



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΣΤΗ
ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ
ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ
ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

ΜΑΡΙΑ Π. ΝΤΑΛΟΥΚΑ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΣΤΗ
ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ
ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ
ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

ΜΑΡΙΑ Π. ΝΤΑΛΟΥΚΑ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Νταλούκα Μαρίας: 6-2-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 764^α/17-6-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τζίμας Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αρναούτογλου Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 31-5-2016

«Η Επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II στη βραχυχρόνια και μακροχρόνια μετεγχειρητική γνωστική λειτουργία ασθενών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 910^α/21-1-2020

Αρναούτογλου Ελένη	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ναυρόζογλου Ιορδάνης	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαλή Χριστίνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαλτογιάννης Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζίμας Πέτρος	Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πάκος Αιμίλιος	Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής-Βιολογικής Μηχανικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-2-2020

Ιωάννινα 26-2-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



***Στους Ασθενείς μου
για την υπομονή, την ανοχή και την προσφορά τους***

Στους Γονείς μου

Παναγιώτη και Σταμάτα για την αυτοθυσία τους

Στην Αδελφή μου

Κωνσταντίνα που με δίδαξε την αγάπη για την Επιστήμη

Στους Προγόνους μου

Κωνσταντίνο, Περιστέρα, Μαριγώ, Παντελή για τον αγώνα τους

Πρόλογος

Η αναζήτηση της πιθανής επίδρασης της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στη γνωσιακή λειτουργία του εγκεφάλου ξεκίνησε στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, όταν ο Bedford υποστήριξε ότι: ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία θα εμφανίσουν έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά. Το 2012 η συγγραφέας Barbara Cartland, στη συνέντευξή της στην εφημερίδα "The Guardian", δήλωσε: μην υποβληθείτε σε επέμβαση με γενική αναισθησία πριν τα 50 σας έτη γιατί θα εξαφανιστεί το ένα τέταρτο του εγκεφάλου σας.

Η μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας αποτελεί έναν ευρύ όρο, ο οποίος περιλαμβάνει οποιαδήποτε μορφή γνωσιακής έκπτωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή/και αναισθησία. Το μετεγχειρητικό παραλήρημα και η μετεγχειρητική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας αποτελούν τους πιο γνωστούς τύπους μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας. Αν και τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωρισθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή τους, η ακριβής αιτιολογία τους παραμένει άγνωστη. Η μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας δεν κατατάσσεται στις άμεσα απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, ωστόσο διπλασιάζει την πενταετή θνητότητα, επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II προκαλεί μακρο- και μικρο-αγγειακές επιπλοκές οι οποίες οδηγούν σε παροδικές ή/και μόνιμες γνωσιακές διαταραχές. Θεωρείται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας και κακής νευρολογικής έκβασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή/και αναισθησία. Οι περισσότερες μελέτες, όμως, έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με μέγιστη περίοδο μετεγχειρητικής παρακολούθησης τους 6 μήνες.

Το γεγονός λοιπόν ότι η διεθνής βιβλιογραφία και τα ερευνητικά πρωτόκολλα δεν έχουν αποφανθεί για την πιθανή αιτιολογική σχέση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με τη βραχυχρόνια και μακροχρόνια μετεγχειρητική μεταβολή των γνωσιακών λειτουργιών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποτέλεσε το κίνητρο για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να τονίσω ότι η συγκεκριμένη διατριβή είναι αποτέλεσμα ομαδικής προσπάθειας και εργασίας και ότι χωρίς τη βοήθεια όλων των ανθρώπων που δούλεψαν σκληρά και αγόγγυστα για αυτήν δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωσή της. Οφείλω λοιπόν να ευχαριστήσω εγκάρδια τους ασθενείς μου που σε μία δύσκολη, γεμάτη αμφιβολία και πόνο, στιγμή της ζωής τους με εμπιστεύθηκαν, με ανέχθηκαν και εργάστηκαν δίπλα μου σχεδόν έναν χρόνο από τη ζωή τους, για να προσθέσουμε όλοι μαζί κάτι ελάχιστο στη πρόοδο της επιστήμης. Επίσης ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους, ιατρούς/νοσηλευτές/τεχνικούς, που έλαβαν μέρος στην περι-επεμβατική φροντίδα των ασθενών. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον συνάδελφο κο Σπύρο Βρακά, ο οποίος αφιλοκερδώς αφιέρωσε πολύ προσωπικό χρόνο για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Αποτελεί γεγονός ότι η επιστημονική του επάρκεια στη στατιστική ανάλυση συνέβαλε αποτελεσματικά στην ολοκλήρωση της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τον βαθύ σεβασμό μου και την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής για την ανοχή τους, την πολύτιμη βοήθειά τους αλλά και για την εμπιστοσύνη που έδειξαν στο πρόσωπό μου όταν, παρά το νεαρό της ηλικίας μου, μου ανέθεσαν την παρούσα διατριβή. Ευχαριστώ τον Καθηγητή Αναισθησιολογίας και Διευθυντή της κλινικής Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ Παπαδόπουλο Γεώργιο, την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας και Διευθύντρια της Κλινικής Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κα Αρναούτογλου Ελένη και, τέλος, τον επιβλέποντά μου Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας κ Τζίμα Πέτρο για την επιστημονική καθοδήγηση και την ηθική συμπαράσταση σε κάθε μου βήμα σε αυτό το μικρό επιστημονικό μου εγχείρημα, καθώς και όλα τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την υποστήριξη της διδακτορικής διατριβής μου.

