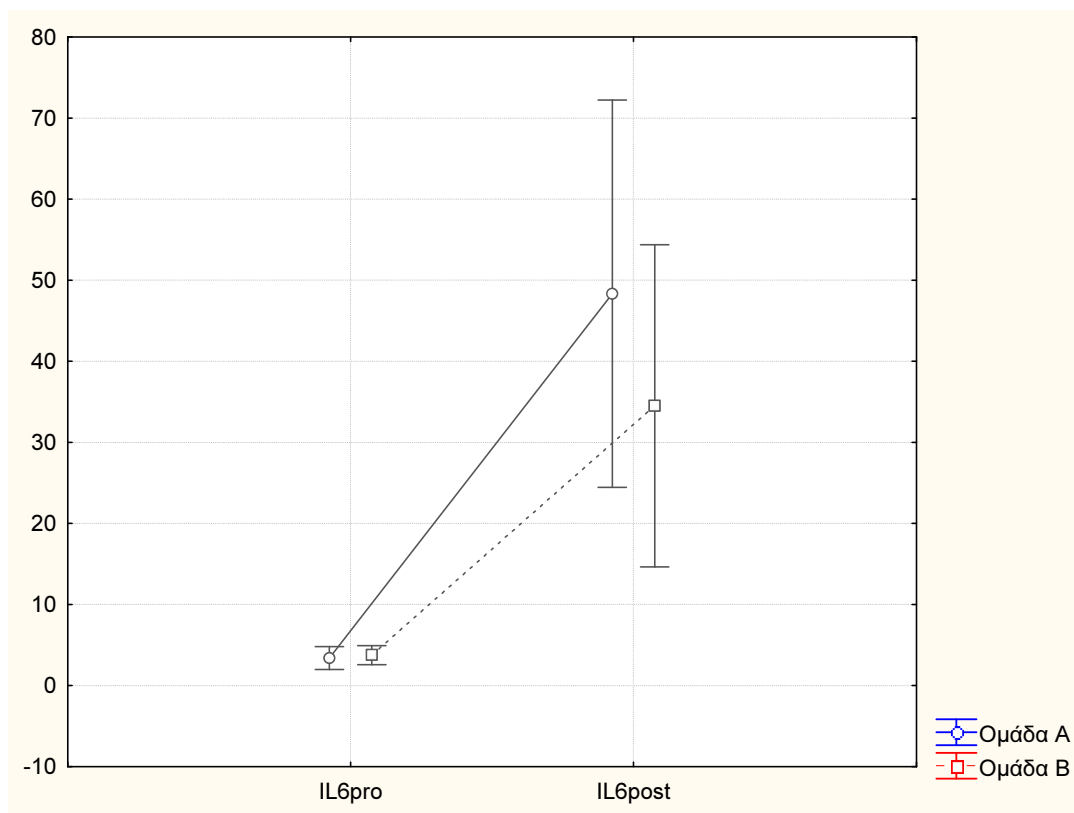


Αντίστοιχα μελετήθηκαν τα επίπεδα της IL-6. Από τον πίνακα (Πίνακας 5) που ακολουθεί φαίνεται ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 0.05 εντοπίζεται σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων στις δυο χρονικές στιγμές. Η p value του ελέγχου είναι ίση με 0.0001 περίπου. Αυτό σημαίνει ότι η μέση τιμή της IL-6 των ασθενών προ εγχειρητικά που είναι ίση με 3.602 είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή που καταγράφεται για τους ασθενείς μετά το χειρουργείο και είναι 40.163. Αυτά

απεικονίζονται στο γράφημα (Γράφημα 4). Αναλύθηκε στη συνέχεια αν η διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών αντικατοπτρίζεται και στις δύο ομάδες ασθενών (Α και Β). Παρατηρούμε ότι και στις δύο ομάδες υπάρχει αύξηση της μέσης τιμής μετά την επέμβαση. Η διαφορά μεταξύ των μετρήσεων είναι στατιστικά σημαντική και για τις δύο ομάδες και η τιμή του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας είναι 0.0005 για την ομάδα Α και 0.0040 για την ομάδα Β. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο πριν το χειρουργείο όσο και μετά, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικές με  $p=0.999$  και  $p=0.546$  αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει αφενός ότι οι ομάδες των ασθενών είναι ομοιογενείς ως προς τις αρχικές τιμές της IL-6 και αφετέρου ότι η διαφορά στην ομάδα δε σημαίνει και διαφορά στο «ύψος» της αλλαγής. Τα συμπεράσματα είναι ανάλογα με αυτά που προέκυψαν για τη CRP.

<b>Πίνακας 5. Σύγκριση τιμών IL-6 προ/μετεγχειρητικά ανά ομάδα</b>			
<b>IL-6</b>	<b>mean ±SD</b>	<b>mean ±SD</b>	<b>P value</b>
	<b>(προεγχειρητικά)</b>	<b>(μετεγχειρητικά)</b>	
Ομάδα Α	3.38±3.53	48.33±70.42	0.0005
Ομάδα Β	3.75±2.52	34.5±29.41	0.0040
Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests			

**Γράφημα 4.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων των τιμών της IL-6 ανάλογα με την ομάδα της μελέτης

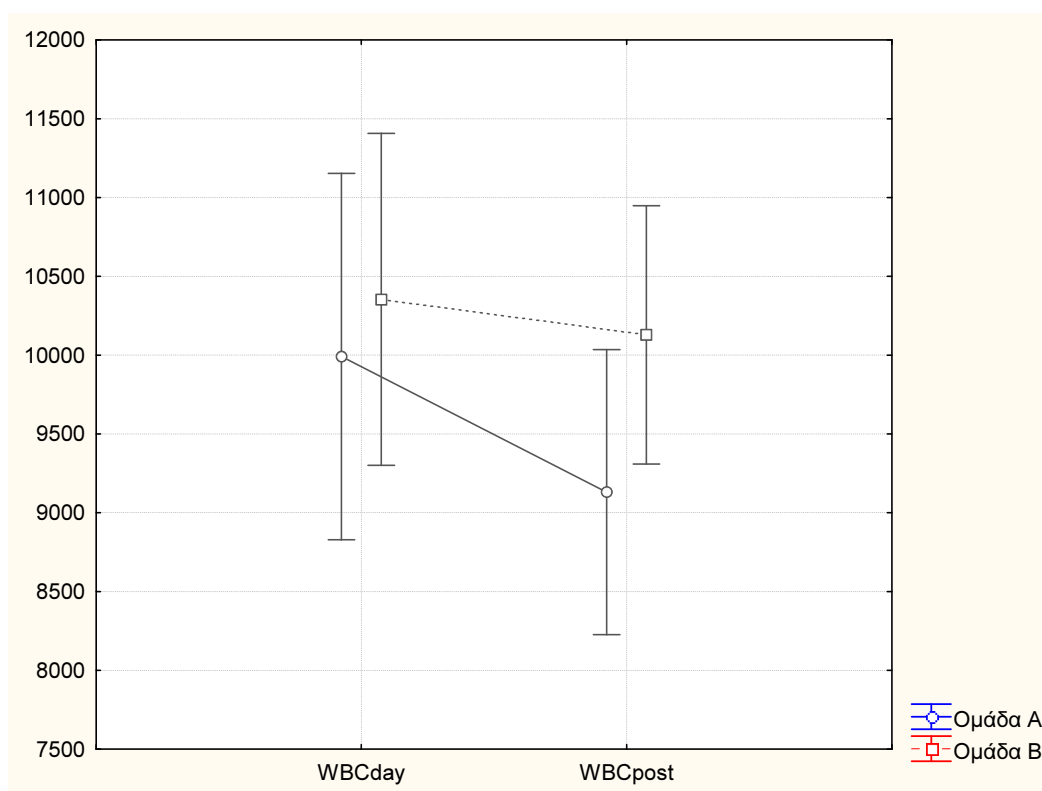


Έγινε ανάλυση των τιμών των WBC. Από τον πίνακα (Πίνακας 6) που ακολουθεί φαίνεται ότι εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων στις δυο χρονικές στιγμές. Η p value του ελέγχου είναι ίση με 0.00012. Αυτό σημαίνει ότι η μέση τιμή της WBC των ασθενών προεγχειρητικά που είναι ίση με 6776 είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή που καταγράφεται για τους ασθενείς μετά το χειρουργείο και είναι 10152. Αυτά απεικονίζονται στο γράφημα (Γράφημα 5). Εξετάστηκε στη συνέχεια αν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών για κάθε μία από τις δύο ομάδες ασθενών A και B. Παρατηρούμε ότι σε καμία από τις δύο ομάδες δε παρατηρείται μεταβολή στη μέση τιμή μετά την επέμβαση.

**Πίνακας 6. Σύγκριση τιμών WBC προ/μετεγχειρητικά ανά ομάδα**

WBC	mean $\pm$ SD (προεγχειρητικά)	mean $\pm$ SD (μετεγχειρητικά)	P value
Ομάδα A	9991.3 $\pm$ 2564.25	9130.43 $\pm$ 2267.24	0.0002
Ομάδα B	10353.57 $\pm$ 2933.02	10128.57 $\pm$ 2063.77	0.00017

Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests

**Γράφημα 5.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων των τιμών της WBC ανάλογα με την ομάδα της μελέτης

Διερευνήθηκε στη συνέχεια αν παίζει ρόλο η επίλυση σταυρολέξων στις διαφορές που εντοπίστηκαν μεταξύ των δύο μετρήσεων του MMSE για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει να εστιάσουμε στην ομάδα B όπου υπήρχαν σημαντικές διαφορές, καθώς για την ομάδα A αυτό που προκύπτει είναι ότι η συμπερασματολογία δεν αλλάζει λαμβάνοντας υπόψη την επίλυση ή μη σταυρολέξων. Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 7) φαίνεται μόνο η διαφορά μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών για την ομάδα B και μόνο για τους ασθενείς

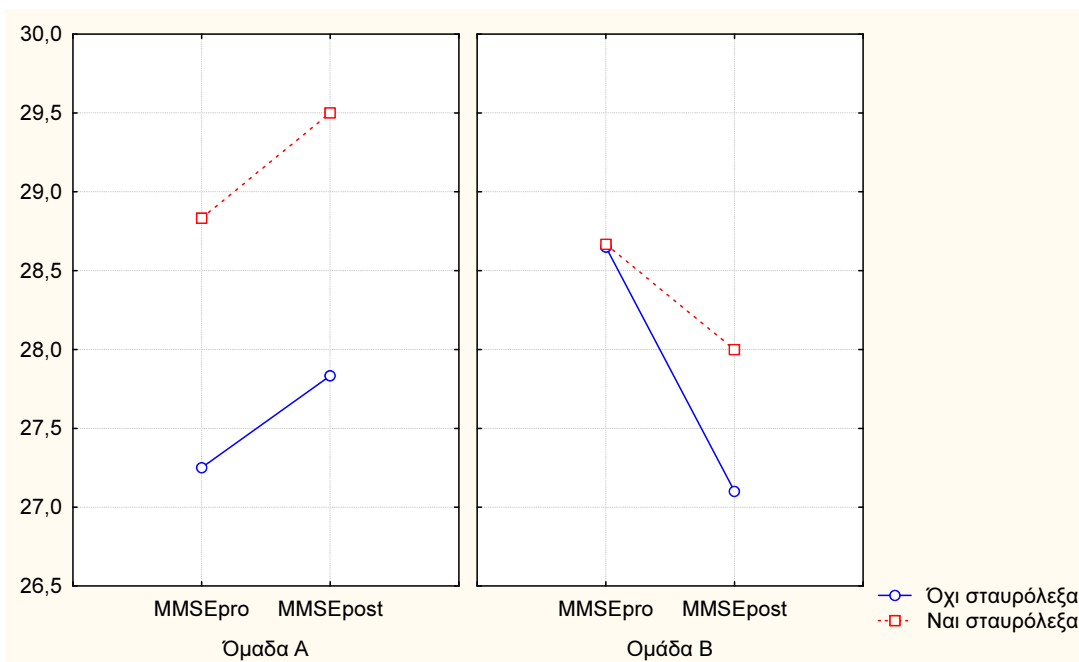


που δεν λύνουν σταυρόλεξα ( $p=0.000129$ ). Για τους ασθενείς της ομάδας B που λύνουν σταυρόλεξα δεν εντοπίζονται σημαντικές διαφορές πριν και μετά το χειρουργείο. Μάλιστα οι τιμές αυτών που λύνουν σταυρόλεξα τόσο πριν όσο και μετά το χειρουργείο είναι σε ανάλογα επίπεδα με αυτά εκείνων πριν το χειρουργείο που δε λύνουν σταυρόλεξα. Τα παραπάνω φαίνονται στο γράφημα (Γράφημα 6).