Τέλος, λίγο πριν την γραμμή του τερματισμού αυτού του μαραθωνίου δρόμου, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την Οικογένειά μου, τους ακριβούς και πολύτιμους Γονείς μου Παναγιώτη και Σταμάτα και την μονάκριβη και υπέροχη Αδελφή μου Κωνσταντίνα.

Συντομογραφίες

POD	Postoperative Delirium
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
DSM-5®	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
ICD-10	10th revision of International Classification of Diseases and Related Health Problems
CPB	Cardiopummonary by-pass
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔΙΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
IQCODE-16	16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline
GDS-15	Geriatric Depression Scale
I.A.D.L.	Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale
CAM	Confusion Assessment Method
VAS	Visual Analogue Scale
SIRS	Systematic Inflammatory Response Syndrome
BBB	Blood-Brain Barrier

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	15
Συνοπτομογραφίες	17
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Εισαγωγή	25
2. Ιστορική αναδρομή	27
2.1 Γνωσιακή Λειτουργία	27
2.2 Μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας	28
3. Ορισμοί	31
3.1 POD	31
3.2 Ορισμός POD με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισης	35
3.3 POCD	35
3.4 Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)	37
3.5 Άνοια (Dementia)	37
4. Βαθμός σοβαρότητας των κλινικών εκδηλώσεων των μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας	39
5. Εξέλιξη των POD/POCD	45
5.1 POD και άνοια	45
5.2 POCD και άνοια	45
5.3 Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)	46
6. Παράγοντες κινδύνου	49
6.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή	49

6.2 Διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου	49
6.3 Η γενική αναισθησία ως παράγοντας κινδύνου	50
7. POD/POCD και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	53
7.1 Ο ρόλος της CPB	53
7.2 Ο ρόλος της SIRS	53
7.3 Το διεγχειρητικό περιβάλλον	54
8. POD/POCD και μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	55
8.1 POD	55
8.2 POCD	55
9. POD/POCD. Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της αναισθησίας	57
9.1 Θειοπεντάλη	57
9.2 Προποφόλη	57
9.3 Πτητικά αναισθητικά	58
9.4 Λοιποί φαρμακευτικοί παράγοντες και παρεμβάσεις	58
10. POD/POCD και ποιότητα ζωής	61
11. POD/POCD και κόστος	63
12. Μελέτες σχετικά με τη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία	65
13. ΣΔ II και γνωσιακή λειτουργία	69
13.1 Εισαγωγή	69
13.2 Εκδηλώσεις της γνωσιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ	69
13.3 Παράγοντες κινδύνου	71
13.4 Επίδραση της γνωσιακής δυσλειτουργίας στον ΣΔ	71
14. ΣΔ και μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία	73

15. Υπο-αναλύσεις μελετών σχετικά με την πιθανή επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία	75
16. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής	79
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
17. Υλικό και Μέθοδος	83
17.1 Σχεδιασμός	83
17.2 Περιβάλλον - συνθήκες	83
17.3 Εμπιστευτικότητα - Δεοντολογία	83
17.4 Συμμετέχοντες - Κριτήρια εισαγωγής	84
17.4.1 Ομάδα ΣΔ ΙΙ	84
17.4.2 Ομάδα ελέγχου	84
17.5 Συμμετέχοντες - Κριτήρια αποκλεισμού	85
17.6 Εκβάσεις	85
17.7 Εργαλεία αξιολόγησης POD/POCD	86
17.8 Αναισθησία και περι-επεμβατικές συνθήκες	87
18. Στατιστική ανάλυση	89
18.1 Υπολογισμός δείγματος	89
18.2 Ανάλυση δεδομένων	89
18.3 Συστηματικό σφάλμα	89
19. Αποτελέσματα	92
20. Υπο-ανάλυση ασθενών με ΣΔ	101
21. Logistic multivariate analysis	105
22. Υπο-ανάλυση με βάση το είδος της χειρουργικής επέμβασης	113
22.1 Επεμβάσεις γενικής χειρουργικής	113