<b>Πίνακας 7. Επίπεδα σημαντικότητας για τις προ/μετεγχειρητικές τιμές του MMSE ανάλογα με την επίλυση σταυρόλεξων</b>			
<b>Σταυρόλεξα</b>	<b>MMSE-μέση τιμή προεγχειρητικά</b>	<b>MMSE-μέση τιμή μετεγχειρητικά</b>	<b>P value</b>
<b>Ομάδα A ναι</b>	28.8	29.5	0.18
<b>Ομάδα A όχι</b>	27.25	27.8	0.43
<b>Ομάδα B ναι</b>	28.67	27.3	0.45
<b>Ομάδα B όχι</b>	28.65	27.1	0.0001

Unequal N HSD. Approximate probabilities for Post Hoc Tests

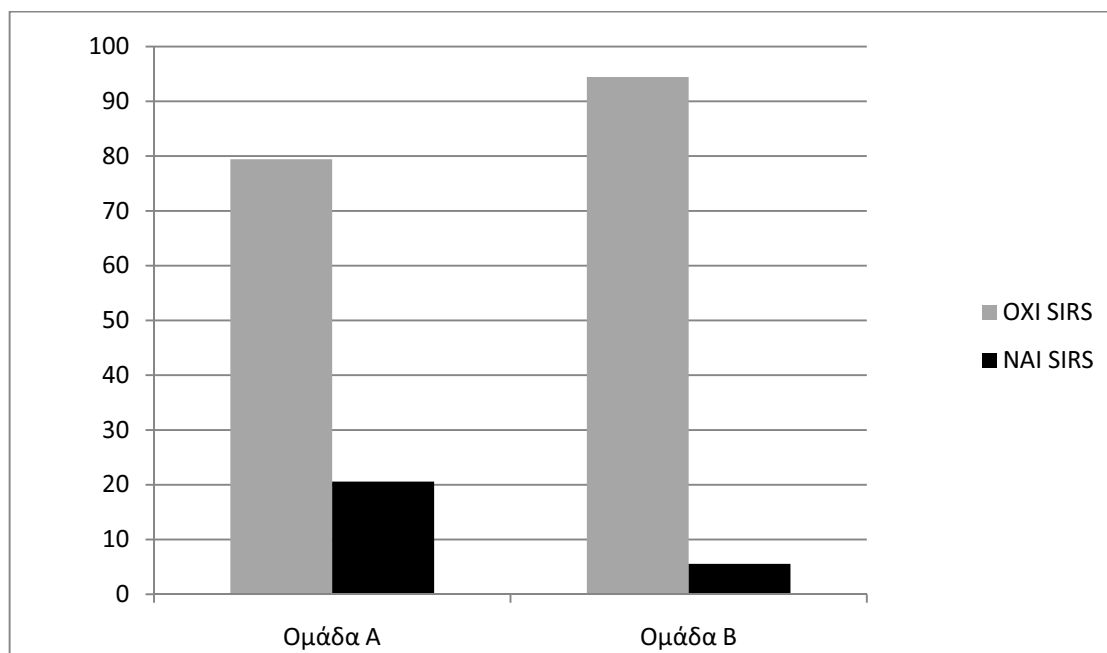
**Γράφημα 6.** Προεγχειρητική/μετεγχειρητική απεικόνιση των αποτελεσμάτων του MMSE ανάλογα με την ομάδα της μελέτης



Από τις συνεχείς μεταβλητές (ηλικία, διάρκεια της επέμβασης, ηλικία, συντελεστής συνοσηρότητας) δεν υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση. Συμπερασματικά η γνωστική λειτουργία δεν επηρεάζεται στην ομάδα της προποφύλης, ενώ παρατηρήθηκε έκπτωση στην ομάδα του σεβοφλουρανίου στο υπό ανάλυση δείγμα. Η επίδραση των σταυρόλεξων ήταν θετική στην ομάδα του σεβοφλουρανίου αλλά χρειάζεται μεγαλύτερο δείγμα για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Το 2012 αναλύθηκε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και τα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν στο Ευρωπαϊκό συνέδριο αναισθησιολογίας (Euroanaesthesia 2012, Paris). Στη μελέτη αυτή το δείγμα ήταν 71 ασθενείς. Η επίδραση του φύλου, της ηλικίας, του BMI, της διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης, των μεταγγίσεων, της κλίμακας Charlson, των δεικτών TNF- $\alpha$  και IL-10 δεν ήταν σημαντική σε καμία ομάδα της μελέτης και η ανάλυση Hosmer-Lemeshow απέδειξε ότι δεν αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση SIRS (Πίνακας 8,9). Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση παρουσιάστηκε σε SIRS 9 (12.85%) ασθενείς, 7/35 στην Ομάδα Α (20%) και 2/36 στην Ομάδα Β (5.55%) και η διαφορά στην επίπτωση ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν σημαντική στο οριακό επίπεδο σημαντικότητας ( $p=0.080$ ) (Διάγραμμα 1).

<b>Πίνακας 8. Επίδραση παραγόντων στην εμφάνιση SIRS</b>		
	<b>Ομάδα A-B (p values)</b>	<b>Προγνωστικοί παράγοντες SIRS♦</b>
● <b>Ηλικία</b>	0.902	0.700
■ <b>Φύλο</b>	0.479	0.366
● <b>BMI</b>	0.623	0.397
■ <b>Αριθμός μεταγγίσεων</b>	0.158	0.090
● <b>Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης</b>	0.342	0.571
● <b>Charlson comorbidity Score</b>	0.083	0.191
■ Fischer's exact test ●Mann-Whitney U test ♦Logistic regression analysis		

**Διάγραμμα 1.** Εμφάνιση SIRS στις ομάδες A και B

<b>Πίνακας 9. Ανάλυση αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων (A, B)</b>			
<b>Ομάδα A</b>	<b>mean ±SD</b>	<b>mean ±SD</b>	<b>P value</b>
	<b>(προεγχειρητικά)</b>	<b>(μετεγχειρητικά)</b>	
<b>WBC</b>	6600±1722.7	10423.5±2465.7	0.0001
<b>Θερμοκρασία</b>	36.59±0.25	37.36±0.72	0.0001
<b>PLT</b>	234048.8±62066.9	181794.1±46090.6	0.0001
<b>TNF-a</b>	62.99±138.5	35.95±95.85	0.23
<b>IL-10</b>	7.35±25.40	3.79±20.06	0.46
<b>Ομάδα B</b>			
<b>WBC</b>	7094.4±2309.2	11372.2±4549.2	0.0001
<b>Θερμοκρασία</b>	36.6±0.23	37.02±0.47	0.0002
<b>PLT</b>	245138.9±58824.7	187444.4±53480.3	0.0001
<b>TNF-a</b>	75.19±187.7	71.16±180.47	0.99
<b>IL-10</b>	10.39±33.73	10.95±35.78	0.99
WBC:/mm <sup>3</sup> , Temperature:°C, PLT:/mm <sup>3</sup> , TNF-a: pg/ml, IL-10: pg/ml			

Με την ολοκλήρωση του δείγματος ακολούθησε ανάλυση αυτού. Συνολικά συμμετείχαν 80 ασθενείς στην μελέτη όπου τυχαιοποιήθηκαν σε 40 στην Ομάδα Α και 40 στην Ομάδα Β. Συνολικά 4 ασθενείς αποκλείστηκαν από την ομάδα Α (2 περιπτώσεις που αναβλήθηκε η χειρουργική επέμβαση και 2 ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά ασταθείς) και 3 από την ομάδα Β (δεν ήταν διαθέσιμοι στο διάστημα των 9 μηνών για την επανεξέταση). Τελικά αναλύθηκαν 36 ασθενείς από την Ομάδα Α και 37 από την Ομάδα Β. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν (Πίνακας 10). Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε μετεγχειρητικό παραλήρημα σύμφωνα με την δοκιμασία μελέτης της σύγχυσης (Confusion Assessment Method).

<b>Πίνακας 10: Χαρακτηριστικά ασθενών</b>			
	<b>Ομάδα Α (n=36)</b>	<b>Ομάδα Β (n=37)</b>	<b>P value</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	64(62-67)	65.62(62-68)	0.360
<b>Φύλο (Α/Θ)</b>	19/17	20/17	0.913
<b>ASA class1*</b>	3(8.3%)	3(8.1%)	0.972
<b>ASA class 2,3</b>	33(91.7%)	34(91.9)	0.991
<b>BMI †(Δείκτης Μάζας Σώματος)</b>	26.8(25.03-28.68)	26.8(25.6-28.9)	0.616
<b>Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (λεπτά)</b>	140.8(130-148.8)	147.7(125-152.5)	0.949
<b>Προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις(Αριθμός)</b>	2(1-4)	1(1-3)	0.246
<b>Εκπαίδευση**</b>	1(0-2)	1(1-2)	0.218
<b>Περιεγχειρητική μετάγγιση (Αριθμός μονάδων)</b>	5(13.9%)	4(10.8%)	0.689
<b>Charlson comorbidity score</b>	5(5-5)	5(5-6)	0.145

<b>Confusion Assessment Method</b>	1(2.8%)	0(0%)	0.49
<p>*ASA: American Society of Anesthesiologist, †BMI: Body Mass Index, ** Εκπαίδευση: (0=Πρωτοβάθμια, 1=Δευτεροβάθμια, 2=Τριτοβάθμια)          Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (medians), IQR (Interquartile Range: διατεταρτημοριακό διάστημα), αριθμοί και ποσοστά</p>			

➤ Βραχυπρόθεσμη ΜΕΝΛ

Οι προεγχειρητικές τιμές στη δοκιμασία MMSE στο σύνολο του δείγματος ήταν 29 (28-30) και 29 (28-30) στην ομάδα της προποφύλης και του σεβοφλουρανίου αντίστοιχα. Η ΜΕΝΛ ορίστηκε ως μείωση των τιμών του MMSE άνω των δύο μονάδων και παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή της ομάδας Α (2.8%) και σε 10 ασθενείς στην ομάδα Β (27%) ( $p=0.004$ ). Αυτά τα αποτελέσματα είναι ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, της κατηγοριοποίησης κατά ASA, του BMI, του αριθμού των επεμβάσεων στο παρελθόν, του μορφωτικού επιπέδου, των περιεγχειρητικών μεταγγίσεων και της κλίμακας Charlson.

➤ Ο ρόλος της φλεγμονής

Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν μια υπεροχή της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στην ομάδα του σεβοφλουρανίου χωρίς να συσχετίζεται όμως με την ΜΕΝΛ όπως αυτή εκτιμήθηκε με τις μετεγχειρητικές τιμές στη δοκιμασία MMSE. Σε ότι αφορά τους δείκτες φλεγμονής, υπήρξε αύξηση σε όλες τις τιμές των διαμέσων και στις δύο ομάδες αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές τιμές των IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  τιμών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Μόνο οι τιμές της CRP είχαν σημαντική αύξηση στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α μετεγχειρητικά (Πίνακας 11).

<b>Πίνακας 11. Σύγκριση φλεγμονωδών δεικτών, SIRS και MMSE ανάμεσα στις δύο ομάδες στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.</b>			
	<b>Ομάδα Α (n=36)</b>	<b>Ομάδα Β (n=37)</b>	<b>P value</b>
SIRS μετεγχειρητικά	5 (13.9%)	19 (51.4%)	0.001
SIRS-MMSE*	0 (0%)	3 (8.1%)	0.081
CRP προεγχειρητικά	0.35(0.0-2.4)	1.4(0.85-4.85)	0.004
CRP μετεγχειρητικά	14.75(1.85-63.6)	40.8(13.05-114.6)	0.013
IL6 προεγχειρητικά	1.5(1.33-2.63)	2.54(1.55-3.97)	0.016
IL6 μετεγχειρητικά	17.26(7.08-31.17)	22.3(12.55-46.72)	0.186
IL10 προεγχειρητικά	95.3(26.85-120.6)	73.9(7.88-136.75)	0.931
IL10 μετεγχειρητικά	106.2(21.3-129.72)	117(7-148.2)	0.786
TNFα προεγχειρητικά	56.6(8.35-216.3)	11.9(5.4-65.4)	0.266
TNFα μετεγχειρητικά	49.5(29-199.3)	19.5(2.7-77.8)	0.119
*Σύγκριση SIRS (Systemic inflammatory response syndrome: σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδης αντίδρασης) και μετεγχειρητική μείωση του MMSE (Mini-Mental-State-Examination) με τιμές $\geq 2$ μονάδες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (medians), IQR (Interquartile Range: διατεταρτημοριακό διάστημα), αριθμοί και ποσοστά			

➤ Μακροπρόθεσμη ΜΕΝΛ

Από την ανάλυση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Πίνακας 12) προκύπτει σημαντική μείωση στις μετεγχειρητικές τιμές στην Ομάδα Β σε κάποια από τις δοκιμασίες στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς. Συγκεκριμένα εντοπίστηκε μείωση στις δοκιμασίες MMSE, Controlled Oral Word Association, Stroop Neuropsychological Screening, Clock Drawing test, Three Words-Three Shapes test, Babcock Story Recall test I και II και στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών που έλαβαν σεβοφλουράνιο όπως αυτό φάνηκε από το Instrumental Activities of Daily Living test. Στη δοκιμασία του Rey (Auditory Verbal Learning test) υπάρχει μια προοδευτική μείωση στην απόδοση στις προσπάθειες VI και ΣΙ-V που υποδηλώνουν εξασθένηση του ρυθμού εκμάθησης στην ομάδα του

σεβοφλουρανίου. Επιπλέον προκύπτει ότι ο χρόνος που χρειάζεται για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας Trail Making test B αυξάνει σημαντικά στην ομάδα Β, 9 μήνες μετεγχειρητικά υποδηλώνοντας εξασθένηση της ικανότητας προσοχής, σάρωσης, οπτικοκινητικής ιχνηλάτησης και γνωστικής ευελιξίας. Η κατάθλιψη όπως αυτή μελετήθηκε με το ερωτηματολόγιο του Beck (Depression Inventory) δεν βρέθηκε να είναι σημαντική σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

**Πίνακας 12. Αποτελέσματα νευροψυχολογικών δοκιμασία: προεγχειρητικά και 9 μήνες μετεγχειρητικά**

Δοκιμασία	Προεγχειρητικά			9 μήνες μετεγχειρητικά		
	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Mini Mental State	29 (28-30)	29 (28-30)	0.443	29 (29-30)	28 (26-30)	<b>0.001</b>
Rey Auditory Verbal Learning Trial I	4 (4-6)	4 (3-5)	0.503	5 (4-6)	4 (3-5)	0.155
Rey Auditory Verbal Learning Trial VI	7 (7-11)	8 (7-10)	0.585	9.5 (7-11.8)	8 (6-10.5)	0.056
Rey Auditory Verbal Learning Trial ΣI-V	40 (34-48)	39 (33.5-44)	0.357	42.5 (38-51)	37 (31.5-45.5)	<b>0.009</b>
Trail Making A	60 (47-71.8)	53 (42-75.5)	0.431	54 (43.3-64)	57 (46.5-74)	0.366
Trail Making B	108 (85.8-161.5)	120 (93-179.5)	0.223	109.5 (81.3-147.8)	142 (98-182)	<b>0.024</b>
Stroop Neuropsychological Screening	78.5 (64-93)	73 (58-99.5)	0.728	87 (72-99.5)	73 (55-86.5)	<b>0.004</b>
Controlled Oral Word Association	40.5 (31.3-47)	40 (31.5-48)	0.828	43 (37-52.8)	40 (34-43.5)	0.043
Three Words-Three Shapes	4 (3-4)	4 (3-4)	0.417	4 (3.3-4)	3 (3-4)	0.044

Babcock Story	10.5	11	0.845	11	10	0.045
Recall Part 1	(9-13)	(9-14)		(9-12)	(8-12)	
Babcock Story	10.5	11	0.919	11	10	<b>0.013</b>
Recall Part 2	(9-13)	(9-13)		(10-14)	(9-11.5)	
Clock Test	4	4	0.731	4	3	<b>0.004</b>
	(3-4)	3-4)		(3.3-4)	(3-4)	
Beck	8	8	0.696	9	9	0.931
Depression	(7-9)	(7-14)		(8-15)	(9-14.5)	
Inventory						
Instrumental	7	7	0.913	7	6	<b>0.003</b>
Activities Daily	(5-8)	(5-8)		(6-7)	(5.5-7)	
Living						
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (medians), IQR (Interquartile Range: διατεταρτημοριακό διάστημα).						



## 10) Συζήτηση

Από την ανάλυση των δεδομένων ανιχνεύεται εξασθένηση της βραχυπρόθεσμης γνωστικής λειτουργίας στο 27% της ομάδας του σεβοφλουρανίου η οποία όμως δεν σχετίζεται με την SIRS ή με τους δείκτες φλεγμονής. Επίσης στην ομάδα του σεβοφλουρανίου 9 μήνες μετεγχειρητικά, επηρεάστηκε η μακροπρόθεσμη γνωστική λειτουργία, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη χορήγηση νευροψυχολογικών δοκιμασιών, ενώ η ομάδα της προποφόλης φάνηκε ανεπηρέαστη σε ότι αφορά την γνωστική της κατάσταση.

Οι Schoen και συν διερεύνησαν την επίδραση της ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας με προποφόλη συγκρινόμενης με την χορήγηση σεβοφλουρανίου στην εμφάνιση MENA σε 128 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα του σεβοφλουρανίου παρουσίασε μετεγχειρητικά βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε σχέση με την ομάδα της προποφόλης, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες την 2<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα και δεν εμφάνισαν διαφορά στις τιμές της CRP ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η κύρια διαφορά με τη μελέτη μας είναι η ηλικία των ασθενών (<60 ετών) και φαίνεται ότι οι νεότεροι ασθενείς μπήκαν στην ομάδα του σεβοφλουρανίου γεγονός που δείχνει ότι δεν υπήρχαν οι ίδιες γνωστικές εφεδρείες στις δύο υπό μελέτη ομάδες πριν λάβουν αναισθησία. Επιπλέον οι ασθενείς που έλαβαν προποφόλη υποβλήθηκαν σε πιο πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις και παρουσίασαν μεγαλύτερο βαθμό αποκορεσμούς του εγκεφάλου που θα μπορούσε να αποτελεί αποκλειστικό παράγοντα εμφάνισης MENA. Τέλος σε αυτή τη μελέτη υπήρξε ένα σημαντικά μεγάλο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι ασθενείς της ομάδας του σεβοφλουρανίου έλαβαν προποφόλη ως αναισθητικό παράγοντα (κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και της παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας).

Αντίστοιχα, η ομάδα των Magni και συν συνέκριναν τους δυο αναισθητικούς παράγοντες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρείται καμία σημαντική διαφορά μεταξύ τους σε ότι αφορά την βραχυπρόθεσμη MENA. Αυτή η μελέτη

όμως αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις και είναι γνωστό ότι σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία και τις γνωστικές λειτουργίες του ασθενούς..

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Xu και συν για την επίδραση της προποφόλης και των εισπνεόμενων αναισθητικών παραγόντων στην επίπτωση της MENA, φάνηκε ότι η χορήγηση προποφόλης σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά MENA σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Αυτή η μετα-ανάλυση αφορούσε 753 ασθενείς που συμμετείχαν σε 13 τυχαιοποιημένες μελέτες και σε 7 από αυτές η σύγκριση ήταν ανάμεσα στην προποφόλη και το σεβοφλουράνιο.

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση δυνητικά μπορεί να επηρεάσει όλα τα πεδία της γνωστικής λειτουργίας. Αυτό είναι δυνατό λόγω της αύξησης των φλεγμονωδών δεικτών που οδηγούν σε φλεγμονώδη διεργασία στο επίπεδο του εγκεφαλικού ιστού με ενεργοποίηση της μικρογλοίας και καταστροφή των φυσιολογικά λειτουργούντων εγκεφαλικών νευρώνων. Αυτά τα δεδομένα ενισχύονται από μελέτες όπου χορηγούνται αντι—TNF- $\alpha$  αντισώματα ή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως είναι η μινουκυκλίνη και η μελοξικάμη και αναστέλλεται η MENA. Τα παραπάνω ευρήματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, νόσου Alzheimer. Επιπλέον σε μια μελέτη που έγινε σε ηλικιωμένους ασθενείς (n=41) που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική διαπιστώθηκε ότι η φλεγμονώδης αντίδραση σχετίζεται με την βραχυπρόθεσμη MENA ανεξάρτητα από το είδος της αναισθητικής μεθόδου ή του χορηγούμενου παράγοντα. Η προποφόλη έχει βρεθεί ότι μπορεί να καταστείλει την παραγωγή φλεγμονωδών δεικτών με δόσοεξαρτώμενο τρόπο όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη όπου χορηγήθηκε σε ποντικούς σε δόσεις 5, 10 και 20 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup>. Στα πειραματόζωα που χορηγήθηκαν δόσεις προποφόλης άνω των 10 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> βρέθηκαν μικρότερες συγκεντρώσεις των IL-6 και TNF- $\alpha$  δεικτών.

Στην μελέτη των Schneemilch και συν, το σεβοφλουρανιο φάνηκε να αυξάνει τις μετεγχειρητικές τιμές των φλεγμονωδών δεικτών σε ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε εκλεκτική επέμβαση δισκεκτομής σπονδυλικής στήλης ενώ κάτι ανάλογο δεν παρουσιάστηκε σε όσους έλαβαν ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη. Αντίθετα στην μελέτη των Kvarnström και συν η σύγκριση έγινε μεταξύ προποφόλης και σεβοφλουρανίου σε επεμβάσεις κολεκτομής για εκτομή όγκου και δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο αναισθητικών παραγόντων σε ότι αφορά την φλεγμονώδη διαδικασία. Στην μελέτη μας υπήρξε σημαντική αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών μετεγχειρητικά και στις δύο ομάδες ασθενών αλλά όχι στην μεταξύ τους σύγκριση εκτός από τις τιμές της CRP. Επιπλέον, προέκυψε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σε ότι αφορά την ύπαρξη SIRS αλλά δεν συσχετίστηκε αυτή με την βραχυπρόθεσμη ΜΕΝΛ όπως εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία MMSE. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να εξηγηθούν στην περίπτωση της μελέτης μας από την φύση της υποκείμενης νόσου που ήταν ο καρκίνος σε όλους τους συμμετέχοντες και θα μπορούσε να αποτελεί τον αποκλειστικό παράγοντα αύξησής τους.



## 11) Περιορισμοί της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε και στις δύο υπό μελέτη ομάδες με τον αναισθητικό παράγοντα προποφόλη ωστόσο η χορηγούμενη ποσότητα στην ομάδα του σεβοφλουρανίου είναι πολύ μικρή για να θεωρηθεί ότι μπορεί να διακινδυνέψει την ορθότητα των αποτελεσμάτων. Επίσης η εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας έγινε μετεγχειρητικά με τη χορήγηση της δοκιμασίας MMSE με σκοπό να μειωθεί το φαινόμενο εκμάθησης από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση των νευροψυχολογικών εργαλείων τα οποία δεν είναι διαθέσιμα σε παράλληλες σταθμισμένες φόρμες για τον ελληνικό πληθυσμό. Έχει αποδειχθεί ότι το φαινόμενο εκμάθησης είναι αμελητέο στην περίπτωση του MMSE (οι μέσες τιμές των ομάδων αλλάζουν λιγότερο από μια μονάδα) και εμφανίζεται κυρίως σε άτομα ηλικίας >75 ετών οι οποίοι δεν συμμετέχουν στην μελέτη.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η εμφάνιση μετεγχειρητικής έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σχετίζεται με τη χορήγηση του πτητικού αναισθητικού παράγοντα σεβοφλουράνιο και όχι με τον ενδοφλέβιο παράγοντα προποφόλη. Ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στην εμφάνιση μετεγχειρητικής έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών όπως αυτή εκτιμήθηκε στην παρούσα μελέτη (CRP, IL-6, IL-10, TNF-α) και της SIRS παραμένει ασαφής και χρήζει περαιτέρω μελέτης.





## Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα

Η αλλαγή στην γνωσιακή λειτουργία που παρατηρείται μετά από μια χειρουργική επέμβαση και σήμερα αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες, περιγράφεται ως μετεγχειρητική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (MENA-Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD). Το γνωστικό αυτό έλλειμμα, που διαφέρει σε κάθε ασθενή στη χρονική διάρκεια και στο βαθμό, μπορεί να αφορά όλο το εύρος των γνωστικών λειτουργιών, την οπτική και ακουστική μνήμη, τις διεργασίες μνήμης, την οπτικοχωρική δεξιότητα, τις διεργασίες λόγου, την κοινωνική ενσωμάτωση. Διακρίνεται σε βραχυπρόθεσμη μέχρι 7 ημέρες μετεγχειρητικά και μακροπρόθεσμη όταν εμφανίζεται έως 3 μήνες μετά. Στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται η έκπτωση της μνήμης (μειωμένη ικανότητα εκμάθησης ή ανάκλησης πληροφοριών), η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών (οργάνωση, προγραμματισμός, αλληλουχία), η διαταραχή στην προσοχή ή στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και οι διαταραχές λόγου (κατανόηση και εύρεση λέξεων).

Παρόλο που είναι συχνή μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρουσιάζει σημαντική επίπτωση και στις μη-καρδιοχειρουργικές (25.8% -40% την 1<sup>η</sup> εβδομάδα, 9.9% στους 3 μήνες και 1% 2 έτη μετεγχειρητικά) με ακόμα μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Έχουν προταθεί η τοξικότητα των αναισθητικών παραγόντων, η φλεγμονώδης διεργασία, η αντιχολινεργική δραστηριότητα, η μείωση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης και τα εγκεφαλικά μικροέμβολα. Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να εκτιμήσει την επίδραση της προποφόλης και του σεβοφλουρανίου στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη εμφάνιση μετεγχειρητικής έκπτωσης νοητικών λειτουργιών σε ηλικιωμένους ασθενείς και να διερευνήσει τον ρόλο της φλεγμονής.



## Summary

Postoperative Cognitive Dysfunction and General Anaesthesia.

Georgia Micha

It was Bedford in 1955 who first recorded that some of the elderly patients who were subjected to operations under general anaesthesia “were never the same” postoperatively. This change, which is nowadays evaluated by means of psychometric tests, is termed postoperative cognitive dysfunction (POCD). The deficit differs in each patient regarding the duration and the intensity and may involve all levels of cognition such as language comprehension, visual-spatial intelligence, process of speech, abstract thinking and social integration. It can be distinguished in early and late POCD when it is observed within the first 7 days or 3 months post-operation respectively. These events are associated with a higher rate of postoperative complications, increased length of hospital stay and have an impact on the patient’s wellbeing and quality of life. Furthermore, data have shown a positive relation to mortality in elderly patients that develop POCD 3 months postoperatively.