22.2 Ουρολογικές επεμβάσεις	120
22.3 Γυναικολογικές επεμβάσεις	127
22.4 Ορθοπεδικές επεμβάσεις	134
23. Συζήτηση	141
24. Συμπεράσματα	145
Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα	147
Abstract	149
Βιβλιογραφία	151
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	
Έντυπο 1. Αναφορά έκθεσης STROBE (STROBE Statement)	171
Έντυπο 2. Έντυπο ενημέρωσης ασθενών	177
Έντυπο 3. Δήλωση συγκατάθεσης ασθενούς	179
Έντυπο 4. 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline (IQCODE-16)	181
Έντυπο 5. Φύλλο εργασίας Συντομευμένης Μεθόδου Εκτίμησης Παραληρήματος	185

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Ο όρος μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας είναι ευρύς και περιλαμβάνει τις διάφορες μορφές της γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή/και αναισθησία.⁽¹⁻⁵⁾ Οι μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην σκέψη και την αντίληψη και κατηγοριοποιούνται με βάση τη χρονική περίοδο έναρξης και το βαθμό σοβαρότητας.⁽⁴⁻⁷⁾ Το POD και η POCD αποτελούν τις πιο συχνές μορφές της μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας και είναι δυνατόν να επηρεάσουν σε ικανό βαθμό, βραχυπρόθεσμα ή και μακροπρόθεσμα, την ποιότητας ζωής των ασθενών.^(2-5, 7, 8)

Η μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας αυξάνει σημαντικά την πενταετή θνητότητα και νοσηρότητα, επηρεάζει την ποιότητα ζωής και μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης.^(5, 9-11) Αν και οι μετεγχειρητικές νευρογνωσιακές διαταραχές δεν κατατάσσονται στις άμεσα απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, ποσοστό έως 70% των ασθενών που παρουσιάζουν POD/POCD πεθαίνουν σε διάστημα 5 ετών, σε σύγκριση με το 35% των ατόμων με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία.⁽¹²⁾ Υπολογίζεται ότι ποσοστό 10% των ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή/και αναισθησία θα αναπτύξουν POD/POCD.^(3, 5) Σε ορισμένες μελέτες η επίπτωση ξεπερνά το 65% και φθάνει έως το 80%, ωστόσο η ακριβής αιτιολογία, αυτών των συχνών και με σημαντικό αντίκτυπο επιπλοκών, παραμένει αδιευκρίνιστη.^(2, 3, 5, 6)

2. Ιστορική αναδρομή

2.1 Γνωσιακή Λειτουργία

Οι πρώτες αναφορές για τη γνωσιακή λειτουργία τοποθετούνται στο 400 π.Χ.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Οι αρχαίοι Έλληνες, με πρωταγωνιστή τον Πλάτωνα (427 - 347 π.Χ.) περιγράφουν, για πρώτη φορά, με συστηματικό τρόπο τη γέννηση της γνώσης. Την παρουσιάζουν ως μία διαδικασία, η οποία ξεκινά από την επίδραση του εξωτερικού κόσμου στην αισθητική δύναμη της συνείδησης, γνωστή και ως ψυχή, και ολοκληρώνεται με τον σχηματισμό προτάσεων και την εκφορά κρίσεων από το νου.⁽¹⁴⁾ Ταυτόχρονα παρομοιάζουν το νου με ένα κομμάτι κεριού επάνω στο οποίο εντυπώνονται οι ιδέες και οι αντιλήψεις του κάθε ανθρώπου και φιλοσοφούν για τον τρόπο με τον οποίο οι άνθρωποι αποκτούν γνώσεις, ανάλογα με τις πληροφορίες και τα ερεθίσματα που δέχονται, και κατορθώνουν να προσαρμόζονται σε καταστάσεις, στις οποίες ουδέποτε είχαν εκτεθεί στο παρελθόν.⁽¹⁵⁾

Την ίδια εποχή, ο Αριστοτέλης (348 - 322 π.Χ.) αναφέρει ότι η γνωσιακή λειτουργία είναι υπεύθυνη για την απόκτηση των γνώσεων και την ενεργοποίηση της αισθητικότητας η οποία προάγει τη "φαντασία" και προκαλεί τη δραστηριοποίηση του νου και την παραγωγή εννοιών.⁽¹³⁾ Ο Αριστοτέλης πρέσβευε την ιδέα ότι οι νοητικές λειτουργίες εδράζονται στην καρδιά και ότι ο εγκέφαλος αποτελεί απλά το μέσο θερμоруθμισμού του σώματος.⁽¹³⁾ Η αντίληψη αυτή καταρρίπτεται αρκετά χρόνια αργότερα από το Ρωμαίο Κλαύδιο Γαληνό (129 - 217 π.Χ.), ο οποίος καθιερώνει τον εγκέφαλο ως το κέντρο της γνωσιακής λειτουργίας.⁽¹⁶⁾ Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί ότι, ήδη από τον 5^ο αιώνα π.Χ., ο Αλκμέων ο Κροτωνιάτης ανέφερε ότι ο εγκέφαλος αποτελεί την πηγή της γνώσης, χωρίς όμως να καταφέρει να εδραιώσει τη συγκεκριμένη άποψη.⁽¹⁶⁾

Από τους ρωμαϊκούς χρόνους βρισκόμαστε στον 19^ο αιώνα όπου η γνωσιακή λειτουργία γίνεται έρμαιο μιας ψευδο-επιστημονικής προσέγγισης. Οι οπαδοί της πιστεύουν ότι η συμπεριφορά, και κατ' επέκταση η γνωσιακή λειτουργία, καθορίζονται από το σχήμα του κρανίου και την ψηλάφηση των προεξοχών του.⁽¹⁷⁾ Η άποψη αυτή καταρρίπτεται, εντός ολίγων ετών, από τον John H. Jackson ο οποίος υποστηρίζει, για πρώτη φορά, ότι οι νοητικές λειτουργίες εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.⁽¹⁸⁾ Η θεωρία του Jackson ενισχύεται σε βραχύ χρονικό διάστημα από τους Broca PP

και Wernicke C, οι οποίοι παρατηρούν ότι η διατάραξη της φυσιολογίας συγκεκριμένων δομών του εγκεφάλου προκαλεί διαφορετικές αλλαγές στη συμπεριφορά και εδραιώνεται επίσημα από τον Brodmann με τη χαρτογράφηση του εγκεφάλου, ένα σταθμό στην προσπάθεια των επιστημόνων για την κατανόηση του εγκεφάλου.^(19, 20)

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ο Watson JB εισάγει την έννοια του συμπεριφορισμού, σύμφωνα με την οποία οι επιστήμονες οφείλουν να επικεντρώνονται στη μελέτη μόνον όσων μπορούν να παρατηρήσουν αντικειμενικά ως αντίδραση του οργανισμού σε ένα ερέθισμα. Το κίνημα του συμπεριφορισμού αποτρέπει την ενασχόληση των ψυχολόγων με τις νοητικές λειτουργίες του εγκεφάλου γιατί αυτές δεν είναι ορατές και η μελέτη της γνωσιακής νοητικής λειτουργίας εγκαταλείπεται.⁽²¹⁾ Στα τέλη του 1950 ο Chomsky N. εισάγει τον φορμαλισμό στη γλωσσολογία, η γνωσιακή επιστήμη αναδύεται δειλά για πρώτη φορά ως αυτόνομο επιστημονικό πεδίο και ο συμπεριφορισμός χάνει τους οπαδούς του.⁽²²⁾ Σημαντικό ρόλο στη βαθύτερη κατανόηση της γνωσιακής επιστήμης, διαδραμάτισε η ανάπτυξη των υπολογιστών και της τεχνητής νοημοσύνης που εξελίχθηκε ραγδαία στις δεκαετίες που ακολούθησαν.⁽²³⁾

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στον George A. Miller ο οποίος καθιέρωσε τη γνωσιακή επιστήμη, μέσω του άρθρου του για το μαγικό αριθμό "7" και τα όρια της βραχυπρόθεσμης μνήμης.⁽²⁴⁾ Έκτοτε η γνωστική νευροψυχολογία άνθισε, εξελίχθηκε, έγινε αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης και διερευνήθηκε η σχέση και η αλληλεπίδρασή της με το συναίσθημα. Ταυτόχρονα, αναπτύχθηκαν πολυάριθμα εργαλεία για την αντικειμενοποίηση της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών και τη διάγνωση της πιθανής έκπτωσής της.⁽²⁵⁾

2.2 Μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας

Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα ο Bedford PD εισήγαγε τον όρο της μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας.^(26, 27) Ο ίδιος αναφέρει ότι 18/1193 ασθενείς του, ηλικίας >50 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία, "δεν ήταν ποτέ ίδιοι μετεγχειρητικά".⁽²⁶⁾ Αν και αρκετοί ασθενείς παρουσίασαν επεισόδια υπότασης διεγχειρητικά και τα στοιχεία στους ιατρικούς φακέλους ήταν ελλιπή, η γνωσιακή δυσλειτουργία αποδόθηκε στη γενική αναισθησία και για πρώτη φορά

προτάθηκε επίσημα ότι "οι χειρουργικές επεμβάσεις στους ηλικιωμένους οφείλουν να περιορίζονται στις απολύτως απαραίτητες".⁽²⁶⁾

Μερικά χρόνια αργότερα οι Simpson και συνεργάτες⁽²⁸⁾ μελέτησαν τη λειτουργική και νοητική κατάσταση 741 ασθενών που θα υποβάλλονταν σε επεμβατικές πράξεις υπό περιοχική και γενική αναισθησία. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα δομημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα, τη νοητική λειτουργία, την προσωπικότητα και τις κοινωνικές δεξιότητες των ασθενών. Τελικά 63/741 ασθενείς δεν υποβλήθηκαν στη χειρουργική επέμβαση, λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου για έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι "ίσως υπάρχει όφελος όταν οι ηλικιωμένοι ασθενείς υποβάλλονται μόνον στις αναγκαίες και απολύτως απαραίτητες εκλεκτικές επεμβατικές πράξεις".⁽²⁸⁾