Even though POCD is common after cardiac operations, its incidence remains significant in non-cardiac ones (25.8% -40% in the 1st week, 9.9% at 3 months and 1% at 2 years postoperatively) with even higher rates in more than 60-years-old patients. The pathophysiology of POCD still remains unclear. Several mechanisms have been proposed including neurotoxicity of volatile anaesthetics, inflammation, anticholinergic activity, low intraoperative cerebral oxygenation and cerebral microemboli. The aim of this study was to evaluate the impact of propofol and sevoflurane anaesthetic agents on early and late postoperative cognitive function of elderly patients and to assess the role of inflammation at the same time frame.

### Research Materials and Methods

This prospective randomized, double blind clinical trial was approved by the Ethics Committee and written informed consent was obtained from all study

patients. Patients of 60-74 years of age, native Greek speakers, of at least preliminary educational status that were about to be subjected to an operation (non-cardiovascular or neurosurgical) for a tumor resection of more than two-hour duration were enrolled. This age range was selected due to similar cognitive performance in different domains as assessed by the norms provided for the Greek population. Another reason was to avoid the practice effect that is mostly observed in patients over 75 years of age when the MMSE test is repeated at short intervals since there are no multiple standardized versions available for the Greek population that could be of use at short intervals. Exclusion criteria involved patients not competent in writing, with severe impairment of hearing or vision, with preoperative cognitive dysfunction as stated by the MMSE test (levels  $\leq 23$ ), central nervous system (dementia, Parkinson's, Alzheimer disease) or psychiatric disease, antidepressant therapy or abuse of drugs or alcohol, assessment with psychometric tests in the past and patients that were re-operated during the study period.

Patients were subjected by a member of the team who was blinded to the study group, into a set of 9 neuropsychological tests in order to assess different aspects of cognition. The MMSE test was performed preoperatively, 48 hours postoperatively and 9 months later, while the rest of the tests were carried out preoperatively and 9 months. When patients entered the operating room they were randomly allocated into two Groups (A and B) by means of closed sealed envelopes. The neuropsychological assessment was performed by a trained anesthetist who undertook patient enrollment and blood tests yet he did not deliver anesthesia to the patient and, therefore, was unaware of study group allocation. A blood sample of 5ml was obtained and induction of anaesthesia followed soon afterwards. Regardless of group, all patients were administered intravenous propofol (2mg kg<sup>-1</sup>) and fentanyl (2mcg kg<sup>-1</sup>) for induction. Group A patients received propofol and Group B patients received sevoflurane for maintenance in order to establish a Bispectral Index (BIS) at levels of 40-60 during the operation. All patients received an O<sub>2</sub>/Air mixture. Routine monitors were applied to all patients, including constant electrocardiogram, pulse oximeter, non-invasive blood

pressure measurement, respiratory gas analyzer (end-tidal CO<sub>2</sub> and sevoflurane, inspiratory O<sub>2</sub>) and BIS recordings.

Patients of both groups were subjected to MMSE 48 hours postoperatively by the same member of the medical team in order to achieve optimal testing consistency. A decrease  $\geq 2$  units in the postoperative MMSE values was considered significant according to a previous study. At the same time, in order to assess the early postoperative cognitive status, a blood sample for the measurement of the inflammatory markers (CRP, IL6, IL10, TNF- $\alpha$ ) was obtained once again. The presence of SIRS was established by recording the levels of heart rate, of white blood cells count and of body temperature 24 hours pre- and 48 hours postoperatively. Biometric parameters (age, body mass index-BMI), educational status, duration of operation, number of previous operations, perioperative blood transfusion and Charlson Comorbidity index were recorded in all patients. Confusion Assessment Method was also performed, so as to assess the presence of delirium. Postoperative analgesia involved morphine administration in order to achieve a Visual Analogue Scale  $\leq 3$ . MMSE was evaluated only when their performance in the Confusion Assessment Method proved absence of delirium. Late postoperative cognitive function was assessed 9 months postoperatively by administering the same set of neuropsychological tests. The Beck Depression Inventory (BDI) was administered pre- and 9 months postoperatively in order to detect and estimate the presence of depression which is known to influence cognitive functions.

## Results

### Patient's characteristics

A total of 80 patients were enrolled in the study (June 2010-July 2013), 40 of which in Group A and 40 in Group B. Four patients from Group A were excluded (in 2 cases the operation was cancelled and 2 patients were hemodynamically unstable) and 3 from Group B (no availability in 9 months follow up). Finally, 36 patients in Group A and 37 in Group B were analyzed. All of the participants were subjected to surgical operations of more than two hours duration with the

indication of a cancer tumor and all of them had a positive biopsy postoperatively. The two groups were similar with regard to patient's characteristics

#### Early postoperative cognitive function

MMSE score preoperative values were 29 (28-30) and 29 (28-30) in the propofol and sevoflurane group respectively. Postoperative decline of cognitive function (reduction of baseline MMSE values more than 2 units) was observed in one patient of Group A (2.8%) and in 10 of Group B (27%) ( $p=0.004$ ). This difference is regardless of age, gender, ASA classification, BMI, number of previous operations, educational status, perioperative blood transfusions and Charlson Comorbidity score values.

#### The role of inflammation

Our results showed a significant prevalence of SIRS in the sevoflurane group, ( $p=0.001$ ) with no relevance to cognitive decline as stated by the MMSE postoperative values. On the matter of the inflammatory markers, we observed that there was an increase of the median values of all markers in both groups, but there was no statistical significant difference in the postoperative, IL6, IL10 and TNF- $\alpha$  values between the two study groups. Only CRP values showed a significant increase in Group B compared to Group A postoperatively ( $p= 0.013$ ).

#### Late postoperative cognitive function

According to the neuropsychological tests analysis, there is a statistically significant decline in Group B values in time in a number of tests performed. This decline is present in the MMSE test, in Controlled Oral Word Association test, in Stroop Neuropsychological Screening, in Clock test, in Three Words-Three Shapes test, in Babcock Story Recall test I and II and in the functional status of patients receiving sevoflurane as stated by the Instrumental Activities of Daily Living test. In Rey Auditory Verbal Learning test there is a progressive decrease in the performance status in trials VI and  $\Sigma$ I-V which implies a decreased rate of learning ability in sevoflurane group. Moreover, in Trail Making test B time to complete the tasks performed increases significantly in Group B 9 months postoperatively, which shows a decline in the process of attention, scanning,

visuomotor tracking and cognitive flexibility. Depression as stated by the BDI test is not statistically significant in between groups at any time during the study period.

Our data analysis reveals that there is a decrease in early postoperative cognitive function in 27% of Group B (sevoflurane) patients which is not correlated to SIRS or to the other inflammatory markers measured. Late postoperative cognitive function is affected by the sevoflurane anaesthesia as stated by the neuropsychological tests administered nine months postoperatively while the patients received propofol have an intact cognitive status.





## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coltheart. Cognitive neuropsychology. Vol Volume 4: Methodology. . Third Edition ed: John Wiley & Sons; 2002.
2. Lezak MD HD, Loring DW. Theory and Practice of Neuropsychological assessment. In: Neuropsychological assessment. New York, USA: Oxford University Press 2004.
3. JA F. The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology. Cambridge: MIT Press; 1983.
4. Sokol S, McCloskey M, Cohen N J, Aliminoso D. Cognitive representations and processes in arithmetic: Inferences from the performance of brain-damaged subjects. *J Exp Psych: Learn Mem Cognition*,. 1991;17:355-376.
5. Robertson LC, Knight RT, Rafal R, Shimamura AP. Cognitive neuropsychology is more than single-case studies. 1993.
6. Ochsner KN, Lieberman MD. The emergence of social cognitive neuroscience. *American Psychologist*. 2001;56(9):717.
7. Landauer TK, Dumais ST. A solution to Plato's problem: The latent semantic analysis theory of acquisition, induction, and representation of knowledge. *Psychological review*. 1997;104(2):211.
8. Beare JI. Greek theories of elementary cognition from Alcmaeon to Aristotle: Clarendon Press; 1906.
9. Gross CG. Aristotle on the brain. *The Neuroscientist*. 1995;1(4):245-250.
10. Greenblatt SH. Phrenology in the science and culture of the 19th century. *Neurosurgery*. 1995;37(4):790-805.
11. Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(2):160-166.
12. Lanczik M, Keil G. Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry. *History of psychiatry*. 1991.
13. Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map—conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(2):139-145.
14. Watson JB. Psychology as the behaviorist views it. *Psychological review*. 1913;20(2):158.
15. Steinberg DD. Chomsky: From Formalism to Mentalism and Psychological Invalidity. *Glossa*. 1975.
16. Newell A. Intellectual issues in the history of artificial intelligence 1982.
17. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*. 1956;63(2):81.
18. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol*. 2006;57:27-53.
19. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in cognitive sciences*. 2010;14(6):277-290.
20. Casey B, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological psychology*. 2000;54(1):241-257.
21. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(4):417-463.
22. Sowell ER, Delis D, Stiles J, Jernigan TL. Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2001;7(03):312-322.
23. Casey B, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in cognitive sciences*. 2005;9(3):104-110.
24. Marquis S, Moore MM, Howieson DB, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology*. 2002;59(4):601-606.
25. Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *International psychogeriatrics*. 1994;6(01):95-104.
26. Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature neuroscience*. 2000;3(4):404-408.

27. Zilles K, Amunts K. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Current opinion in neurology*. 2009;22(4):331-339.
28. Culham JC, Kanwisher NG. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001;11(2):157-163.
29. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102(27):9673-9678.
30. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007;130(3):630-653.
31. Wedeen VJ, Wang R, Schmahmann JD, et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage*. 2008;41(4):1267-1277.
32. Bressler SL. Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Research Reviews*. 1995;20(3):288-304.
33. Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*. 2001;2(4):229-239.
34. McIntosh AR, Rajah MN, Lobaugh NJ. Functional connectivity of the medial temporal lobe relates to learning and awareness. *The Journal of neuroscience*. 2003;23(16):6520-6528.
35. Sporns O. Network analysis, complexity, and brain function. *Complexity*. 2002;8(1):56-60.
36. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex*. 2004;14(7):721-730.
37. Rosas H, Hevelone N, Zaleta A, Greve D, Salat D, Fischl B. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*. 2005;65(5):745-747.
38. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129(11):2885-2893.
39. Fuster JM. *Cognitive functions of the frontal lobes*. Vol xxi. New York, NY: Guilford Press; 1999.
40. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*. 2001;24(1):167-202.
41. Perecman E. Consciousness and the meta-functions of the frontal lobes: Setting the Stage. *The frontal lobes revisited*. 1987:1-10.
42. Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*. 2003;302(5648):1181-1185.
43. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cerebral Cortex*. 2002;12(5):494-505.
44. Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and cognition*. 2004;56(2):129-140.
45. West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological bulletin*. 1996;120(2):272.
46. Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *The Journal of Neuroscience*. 1984;4(7):1863-1874.
47. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005;25(1):46-59.
48. Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*. 2005;308(5722):662-667.
49. Simon O, Mangin J-F, Cohen L, Le Bihan D, Dehaene S. Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron*. 2002;33(3):475-487.
50. Blakemore S-J, Frith C. Self-awareness and action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003;13(2):219-224.
51. Jackson PL, Decety J. Motor cognition: A new paradigm to study self-other interactions. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004;14(2):259-263.
52. Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist*. 2007.
53. Harris IM, Egan GF, Sonkkila C, Tochon-Danguy HJ, Paxinos G, Watson JD. Selective right parietal lobe activation during mental rotation. *Brain*. 2000;123(1):65-73.

54. Clower DM, West RA, Lynch JC, Strick PL. The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *The Journal of Neuroscience*. 2001;21(16):6283-6291.
55. Mesulam M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*: Oxford University Press; 2000.
56. Eichenbaum H, Cohen NJ. *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain*: Oxford University Press; 2001.
57. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253(5026):1380-1386.
58. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford university press; 2004.
59. Akshoomoff NA, Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behavioral neuroscience*. 1992;106(5):731.
60. Vogt BA, Gabriel M. GARY W. VAN HOESEN, ROBERT J. MoRECREFT, AND BRENT A. Vogt. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. 1993(494):249.
61. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*. 1994;266(5184):458-461.
62. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child development*. 2000;71(1):44-56.
63. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology review*. 2010;20(3):236-260.
64. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(3):367-378.
65. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Reappraising the cerebellum: what does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behavioral Neuroscience*. 1989;103(5):998.
66. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121(4):561-579.
67. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain research reviews*. 2000;31(2):236-250.
68. Johnson MD, Ojemann GA. The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain and cognition*. 2000;42(2):218-230.
69. LaBerge D. Networks of attention. *The new cognitive neurosciences*. 2000;2:711-724.
70. Tanaka Y, Miyazawa Y, Akaoka F, Yamada T. Amnesia following damage to the mammillary bodies. *Neurology*. 1997;48(1):160-165.
71. Kapur N, Crewes H, Wise R, et al. Mammillary body damage results in memory impairment but not amnesia. *Neurocase*. 1998;4(6):509-517.
72. Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol*. 1997;7(2):157-163.
73. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual review of neuroscience*. 2002;25(1):563-593.
74. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(6):464-476.
75. Markowitsch HJ. 10 The neuroanatomy of memory. The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits. 2005:105.
76. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;985(1):356-369.
77. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*. 2000;4(6):215-222.
78. Paus T, sbreve. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2(6):417-424.
79. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014;137(1):12-32.
80. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*. 2004;8(12):539-546.

81. van Veen V, Cohen JD, Botvinick MM, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *Neuroimage*. 2001;14(6):1302-1308.
82. Ergorul C, Eichenbaum H. The hippocampus and memory for “what,” “where,” and “when”. *Learning & Memory*. 2004;11(4):397-405.
83. Tulving E. *Episodic and semantic memory 1. Organization of Memory*. London: Academic. 1972;381(e402):4.
84. Meyer GJ, Finn SE, Eyde LD, et al. Psychological testing and psychological assessment: A review of evidence and issues. *American psychologist*. 2001;56(2):128.
85. Heilbronner RL, Sweet JJ, Morgan JE, Larrabee GJ, Millis SR, 1 CP. American Academy of Clinical Neuropsychology Consensus Conference Statement on the neuropsychological assessment of effort, response bias, and malingering. *The Clinical Neuropsychologist*. 2009;23(7):1093-1129.
86. Vanderploeg RD. *Clinician's guide to neuropsychological assessment*: Psychology Press; 2014.
87. Bush SS, Ruff RM, Tröster AI, et al. Symptom validity assessment: Practice issues and medical necessity: NAN Policy & Planning Committee. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2005;20(4):419-426.
88. Morris JC, McKeel D, Storandt M, et al. Very mild Alzheimer's disease Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*. 1991;41(4):469-469.
89. Lee S, Kawachi I, Berkman LF, Grodstein F. Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(8):712-720.
90. Cagney KA, Lauderdale DS. Education, wealth, and cognitive function in later life. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2002;57(2):P163-P172.
91. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA. Education and change in cognitive function. *Annals of Epidemiology*. 5(1):1-7.
92. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of epidemiology*. 1993;3(1):71-77.
93. Dartigues J-F, Gagnon M, Letenneur L, et al. Principal lifetime occupation and cognitive impairment in a French elderly cohort (Paquid). *American Journal of Epidemiology*. 1992;135(9):981-988.
94. Håkansson K, Rovio S, Helkala E-L, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *Bmj*. 2009;339.
95. Helmer C, Damon D, Letenneur L, et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease A French population-based cohort study. *Neurology*. 1999;53(9):1953-1953.
96. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2006;61(4):P213-P219.
97. Gleit DA, Landau DA, Goldman N, Chuang Y-L, Rodriguez G, Weinstein M. Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *International journal of epidemiology*. 2005;34(4):864-871.
98. Yeh S-CJ, Liu Y-Y. Influence of social support on cognitive function in the elderly. *BMC Health Services Research*. 2003;3(1):9.
99. Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The illness perception questionnaire: a new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and health*. 1996;11(3):431-445.
100. Austin M-P, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological medicine*. 1999;29(01):73-85.
101. Brown SC, Glass JM, Park DC. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*. 2002;96(3):279-284.
102. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of affective disorders*. 2009;119(1):1-8.
103. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Jama*. 2004;292(12):1454-1461.
104. Benton AL. *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*: Oxford University Press; 1994.
105. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2008;23(2):201-216.

106. Newton PE. Clarifying the consensus definition of validity. *Measurement: Interdisciplinary Research & Perspective*. 2012;10(1-2):1-29.
107. Cronbach LJ. Test "reliability": Its meaning and determination. *Psychometrika*. 1947;12(1):1-16.
108. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*: Oxford University Press, USA; 2006.
109. Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008;8(6):221-223.
110. Barr WB. Methodologic issues in neuropsychological testing. *Journal of athletic training*. 2001;36(3):297.
111. WILSON BA, WATSON PC, BADDELEY AD, EMSLIE H, Evans JJ. Improvement or simply practice? The effects of twenty repeated assessments on people with and without brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2000;6(04):469-479.
112. Benedict RH, Zgaljardic DJ. Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1998;20(3):339-352.
113. Gregory RJ. *Psychological testing: History, principles, and applications*: Allyn & Bacon; 2004.
114. Sarason IG, Sarason BR, Keefe DE, Hayes BE, Shearin EN. Cognitive interference: Situational determinants and traitlike characteristics. *Journal of Personality and social Psychology*. 1986;51(1):215.
115. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in neurobiology*. 2011;93(3):385-404.
116. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12(3):154-167.
117. Anastasi A. What counselors should know about the use and interpretation of psychological tests. *Journal of Counseling & Development*. 1992;70(5):610-615.
118. Rasmussen L, Christiansen M, Hansen P, Moller J. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1999;43(5):495-500.
119. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2006;20(2):315-330.
120. Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(1):82-87.
121. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(4):1255-1266.
122. Møller JT. Cerebral dysfunction after anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(S110):13-16.
123. Grape S, Ravussin P, Rossi A, Kern C, Steiner L. Postoperative cognitive dysfunction. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2012;2(3):98-103.
124. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2003;17(2):259-272.
125. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011;28(9):628-636.
126. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*. 1990;113(12):941-948.
127. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 2: detection, prevention and treatment. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011;28(10):723-732.
128. Rudolph J, Marcantonio E, Culley D, et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*. 2008;63(9):941-947.
129. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(1):30-39.
130. Bekker A, Lee C, de Santi S, et al. Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *The American Journal of Surgery*. 2010;199(6):782-788.
131. Bedford P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *The Lancet*. 1955;266(6884):259-264.

132. Simpson B, Williams M, Scott J, Smith AC. The effects of anaesthesia and elective surgery on old people. *The Lancet*. 1961;278(7208):889-893.
133. BLUNDELL E. A Psychological Study of the Effects of Surgery on Eighty-six Elderly Patients. *British Journal of Social and Clinical Psychology*. 1967;6(4):297-303.
134. Brander P, Kjellberg M, Tammisto T. The effects of anaesthesia and general surgery on geriatric patients. presented at: *Annales chirurgiae et gynaecologiae Fenniae*1970.
135. Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *Jama*. 1970;212(8):1333-1340.
136. Gilman S. Cerebral disorders after open-heart operations. *New England Journal of Medicine*. 1965;272(10):489-498.
137. SHAW PJ, BATES D, CARLIDGE NE, et al. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1987;62(3):259-268.
138. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II243-249.
139. Savageau JA, Stanton B-A, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1982;84(4):585-594.
140. Chung F, Seyone C, Dyck B, et al. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1990;71(3):217-224.
141. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 1998;351(9106):857-861.
142. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D, Choong PF. Preexisting cognitive impairment and mild cognitive impairment in subjects presenting for total hip joint replacement. *Survey of Anesthesiology*. 2012;56(3):119-120.
143. Hogue Jr CW, Hershey T, Dixon D, et al. Pre-existing cognitive impairment in women prior to cardiac surgery and its relation with C-reactive protein concentrations. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(6):1602.
144. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet*. 2006;366(9503):2112-2117.
145. Mackensen GB, Gelb AW. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *European journal of anaesthesiology*. 2004;21(02):85-88.
146. Coburn PDDM, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Der Anaesthesist*. 2010;59(2):177-185.
147. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-*. 2008;108(1):18.
148. Brett M, Baxendale S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(4):339-362.
149. Poser CM, Kassirer MR, Peyser JM. Benign encephalopathy of pregnancy preliminary clinical observations. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1986;73(1):39-43.
150. Silber M, Almkvist O, Larsson B, Uvnäs-Moberg K. Temporary peripartal impairment in memory and attention and its possible relation to oxytocin concentration. *Life Sciences*. 1990;47(1):57-65.
151. Brindle PM, Brown MW, Brown J, Griffith HB, Turner GM. Objective and subjective memory impairment in pregnancy. *Psychological Medicine*. 1991;21(03):647-653.
152. Parsons C, Redman S. Self-reported cognitive change during pregnancy. *The Australian journal of advanced nursing: a quarterly publication of the Royal Australian Nursing Federation*. 1990;9(1):20-29.
153. Eidelman A, Hoffmann N, Kaitz M. Cognitive deficits in women after childbirth. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(5 (Pt 1)):764-767.
154. Buckwalter JG, Stanczyk FZ, McCleary CA, et al. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24(1):69-84.
155. de Groot RH, Vuurman EF, Hornstra G, Jolles J. Differences in cognitive performance during pregnancy and early motherhood. *Psychological medicine*. 2006;36(07):1023-1032.

156. Rasmussen L, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen P, Moller J. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(4):585-589.
157. Deiner S, Silverstein J. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2009;103(suppl 1):i41-i46.
158. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;64(3):715-720.
159. Lelis R, Krieger J, Pereira A, Schmidt A. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2006;47(4):451.
160. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Advances in anesthesia*. 2010;28(1):269.
161. Dik M, Jonker C, Bouter L, Geerlings M, Van Kamp G, Deeg D. APOE-ε4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology*. 2000;54(7):1492-1497.
162. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology*. 2010;112(4):852.
163. Silbert BS, Evered LA, Scott DA, Cowie TF. The Apolipoprotein E ε4 Allele is not Associated With Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86(3):841-847.
164. Boos GL, Soares LF, Oliveira Filho GRd. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2005;55(5):517-524.
165. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273.
166. Hudetz J, Iqbal Z, Gandhi S, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology*. 2007;106(3):423.
167. HUA Y-s, XUAN Y, ZHENG H. Influence of alcohol consumption on early postoperative cognitive function under general anesthesia in patients [J]. *Journal of Xinjiang Medical University*. 2011;1:010.
168. [www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system](http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system).
169. Hartholt K, van der Cammen T, Klimek M. Postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2012;45(5):411-416.
170. Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Medical Clinics of North America*. 2002;86(3):477-499.
171. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(9):895-905.
172. Kadoi Y, Kawachi C, Ide M, et al. Preoperative depression is a risk factor for postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Journal of anesthesia*. 2011;25(1):10-17.
173. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18(2):98-116.
174. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of learning and memory*. 2011;96(4):553-563.
175. Haller CS, Stone WS, Walder B. Small but continuous progress in the research of preoperative and postoperative cognitive dysfunction. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2012;29(7):307-308.
176. Rasmussen L. Perioperative cognitive decline: the extent of the problem. *Acta anaesthesiologica Belgica*. 1998;50(4):199-204.
177. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama*. 2002;287(11):1405-1412.
178. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;33(6):961-970.
179. Jensen BØ, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(5):1016-1021.

180. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;112(5):1179-1185.
181. Canet J, Raeder J, Rasmussen L, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(10):1204-1210.
182. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2005;52(2):137-142.
183. Sanders RD, Maze M. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic? *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2010;27(1):3-5.
184. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(7):492-499.
185. Tzabar Y, Asbury A, Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1996;76(2):194-197.
186. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: a randomized trial. *Jama*. 1995;274(1):44-50.
187. Rasmussen L, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(3):260-266.
188. Silbert B, Evered L, Scott D. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *British journal of anaesthesia*. 2014;aeu163.
189. Mandal S, Basu M, Kirtania J, et al. Impact of general versus epidural anesthesia on early post-operative cognitive dysfunction following hip and knee surgery. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011;4(1):23.
190. Lin D, Feng C, Cao M, Zuo Z. Volatile anesthetics may not induce significant toxicity to human neuron-like cells. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;112(5):1194-1198.
191. Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesthesia and analgesia*. 2012;114(2):410.
192. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):834.
193. Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez F-J, et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *Survey of Anesthesiology*. 2012;56(4):176.
194. Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases  $\beta$ -amyloid protein levels. *Archives of neurology*. 2009;66(5):620-631.
195. Zhao Y, Liang G, Chen Q, et al. Anesthetic-induced neurodegeneration mediated via inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;333(1):14-22.
196. Buée L, Bussiere T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*. 2000;33(1):95-130.
197. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow E-M, Hyman BT. Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 2002;103(1):26-35.
198. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung Y-C, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(13):4913-4917.
199. Kilicaslan A, Belviranli M, Okudan N, Nurullahoglu Atalik E. Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2013;27(6):641-649.
200. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, et al. Neonatal Desflurane Exposure Induces More Robust Neuroapoptosis Than Does Isoflurane and Sevoflurane and Impairs Working Memory. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2012;32(4):223-224.
201. Dinse A, Föhr K, Georgieff M, Beyer C, Bulling A, Weigt H. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(4):479-485.