Στη δεκαετία του 1960 η μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία μελετήθηκε πιο συστηματικά, σε ασθενείς όλων των ηλικιών, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε εκλεκτικές επεμβατικές πράξεις, καρδιοχειρουργικές και μη, και για την αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν δομημένα εργαλεία.⁽²⁹⁻³²⁾ Η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας αποδόθηκε στην αναισθησία και στο στρες της χειρουργικής επέμβασης. Την ίδια περίοδο, για πρώτη φορά καταγράφηκαν τα σημαντικά υψηλότερα ποσοστά της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽²⁹⁻³²⁾ Τα υψηλά ποσοστά της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποδόθηκαν στην παρατεταμένη διεγχειρητική εγκεφαλική ισχαιμία κατά την εφαρμογή της CPB.^(29, 32)

Το ενδιαφέρον για την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αυξήθηκε σε μεγάλο βαθμό τα επόμενα έτη. Οι Shaw και συνεργάτες⁽³³⁾ κατέγραψαν για πρώτη φορά επίσημα την επίπτωση (60%) της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να καθορίσουν την επίπτωση, τα αίτια και τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για τη μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας.⁽³⁴⁻³⁶⁾ Το 1998 δημοσιεύθηκε η μελέτη σταθμός ISPOCD1 η οποία διερεύνησε την επίπτωση

της γνωσιακής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονταν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα. Η μελέτη εξέτασε με νευροψυχολογικές δοκιμασίες το ρόλο της ηλικίας, της διεγχειρητικής υποξαιμίας και της υπότασης.⁽³⁷⁾ Έκτοτε έχουν σχεδιαστεί πολυάριθμες μελέτες σχετικά με τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία σε μία προσπάθεια να μειωθεί η επίπτωση αυτού του φαινομένου που έχει συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα, νοσηρότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής.

3. Ορισμοί

Η μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας είναι ένας ευρύς όρος, ο οποίος περιλαμβάνει πλειάδα κλινικών συνδρόμων (*πίνακας 1*).^(3, 5) Κοινό χαρακτηριστικό αυτών αποτελεί η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές στην σκέψη και την αντίληψη. Οι μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας κατηγοριοποιούνται με βάση τη χρονική περίοδο έναρξης των συμπτωμάτων και το βαθμό σοβαρότητας των κλινικών εκδηλώσεων.⁽⁴⁻⁷⁾ Το POD και POCD αποτελούν τις πιο συχνές μορφές της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, ενώ η άνοια την πιο σοβαρή εκδήλωσή της.^(2-5, 7, 8, 38)

Πίνακας 1. Μετεγχειρητικές Μεταβολές της Γνωσιακής Λειτουργίας^(3, 4, 6, 39)

Μετεγχειρητικές Μεταβολές της Γνωσιακής Λειτουργίας
▶ POD: <ul style="list-style-type: none">• POD με μειωμένη δραστηριότητα• POD με αυξημένη δραστηριότητα• Μικτή παραλλαγή• "Sub-syndromal"
▶ POCD
▶ Άνοια

3.1 POD

Με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρείας και την τρέχουσα βιβλιογραφία, για τον ορισμό του POD συστήνονται το DSM-5® (*πίνακας 2*) και η 10th revision of ICD-10 (*πίνακας 3*).^(4, 5, 38-42)

Το POD ορίζεται αδρά ως η οξεία, κυμαινόμενη ένταση, δυσλειτουργία της γνωσιακής λειτουργίας.^(4, 5, 7) Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι η

διαταραχή της εγρήγορσης και της προσοχής.⁽³⁻⁵⁾ Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να διαταράσσονται επίσης η ικανότητα μνήμης, αντίληψης ή προσανατολισμού. ⁽³⁻⁵⁾ Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με την πιο σταδιακή εμφάνιση της POCD και της άνοιας, η έναρξη του POD είναι οξεία (άμεσα μετεγχειρητικά) και η διάρκειά του βραχεία (έως πέντε ημέρες μετεγχειρητικά).
(4, 5, 39)