202. Luo Y, Ma D, leong E, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008;109(5):782.
203. Bronco A, Ingelmo PM, Aprigliano M, et al. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2010;27(10):912-916.
204. Cremer J, Stoppe C, Fahlenkamp AV, et al. Early cognitive function, recovery and well-being after sevoflurane and xenon anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *Med Gas Res*. 2011;1(1):9.
205. Jevtović-Todorović V, Todorović S, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature medicine*. 1998;4(4):460-463.
206. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection. *CNS drugs*. 2010;24(11):893-907.
207. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *British journal of pharmacology*. 2005;146(2):189-197.
208. Slikker W, Zou X, Hotchkiss CE, et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicological Sciences*. 2007.
209. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2009;27(7):727-731.
210. Adachi N. [Brain protection by anesthetics]. Masui. *The Japanese journal of anesthesiology*. 2006;55(5):542-551.
211. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *British journal of anaesthesia*. 2006;97(4):517-524.
212. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(23):15089-15094.
213. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Archives of neurology*. 2004;61(5):668-672.
214. Wang B, Luo T, Chen D, Ansley DM. Propofol reduces apoptosis and up-regulates endothelial nitric oxide synthase protein expression in hydrogen peroxide-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(4):1027-1033.
215. Iijima T, Mishima T, Akagawa K, Iwao Y. Neuroprotective effect of propofol on necrosis and apoptosis following oxygen–glucose deprivation—relationship between mitochondrial membrane potential and mode of death. *Brain research*. 2006;1099(1):25-32.
216. Cai J, Hu Y, Li W, et al. The neuroprotective effect of propofol against brain ischemia mediated by the glutamatergic signaling pathway in rats. *Neurochemical research*. 2011;36(10):1724-1731.
217. Grasshoff C, Gillissen T. Effects of propofol on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(06):467-470.
218. Cattano D, Young C, Straike MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(6):1712-1714.
219. Kahraman S, Zup SL, McCarthy MM, Fiskum G. GABAergic mechanism of propofol toxicity in immature neurons. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2008;20(4):233.
220. Tagawa T, Sakuraba S, Kimura K, Mizoguchi A. Sevoflurane in combination with propofol, not thiopental, induces a more robust neuroapoptosis than sevoflurane alone in the neonatal mouse brain. *Journal of anesthesia*. 2014;28(6):815-820.
221. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane-vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2011;106(6):840-850.
222. Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2005;17(3):134-138.

223. Xu D, Yang W, Zhao G. [Effect of propofol and inhalation anesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a meta-analysis]. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*. 2012;32(11):1623-1627.
224. Royse C, Andrews D, Newman S, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery\*. *Anaesthesia*. 2011;66(6):455-464.
225. Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(4):193-201.
226. Graeber MB. Changing face of microglia. *Science*. 2010;330(6005):783-788.
227. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
228. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(47):20518-20522.
229. Kong F, Chen S, Cheng Y, et al. Minocycline attenuates cognitive impairment induced by isoflurane anesthesia in aged rats. *PLoS One*. 2013;8(4):e61385.
230. Kamer AR, Galoyan SM, Haile M, et al. Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2012;29(7):332-337.
231. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(4):420-426.
232. Takemoto Y. Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. *Journal of anesthesia*. 2005;19(1):40-44.
233. Ye X, Lian Q, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Pan JZ. Differential general anesthetic effects on microglial cytokine expression. *PLoS One*. 2013;8(1):e52887.
234. Schneemilch C, Bank U. [Release of pro-and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures]. *Anaesthesiologie und Reanimation*. 2000;26(1):4-10.
235. Kvarnström A, Sarbinowski R, Bengtson JP, Jacobsson L, Bengtsson A. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scandinavian journal of immunology*. 2012;75(5):510-516.
236. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in neurosciences*. 1999;22(6):273-280.
237. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental neurology*. 2000;163(2):495-529.
238. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging? *Archives of neurology*. 1974;30(2):113-121.
239. Sarter M, Parikh V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(1):48-56.
240. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982;215(4537):1237-1239.
241. Sihver W, Gillberg P-G, Svensson A-L, Nordberg A. Autoradiographic comparison of [ $^3$ H](-) nicotine, [ $^3$ H] cytosine and [ $^3$ H] epibatidine binding in relation to vesicular acetylcholine transport sites in the temporal cortex in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1999;94(3):685-696.
242. Sunderland T, Tariot PN, Weingartner H, et al. Pharmacologic modelling of Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1986;10(3):599-610.
243. Newhouse PA, Potter A, Corwin J, Lenox R. Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior. *Neuropsychopharmacology*. 1994;10(2):93-107.
244. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Medical hypotheses*. 2005;65(5):972-982.
245. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(3):740-747.

246. Li M, Bertout JA, Ratcliffe SJ, Eckenhoff MF, Simon MC, Floyd TF. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. *Anesthesiology*. 2010;113(4):845.
247. Van Harten A, Scheeren T, Absalom A. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3):280-293.
248. Bruggemans E. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Netherlands Heart Journal*. 2013;21(2):70-73.
249. Benvenuti SM, Zanatta P, Longo C, Mazzarolo AP, Palomba D. Preoperative cerebral hypoperfusion in the left, not in the right, hemisphere is associated with cognitive decline after cardiac surgery. *Psychosomatic medicine*. 2012;74(1):73-80.
250. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):548-555.
251. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):12-17.
252. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-125.
253. Reijmer YD, Berg E, Dekker JM, et al. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1426-1433.
254. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2013;25(1):33-42.
255. Radtke F, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke K, Spies C. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(suppl 1):i98-i105.
256. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp#.VrTqJJ-afg](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VrTqJJ-afg).
257. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H, Kazis A. Mini mental state examination (MMSE): a validation study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2000;15(6):342-345.
258. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Smyrniotis V, Galanos A, Vlahos L. Beck Depression Inventory: exploring its psychometric properties in a palliative care population of advanced cancer patients. *European Journal of Cancer Care*. 2007;16(3):244-250.
259. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56.
260. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-383.
261. Theotoka I, Kapaki E, Vagenas V, Ilias I, Paraskevas GP, Liappas I. PRELIMINARY REPORT OF A VALIDATION STUDY OF INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN A GREEK SAMPLE 1. Perceptual and motor skills. 2007;104(3):958-960.
262. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(6):739-752.
263. Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou N, et al. A normative study of the Trail Making Test A and B in Greek adults. *The Clinical Neuropsychologist*. 2008;22(5):842-850.
264. Zalonis I, Christidi F, Bonakis A, et al. The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24(1):81-88.
265. Ruff R, Light R, Parker S, Levin H. Benton controlled oral word association test: Reliability and updated norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1996;11(4):329-338.
266. Weintraub S, Peavy G, O'Connor M, et al. Three words three shapes: a clinical test of memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2000;22(2):267-278.

267. Zalonis I, Christidi F, Kolovou D, Pantas G, Sgouropoulos P, Vassilopoulos D. Assessing Episodic Memory: Normative data and discriminant properties for a Greek version of Babcock Story Recall Test. presented at: Third Dual Congress on Psychiatry and Neurosciences, Athens, Greece 2008.
268. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(11):1235-1240.
269. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
270. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(5):823-830.
271. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-198.
272. Tsantali E, Economidis D, Rigopoulou S, Porpodas C. Comparison of cognitive performance in mild cognitive impairment and dementia patients with that in normal children and adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2012;12(2):336-344.
273. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571.
274. Dozois DJ, Dobson KS, Ahnberg JL. A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological assessment*. 1998;10(2):83.
275. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*. 1996;67(3):588-597.
276. McCormack HM, David JdL, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological medicine*. 1988;18(04):1007-1019.
277. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *The Journal of Pain*. 2003;4(7):407-414.
278. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S240-S252.
279. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American journal of epidemiology*. 2011;173(6):676-682.
280. Lawton M, BRODY EM. ASSESSMENT OF OLDER PEOPLE: SELF-MAINTAINING AND INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING. *Nursing Research*. 1970;19(3):278.
281. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN The American Journal of Nursing*. 2008;108(4):52-62.
282. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983;31(12):721-727.
283. Rey A. *L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]*. Paris: Presses Universitaires de France. 1964.
284. Vakil E, Blachstein H. Rey auditory-verbal learning test: Structure analysis. *Journal of clinical psychology*. 1993;49(6):883-890.
285. Schmidt M. *Rey auditory verbal learning test: a handbook*: Western Psychological Services Los Angeles; 1996.
286. Delaney RC, Prevey ML, Cramer J, Mattson RH. Test-retest comparability and control subject data for the rey-auditory verbal learning test and rey-osterrieth/taylor complex figures. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1992;7(6):523-528.
287. Reitan R, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, Ariz. Neuropsychology Press. 1985.
288. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*. 2004;19(2):203-214.
289. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J. Demographically adjusted norms for Catalan older adults on the Stroop Color and Word Test. *Archives of clinical neuropsychology*. 2013:act003.

290. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935;18(6):643.
291. Jensen AR, Rohwer WD. The Stroop color-word test: A review. *Acta psychologica*. 1966;25:36-93.
292. Houx PJ, Jolles J, Vreeling FW. Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental aging research*. 1993;19(3):209-224.
293. Ludwig C, Borella E, Tettamanti M, De Ribaupierre A. Adult age differences in the Color Stroop Test: A comparison between an Item-by-item and a Blocked version. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;51(2):135-142.
294. Hasher L, Quig MB, May CP. Inhibitory control over no-longer-relevant information: Adult age differences. *Memory & Cognition*. 1997;25(3):286-295.
295. Benton A, Hamsher Kd, Sivan A. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates: Inc; 1989.
296. Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Silveri M. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in non-aphasic brain-damaged patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1981;3(1):53-63.
297. Patterson J. Controlled Oral Word Association Test. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*: Springer; 2011.
298. Benton A, Hamsher Kd. de, S., & Sivan, AB (1994). *Multilingual Aphasia Examination (3rd ed)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
299. Weintraub S. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. *Principles of behavioral neurology*. 1985:71-123.
300. Weintraub S, Rogalski E, Shaw E, et al. Verbal and nonverbal memory in primary progressive aphasia: the Three Words-Three Shapes Test. *Behavioural neurology*. 2013;26(1-2):67-76.
301. Babcock H. An experiment in the measurement of mental deterioration. *Archives of Psychology*. 1930.
302. Babcock H, Levy L. Test and manual of directions; the revised examination for the measurement of efficiency of mental functioning. 1940.
303. Critchley M. *The parietal lobes*. 1953.
304. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 1986;1(2):135-140.
305. Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International journal of geriatric psychiatry*. 1993;8(6):487-496.
306. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(8):725-729.
307. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997;12(6):619-627.
308. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
309. Micha G, Arnaoutoglou E, Zalonis I, Papathanakos G, Chondreli S, Papadopoulos G. Preliminary data of different effects of propofol and sevoflurane anaesthesia on short term postoperative cognitive function-the role of crossword puzzles solving: 7AP1-9. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2011;28:98.



# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ





## 1) ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

**Έντυπο 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Όνοματεπώνυμο:.....

 Δεξιόχειρας: Αριστερόχειρας:

Ημερομηνία .....

Φύλο: Άνδρας    Γυναίκα

BMI:

Ηλικία: .....

Οικογενειακή Κατάσταση:  Έγγαμος/η  
 Άγαμος/η  
 Διαζευγμένος/η  
 Χήρος/α

Τέκνα:  Ναι  Όχι .....Αριθμός:Σταυρόλεξα/Sudoku:  Ναι  Όχι

Έτη σπουδών:

Επάγγελμα/Επαγγελματική κατάσταση:

Είδος χειρουργείου:..... Ημερομηνία:.....

ΝΥΗΑ:

ASA:

Αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων:

Φαρμακευτική αγωγή:

Συνυπάρχουσες νόσοι:

**Έντυπο 2. 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 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 εγρήγορσης, 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

**Έντυπο 3. MINI MENTAL STATE EXAMINATION**

Τι ημέρα είναι σήμερα;

Πόσο του μηνός είναι σήμερα;

Τι μήνα έχουμε;

Τι έτος έχουμε;

Τι εποχή έχουμε;

Σε ποιο πάτωμα του κτιρίου βρισκόμαστε;

Πως ονομάζεται το μέρος που βρισκόμαστε;

Σε ποια πόλη βρισκόμαστε;

Σε ποιο νομό βρισκόμαστε;

Σε ποια χώρα βρισκόμαστε;

Θέλω να επαναλάβετε τις λέξεις (Επανάληψη τριών λέξεων): μήλο, τραπέζι, δραχμή

Τώρα θέλω να αφαιρείτε συνεχώς 7 από το 100 (Πέντε συνεχόμενες αφαιρέσεις του 7 με έναρξη από το 100) (93, 86, 79, 72, 65) ή πείτε μου ανάποδα τα γράμματα της (αντιστροφή της λέξης) λέξεως: ΑΣΤΡΟ

Πείτε μου τις λέξεις που σας είχα πει προηγουμένως (Επανάληψη των τριών παραπάνω λέξεων)

Πως ονομάζεται αυτό (δείχνουμε) Εξεύρεση του ονόματος των αντικειμένων: μολύβι, ρολόι

Θέλω να επαναλάβετε ότι σας πω (Επανάληψη της φράσης) «χωρίς ναι μεν αλλά»

Ακούστε προσεκτικά τι θα σας πω και όταν τελειώσω θέλω να κάνετε ότι σας ζητήσω (Εκτέλεση διαδοχικών εντολών:

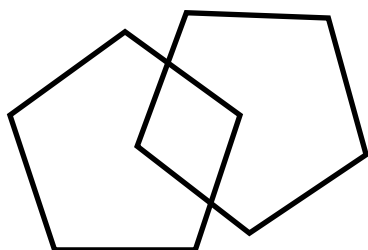
«Πάρε το χαρτί με το αριστερό σου χέρι, δίπλωσέ το στη μέση και άφησέ το στο πάτωμα»

**Διάβασε τις παρακάτω προτάσεις και υπάκουσε στις εντολές:**

**ΚΛΕΙΣΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΟΥ**

**ΓΡΑΨΕ ΑΥΘΟΡΜΗΤΑ ΜΙΑ ΣΚΕΨΗ ΣΟΥ**

**ΑΝΤΙΓΡΑΨΕ ΤΟ ΣΧΕΔΙΟ ΣΤΟ ΠΛΑΙ**



**Έντυπο 4. BECK DEPRESSION INVENTORY**

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 δεν θα ξεπεράσω τις δυσκολίες μου
3	Μου φαίνεται ότι το μάλλον 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 αξία 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
1 <sup>α</sup>	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
3 <sup>α</sup>	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 μου 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 <sup>α</sup>	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 καμία 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 πάνω 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 καταβάλλω ιδιαίτερη προσπάθεια για να αρχίσω κάποια δουλειά
1β	Δεν τα καταφέρνω στη δουλειά όπως πρώτα
2	Χρειάζεται να πιάσω 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	Δεν 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 σκεφτώ τίποτα άλλο
3	Είμαι εντελώς απορροφημένος με το τι αισθάνομαι
0	Δεν έχω προσέξει τελευταία καμία 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

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



**Έντυπο 5. ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΝΟΥ**

**Έντυπο 6. CHARLSON COMORBIDITY SCORE**

Ηλικία:

- ΑΕΕ
- Χρόνια πνευμονική νόσος
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Νόσος του συνδετικού ιστού
- Άνοια
- Ημιπληγία
- Λευχαιμία
- Κακόηθες λέμφωμα
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Περιφερική αγγειακή νόσος
- Πεπτικό έλκος
- AIDS
- Σακχαρώδης διαβήτης (Χωρίς βλάβη οργάνων/με βλάβη οργάνων)
- Ηπατική νόσος (ήπια/μέτριου βαθμού/σοβαρή)
- Νεφρική νόσος (ήπια/μέτριου βαθμού/σοβαρή)
- Κακοήθης συμπαγής όγκος (μη μεταστατικός/μεταστατικός)

Βαθμολογία:

- 1 βαθμός για κάθε νόσημα (ΑΕΕ, Χρόνια πνευμονική νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νόσο του συνδετικού ιστού, άνοια , έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσο, πεπτικό έλκος, ήπια ηπατική νόσο, διαβήτη)
- 1 βαθμός για κάθε δεκαετία άνω των 40 (πχ ένας 65χρονος θα έπαιρνε 3 βαθμούς)
- 2 βαθμοί για ημιπληγία, μετρίου προς σοβαρού βαθμού νεφρική νόσο, διαβήτη με βλάβη οργάνων, καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου της λευχαιμίας ή του λεμφώματος)
- 3 βαθμοί για μέτριου προς σοβαρού βαθμού ηπατική νόσο
- 6 βαθμοί για μεταστατικό όγκο ή AIDS

**Έντυπο 7. INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE**

<b>Τηλέφωνο</b>	
• Ανεξάρτητος/η	1
• Καλεί λίγους καλά γνωστούς αριθμούς	1
• Απαντά στο τηλέφωνο αλλά δεν καλεί	1
• Δεν το χρησιμοποιεί καθόλου	0
<b>Ψώνια</b>	
• Ανεξάρτητος/η	1
• Μόνος/η για μικρές αγορές	0
• Πρέπει να συνοδεύεται	0
• Αδυνατεί τελείως μόνος του/μονη της	0
<b>Προετοιμασία φαγητού</b>	
• Ανεξάρτητος/η	1
• Ετοιμάζει τα γεύματα αν έχει τα υλικά	0
• Ζεσταίνει, σερβίρει φαγητά	0
• Αδυνατεί τελείως μόνος του/μόνη της	0
<b>Εργασίες στο σπίτι</b>	
• Ανεξάρτητος/η	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
<b>Πλύσιμο ρούχων</b>	
• Ανεξάρτητος/η	1
• Ελαφρές εργασίες (κάλτσες κλπ)	1
• Αδυνατεί τελείως μόνος του/μόνη της	0
<b>Μετακίνηση</b>	
• Ανεξάρτητος/η (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

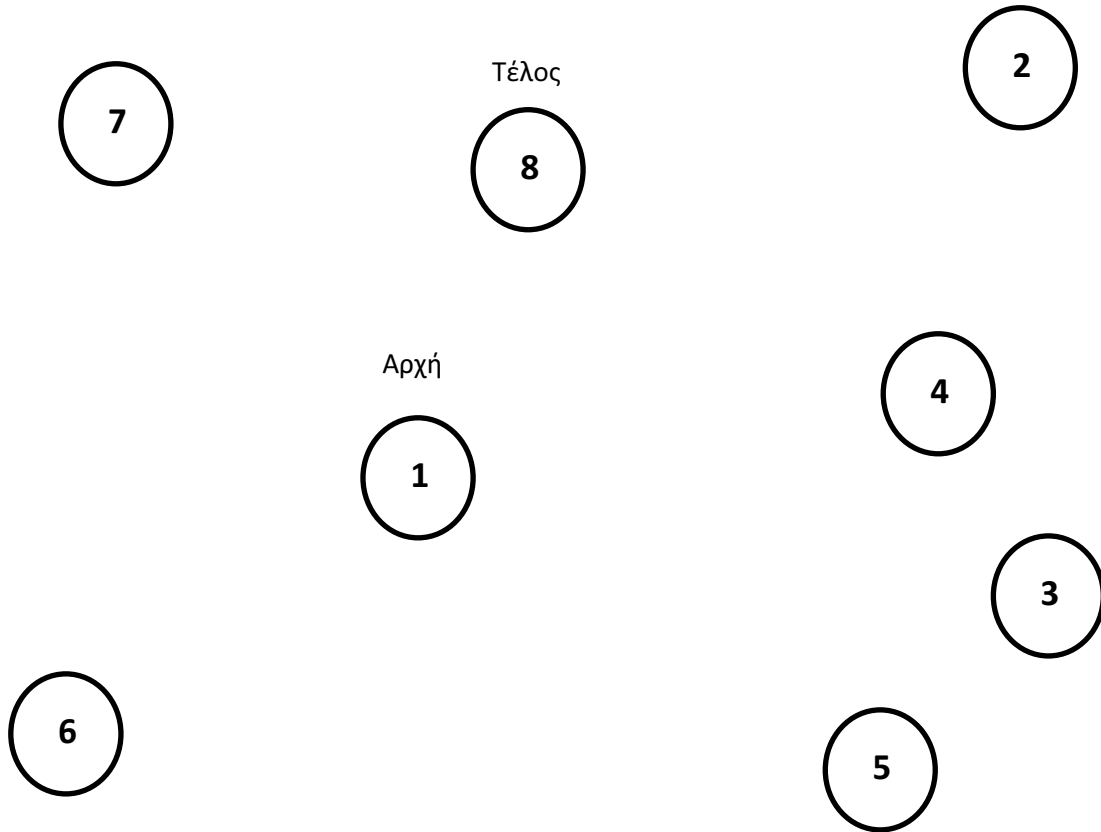
<b>Φάρμακα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανεξάρτητος/η (σωστή δόση, σωστός χρόνος)</li> <li>• Μόνος/η όταν ετοιμάζονται από άλλον</li> <li>• Αδυνατεί τελείως μόνος του/μόνη της</li> </ul>	 1 0 0
<b>Διαχείριση οικονομικών</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανεξάρτητος/η</li> <li>• Τα καταφέρνει στα καθημερινά έξοδα, χρειάζεται βοήθεια στην τράπεζα, στις μεγάλες αγορές</li> <li>• Αδυνατεί τελείως μόνος του/μόνη της</li> </ul>	 1 1 0

**Έντυπο 8. REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST**

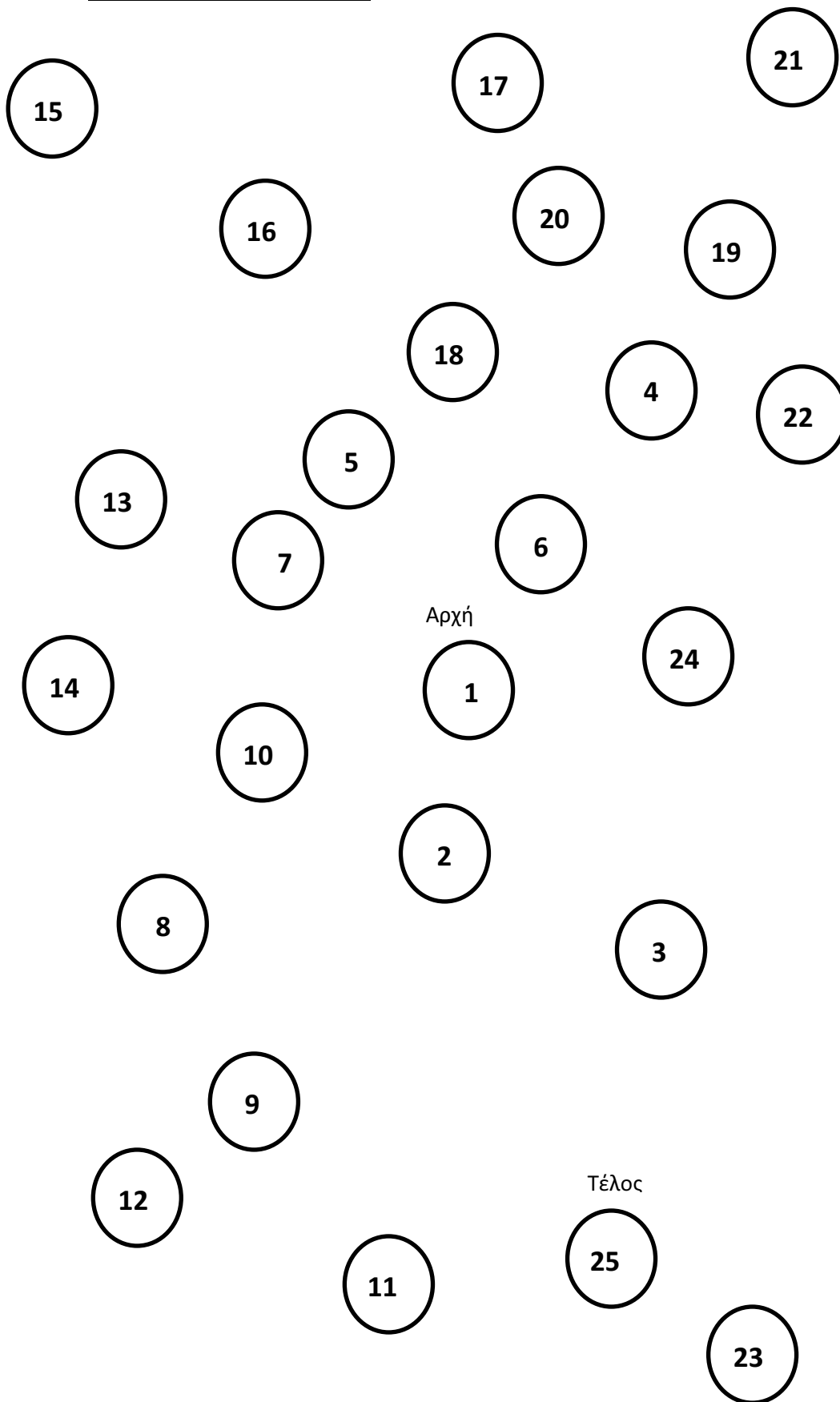
Λίστα Α					Λίστα Β		Λίστα Α			
	A1	A2	A3	A4	A5		B1		A6	A7
Τύμπανο						Φλογέρα		Τύμπανο		
Κουρτίνα						Κουβέρτα		Κουρτίνα		
Ζώνη						Γραβάτα		Ζώνη		
Καφενείο						Εστιατόριο		Καφενείο		
Σχολείο						Νοσοκομείο		Σχολείο		
Πατέρας						Μητέρα		Πατέρας		
Ήλιος						Φεγγάρι		Ήλιος		
Κήπος						Εξοχή		Κήπος		
Καπέλο						Γενειάδα		Καπέλο		
Μουστάκι						Γεωργός		Μουστάκι		
Χωρικός						Κόκορας		Χωρικός		
Γαλοπούλα						Σχήμα		Γαλοπούλα		
Χρώμα						Αυτοκίνητο		Χρώμα		
Σπίτι						Κτήριο		Σπίτι		
Ποτάμι						Λίμνη		Ποτάμι		
Σύνολο						Σύνολο		Σύνολο		