Πίνακας 2. Ορισμός POD με βάση το DSM-5®⁽⁴¹⁾

Ορισμός POD (DSM-5®)
▶ Διαταραχή της προσοχής (μειωμένη ικανότητα κατεύθυνσης, συγκέντρωσης, διατήρησης και μεταβολής αυτής) και της εγρήγορσης (μειωμένη ικανότητα προσανατολισμού στο περιβάλλον).
▶ Οξεία εισβολή (συνήθως εντός ωρών ή/και ημερών).
▶ Η διαταραχή στην προσοχή και την εγρήγορση δεν προϋπήρχαν.
▶ Κυμαινόμενη πορεία και ένταση των συμπτωμάτων στη διάρκεια της ημέρας.
▶ Διαταραχές σε επιπλέον τομείς της γνωσιακής λειτουργίας (μνήμη, προσανατολισμός, ομιλία, εκτελεστική ικανότητα).
▶ Το ιστορικό, η φυσική εξέταση ή τα εργαστηριακά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η διαταραχή στη γνωσιακή λειτουργία οφείλεται παθοφυσιολογικά σε συνυπάρχουσα νόσο, υπερδοσολογία ή οξεία απόσυρση φαρμακευτικών ουσιών, έκθεση σε τοξίνη ή συνδυασμό των ανωτέρω.

Πίνακας 3. Ορισμός POD με βάση την 10th revision of ICD-10⁽⁴²⁾

ICD-10 criteria (F05.0): Παραλήρημα που δεν προκαλείται από αλκοόλ και άλλες ψυχοδραστικές ουσίες και δεν επικάθεται σε υπόστρωμα άνοιας
(1) Διαταραχή της συνείδησης (μειωμένη ικανότητα προσανατολισμού και αδυναμία κατεύθυνσης, συγκέντρωσης, διατήρησης ή ανακατεύθυνσης της ικανότητας συγκέντρωσης).
(2) Διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας η οποία εκδηλώνεται με: i) Δυσλειτουργία της βραχυπρόθεσμης αλλά όχι της μακροπρόθεσμης μνήμης και ii) Αποπροσανατολισμό σε χώρο, χρόνο και πρόσωπα.
(3) Τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες διαταραχές της ψυχοκινητικής λειτουργίας: i) Ταχείες και απρόβλεπτες εναλλαγές της εγρήγορσης (ληθαργικός/ υπερδραστήριος) ii) Καθυστερημένη ικανότητα αντίδρασης iii) Αυξημένη ή μειωμένη ροή λόγου iv) Αυξημένη επιθετικότητα.
(4) Διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού, η οποία εκδηλώνεται με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: i) Αϋπνία (σε σοβαρές περιπτώσεις πλήρης απώλεια του ύπνου), με ή χωρίς έντονη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας ή πλήρης αναστροφή του κερκάρδιου ρυθμού ii) Επιδείνωση των συμπτωμάτων στη διάρκεια της νύχτας iii) Τα εφιαλτικά όνειρα συνεχίζονται ως παραισθησίες ή ψευδαισθήσεις μετά την αφύπνιση.
(5) Οξεία έναρξη και μεταβαλλόμενη ένταση των συμπτωμάτων στη διάρκεια της ημέρας.
(6) Υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα (ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, νευρολογική αξιολόγηση ή εργαστηριακά αποτελέσματα) τα οποία υποδεικνύουν συστηματική νόσο ή νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (όχι ψυχιατρική), και στα οποία θα μπορούσαν να αποδοθούν οι εκδηλώσεις των 1 έως 4.

Με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις κατηγορίες POD^(3-6, 39):

POD με μειωμένη δραστηριότητα

Παρουσιάζεται με καθυστερημένη ικανότητα αντίδρασης στα ερεθίσματα του περιβάλλοντος και μειωμένη κινητικότητα. Οι ασθενείς είναι ως επί το πλείστον ακίνητοι ή/και ήσυχoi/αθόρυβοι ^(3-6, 39). Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να εκδηλωθεί ως ένα παρατεταμένο ληθαργικό στάδιο. ^(3-6, 39) Ο συγκεκριμένος τύπος POD συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα καθώς η διάγνωσή του διαλάθει της προσοχής ή αποδίδεται σε κάποια άλλη ψυχοπαθολογία με αποτέλεσμα την καθυστερημένη ή λανθασμένη αντιμετώπιση του.^(3, 5, 39)

POD με αυξημένη δραστηριότητα

Εκδηλώνεται με διέγερση, ανησυχία, αυξημένη επαγρύπνηση και διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού.^(4, 5, 39)

Μικτή παραλλαγή POD

Οι ασθενείς σε αυτήν την κατηγορία εμφανίζουν χαρακτηριστικά από το POD με μειωμένη και αυξημένη δραστηριότητα. ^(3-6, 39)

“Sub-syndromal POD”

Πρόκειται για τον πιο πρόσφατα αναγνωρισμένο τύπο μετεγχειρητικού παραληρήματος. Αφορά κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς, με ένα ή περισσότερα συμπτώματα POD, οι οποίοι δεν πληρούν τα απαιτούμενα κριτήρια για να καταταχθούν σε κάποια από τις προαναφερθείσες κατηγορίες POD.^(3, 4, 6) Το “Sub-syndromal” POD ίσως είναι η απάντηση στη διαλαθούσα ή λανθασμένη διάγνωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος, ενός αναγνωρισμένου πλέον προβλήματος της δημόσιας υγείας με υψηλό υγειονομικό κόστος και συνοδό αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα.