**Έντυπο 9. 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, αντίληψης)

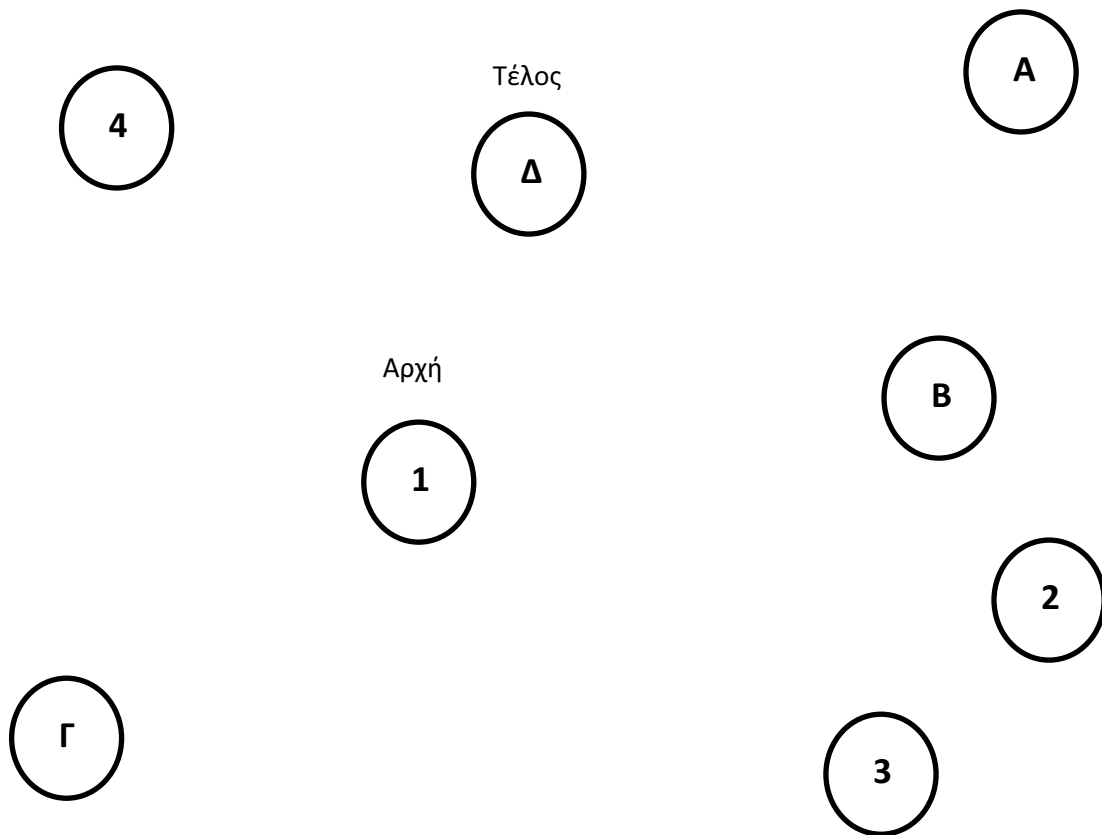


**Έντυπο 9. TRAIL MAKING-PART A**



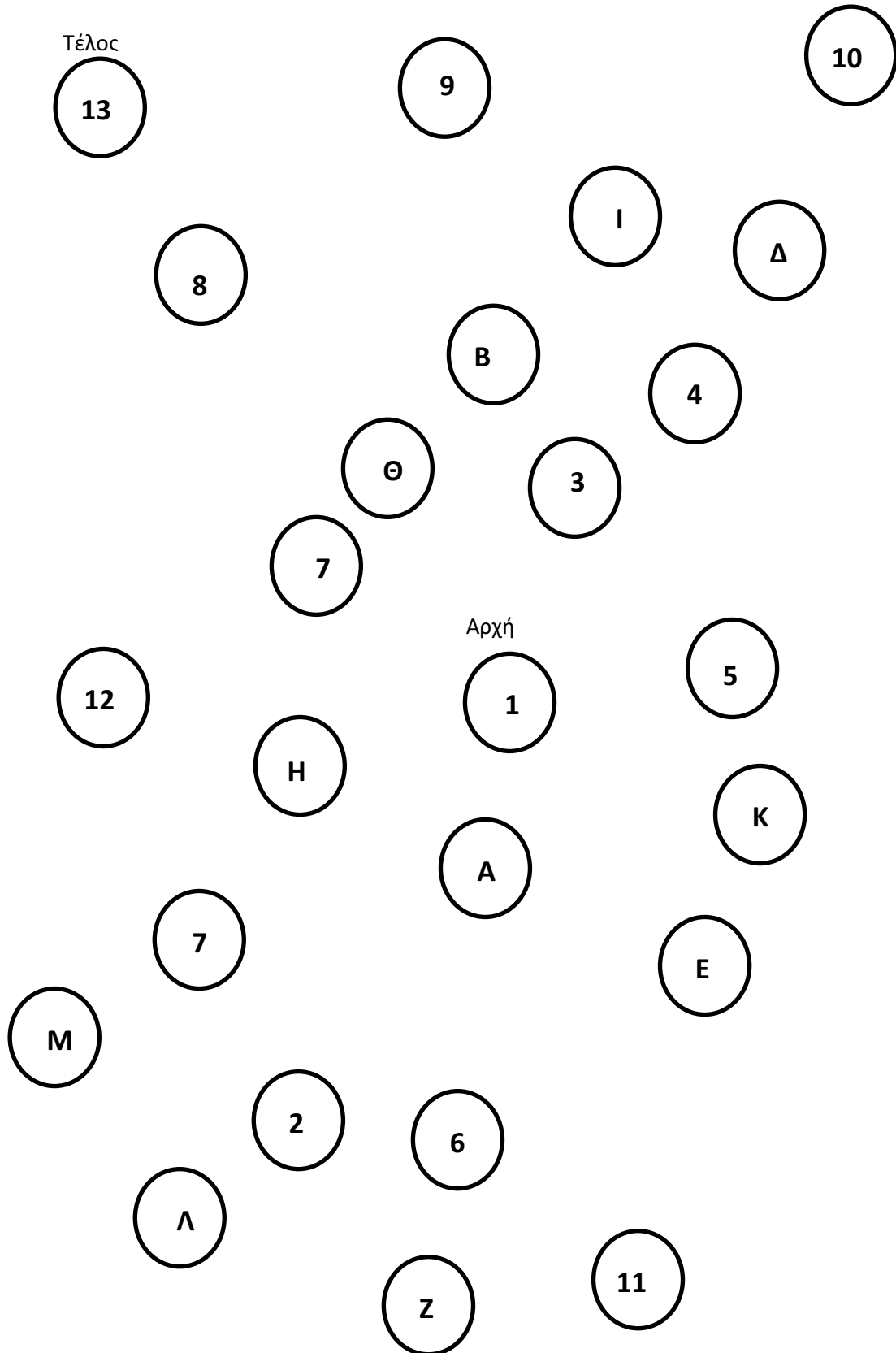
**Έντυπο 10. TRAIL MAKING-PART B**

Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτευσης/Ανίχνευσης. Ο ασθενής καλείται να ενώσει με γραμμή τους διαδοχικούς αριθμούς-γράμματα. Χρονομετρείται η προσπάθειά του (δοκιμασία προσοχής, συγκέντρωσης, αντίληψης)





Έντυπο 10. TRAIL MAKING-PART B



**Έντυπο 11. STROOP COLOR AND WORD TEST**

Δοκιμασία σύνθετης προσοχής. Ζητείται από τον ασθενή να διαβάσει όσο πιο γρήγορα μπορεί τις στήλες. Χρονομετρείται η προσπάθειά του.

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

**Έντυπο 11. 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	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

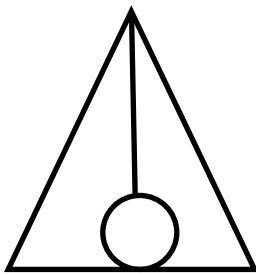
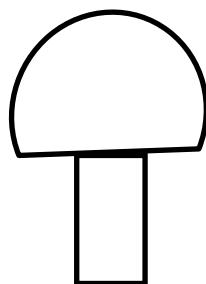
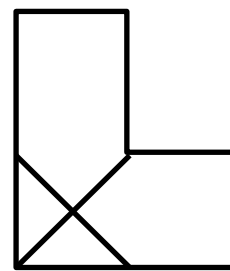
**Έντυπο 12. CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST**

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	Μ	Δ
Σύνολο:	Σύνολο:	Σύνολο:

**Έντυπο 13. THREE WORDS-THREE SHAPES**

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

**ΤΟΛΜΗ****ΟΡΕΞΗ****ΣΤΑΘΜΟΣ**

**Έντυπο 14. BABCOCK STORY RECALL TEST**

Δοκιμασία μνήμης. Στον ασθενή διαβάζεται μια ιστορία. Αμέσως μετά το τέλος της εκφώνησης καταγράφονται οι πληροφορίες που αναφέρει ο εξεταζόμενος. Η ιστορία χωρίζεται σε 21 μνημονικά ίχνη και βαθμολογείται με 1 βαθμό κάθε σωστή μνημονική ενότητα. Ως μπόνους προστίθενται στη βαθμολογία της άμεσης αναπαραγωγής 4 βαθμοί. Διαβάζεται ξανά η ιστορία προειδοποιώντας τον εξεταζόμενο ότι θα του ζητηθεί να αφηγηθεί την ιστορία μετά από κάποιο χρονικό διάστημα(20 λεπτά).

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.

**Έντυπο 15. CLOCK DRAWING TEST**

Ζητείται από τον ασθενή να σχεδιάσει ένα ρολόι με τους αριθμούς από το 1 μέχρι το 12 και να σχεδιάσει τους δείκτες ώστε η ώρα να δείχνει 11:10

Βαθμολογία	Σχεδιασμένος κλειστός κύκλος	1 βαθμός
	Σχεδιασμένοι αριθμοί από το 1-12	1 βαθμός
	Σωστά τοποθετημένοι αριθμοί	1 βαθμός
	Σωστά σχεδιασμένοι δείκτες	1 βαθμός

**Έντυπο 16. ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ****Εισαγωγή:**

Υπάρχουν αναφορές στην παγκόσμια βιβλιογραφία ότι μετά από μια χειρουργική επέμβαση έχει παρατηρηθεί να αλλάζουν κάποιες λειτουργίες όπως είναι η ικανότητα για συγκέντρωση και η μνήμη, σε κάποιους ηλικιωμένους ασθενείς, χωρίς να έχουν εντοπιστεί τα αίτια που οδηγούν σε αυτό.

**Σκοπός της μελέτης:**

Με σκοπό την κατανόηση αυτών των φαινομένων διεξάγεται αυτή η μελέτη στην οποία σας καλούμε να συμμετάσχετε. Η απόφασή σας να συμμετάσχετε είναι **απόλυτα εθελοντική** και δεν θα επηρεάσει σε κανένα βαθμό την παρεχόμενη ιατρική φροντίδα. Όλες οι σχετικές πληροφορίες του ιατρικού σας φακέλου θα είναι απόρρητες και θα διαχειρίζονται εμπιστευτικά.

Για την πραγματοποίηση της μελέτης θα σας ζητηθεί να απαντήσετε σε ερωτήσεις που θα σας υποβληθούν από τον/την ιατρό σας, πριν την χειρουργική επέμβαση σας, 48 ώρες μετά και 9 μήνες μετά από την ημερομηνία της επέμβασής σας. Πριν και μετά το χειρουργείο θα γίνει και μια λήψη αίματος για να μετρηθούν παράγοντες που σχετίζονται με τις αλλαγές της συγκέντρωσης και της μνήμης. Εκτός από τα παραπάνω δεν δεσμεύεστε με κανέναν άλλο τρόπο και μπορείτε να αποχωρήσετε οποιαδήποτε στιγμή δίχως καμία συνέπεια στην περαιτέρω αντιμετώπιση και φροντίδα από τον θεράποντα ιατρό σας.



**Έντυπο 17. ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ****Γραπτή Δήλωση Συγκατάθεσης μετά από Ενημέρωση**

Έχω ενημερωθεί πλήρως σε ότι αφορά στην συγκεκριμένη μελέτη από την ιατρό μου κα Μίχα Γεωργία. Έχω μελετήσει και κατανοήσει πλήρως το έντυπο ενημέρωσης ασθενούς που μου δόθηκε και είχα την ευκαιρία να υποβάλω ερωτήσεις σχετικές με την μελέτη στην ιατρό μου.

Γνωρίζω ότι η συμμετοχή μου στην μελέτη είναι εθελοντική και έχω το δικαίωμα να αποχωρήσω οποιαδήποτε στιγμή δίχως καμία συνέπεια στην περαιτέρω αντιμετώπιση και φροντίδα από τον θεράποντα ιατρό μου.

Δίνω την συγκατάθεσή μου για την πρόσβαση στο ιατρικό μου αρχείο από υπεύθυνους φορείς με την προϋπόθεση να τηρηθεί η εμπιστευτικότητα των στοιχείων.

**Γραπτή συγκατάθεση (να συμπληρωθεί μόνο από τον ασθενή )**

Όνοματεπώνυμο:.....

Υπογραφή:.....

Ημερομηνία:.....

**Ιατρός Ερευνητής**

Βεβαιώνω ότι παρέixa πλήρη ενημέρωση σχετικά με την εν λόγω μελέτη στον προαναφερόμενο ασθενή.

Όνοματεπώνυμο ερευνητή:.....

Υπογραφή:.....

Ημερομηνία:.....