3.2 Ορισμός POD με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισης

Το POD θα μπορούσε να οριστεί με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισης των συμπτωμάτων σε σχέση με την πραγματοποίηση της επεμβατικής πράξης. (3-5) Ωστόσο, τα έως τώρα δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα.

Οι *Strom και Rasmussen*(³) προτείνουν ότι η γνωσιακή λειτουργία των ασθενών τις πρώτες 24 - 72 ώρες μετεγχειρητικά θα πρέπει να θεωρείται ως ένα "διαυγές χρονικό διάστημα" και να μη συγχέεται με τα "γνωσιακά φαινόμενα αφύπνισης" που οφείλονται στη μετάβαση του εγκεφάλου από τη γενική αναισθησία στην πλήρη εγρήγορση, ή το μετεγχειρητικό παραλήρημα.^(3, 4) Από την άλλη, οι *Rengel και συνεργάτες*(⁵) προτείνουν οι γνωσιακές αλλαγές που παρατηρούνται κατά την αφύπνιση από τη γενική αναισθησία να ορίζονται ως παραλήρημα αφύπνισης (*emergence delirium*).⁽⁵⁾ Οι γνωσιακές μεταβολές στο χρονικό διάστημα που ακολουθεί την αφύπνιση έως και την έξοδο από τη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας ορίζονται ως παραλήρημα της Μονάδας Μεταναισθητικής Φροντίδας (*Post-anaesthesia care unit delirium*).⁽⁵⁾ Οι μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας που εμφανίζονται από τη μετάβαση από τη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή την κλινική νοσηλείας και πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του παραληρήματος ορίζονται γενικά ως μετεγχειρητικό παραλήρημα (*postoperative delirium*).⁽⁵⁾

Οι απόψεις για τον ορισμό του POD με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισης των συμπτωμάτων σε σχέση με την πραγματοποίηση της επεμβατικής πράξης συνεχίζουν να παραμένουν αμφιλεγόμενες. Ωστόσο, η διάγνωση του παραληρήματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο αποδεικνύεται πρωταρχικής σημασίας, κυρίως λόγω της ισχυρής συσχέτισής του με τα υψηλά ποσοστά θνητότητας.^(4, 5) Οι επαγγελματίες υγείας προτείνεται να επαγρυπνούν σε όλη την διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου για την εμφάνιση POD, διατηρώντας υψηλό δείκτη υποψίας, ιδιαίτερα για την "αθόρυβη εκδήλωσή του".

3.3 POCD

Σε αντίθεση με το POD δεν υπάρχει έως τώρα επίσημος ορισμός της POCD.⁽⁴⁾ Σε αυτό θεωρείται ότι έχουν συμβάλει σημαντικά: η έλλειψη ορθής διάγνωσης (απαιτείται αξιολόγηση της προεγχειρητικής αλλά και της μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας), η πολυπλοκότητα της φύσης του

συνδρόμου και η περιορισμένη έως τώρα κατανόησή του.^(3, 4, 6, 7) Επιπλέον, η απουσία της ορθής διάγνωσης της POCD οδήγησε στην αδυναμία της κωδικοποίησής της στην ICD-10, με επακόλουθο την αδυναμία κωδικοποίησης αυτής στο DSM.⁽⁴⁾ Αξιζει ωστόσο να αναφερθεί ότι η χρησιμότητα της κατάταξης DSM, ως πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο, αμφισβητείται σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια.⁽⁴⁾

Με βάση τις γνώμες ειδικών και την τρέχουσα βιβλιογραφία η POCD ορίζεται αδρά, ως μία *ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)* σε έναν ή περισσότερους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται στη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου.^(3, 4, 6, 7) Η POCD εκδηλώνεται σταδιακά (ημέρες, εβδομάδες ή/και μήνες) και επηρεάζει έναν ή περισσότερους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας με αποτέλεσμα η κλινική της εικόνα να είναι πολυδιάστατη.^(3, 4, 6, 7) Η μνήμη, η εκτελεστική ικανότητα, η προσοχή, η ευφράδεια λόγου και η ικανότητα αντίληψης του χώρου αποτελούν τις λειτουργίες που επηρεάζονται συχνότερα.^(3, 7)

Ο βαθμός σοβαρότητας με την οποία εκδηλώνεται η POCD ποικίλει. Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν πολύ ήπια, αλλά δια βίου, συμπτώματα, όπως για παράδειγμα ήπια απώλεια μνήμης, χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργική τους ανεξαρτησία. Αρκετοί ασθενείς εκδηλώνουν πιο σοβαρά συμπτώματα όπως αδυναμία επεξεργασίας πληροφοριών ή συγκέντρωσης, τα οποία όμως σταδιακά υποχωρούν.⁽³⁾ Συχνά οι ήπιες κλινικές εκδηλώσεις αγνοούνται ή εκλαμβάνονται ως φυσιολογικές στα πλαίσια της γήρανσης, με τελικό αποτέλεσμα τη λανθασμένη ή τη μη διάγνωση της POCD. ⁽³⁾

Λαμβάνοντας υπ' όψιν την πολύπλοκη, σε σημαντικό ποσοστό, ήπια και αρκετές φορές "αθόρυβη" φύση της POCD, εγείρονται κρίσιμα ερωτήματα. Μήπως τελικά συχνά διαλάθει η διάγνωση της POCD με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση αυτής της συχνής μετεγχειρητικής νευρολογικής επιπλοκής; Ο υψηλός δείκτης υποψίας για "εξατομικευμένα" συμπτώματα ή αλλαγές της συμπεριφοράς και η ορθή νευρογνωσιακή αξιολόγηση σε όλη τη διάρκεια της περι-επεμβατικής περιόδου αποδεικνύονται αναγκαία για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της POCD.

3.4 Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)

Ορίζεται ως η έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας, σε έναν ή περισσότερους τομείς, η οποία δεν επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί με άνεση τις δραστηριότητές του, ή να αυτοεξυπηρετείται.^(43, 44) Ορισμένοι συγγραφείς την αναγνωρίζουν ως στάδιο του συνεχούς φάσματος εξέλιξης των μετεγχειρητικών μεταβολών της νευρογνωσιακής λειτουργίας (Κεφάλαιο 3.3).^(4, 38, 43, 44)

3.5 Άνοια (Dementia)

Πρόκειται για ένα συχνό σύνδρομο έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας, το οποίο εμφανίζεται κυρίως στον πληθυσμό προχωρημένης ηλικίας. Η νόσος Alzheimer και η αγγειακή άνοια αποτελούν τις πιο συχνές εκδηλώσεις της.^(38, 43) Για τον ορισμό της προτείνεται η χρήση του DSM-5®. Η άνοια, με βάση το DSM-5®, έχει αναγνωριστεί ως μείζονα νευρογνωσιακή διαταραχή, η οποία οδηγεί σε μείωση του βαθμού ανεξαρτησίας και της ικανότητας εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων (πίνακας 4).^(4, 38)

Πίνακας 4. Ορισμός Μείζονων Νευρογνωσιακών Διαταραχών με βάση το DSM-5®⁽⁴¹⁾

Ορισμός Μείζονων Νευρογνωσιακών Διαταραχών με βάση το DSM-5®
▶ Σοβαρού βαθμού έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας (σε έναν ή περισσότερους τομείς), σε σύγκριση με προηγούμενη αξιολόγηση της νευρογνωσιακής λειτουργίας.
▶ Μείωση του βαθμού ανεξαρτησίας για την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων.
▶ Η κλινική εικόνα δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στο παραλήρημα.
▶ Καμία άλλη διάγνωση δεν είναι δυνατόν να εξηγήσει τα συμπτώματα.

4. Βαθμός σοβαρότητας των κλινικών εκδηλώσεων των μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας

Οι μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας κατηγοριοποιούνται περαιτέρω με βάση το βαθμό σοβαρότητας των κλινικών εκδηλώσεων (Πίνακες 5-9).^(4-7, 44, 45)

Πίνακας 5. "Γνωσιακά υγιής"/Χωρίς έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας^(4-7, 44, 45)

Τομέας Αξιολόγησης	Εκτίμηση
Μνήμη	- Χωρίς απώλεια ή ήπια, μη σταθερή, αμνησία
Προσανατολισμός	- Πλήρης σε χώρο, χρόνο και πρόσωπα
Κριτική ικανότητα επίλυσης προβλημάτων	- Ανεπηρέαστη
Λειτουργική ανεξαρτησία	- Πλήρης
Ικανότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες	- Ανεπηρέαστη
Ατομική φροντίδα	- Πλήρης ανεξαρτησία

Πίνακας 6. Αμφισβητήσιμη έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας^(4-7, 44, 45)

Τομέας Αξιολόγησης	Εκτίμηση
Μνήμη	- Ήπια αλλά σταθερή αμνησία
Προσανατολισμός	- Πλήρης σε χώρο, χρόνο και πρόσωπα
Κριτική ικανότητα επίλυσης προβλημάτων	- Αμφισβητήσιμα επηρεασμένη, έως φυσιολογική
Λειτουργική ανεξαρτησία	- Αμφισβητήσιμα επηρεασμένη, έως φυσιολογική
Ικανότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες	- Ήπια επηρεασμένη
Ατομική φροντίδα	- Πλήρης ανεξαρτησία

Πίνακας 7. Ήπια έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας^(4-7, 44, 45)

Τομέας Αξιολόγησης	Εκτίμηση
Μνήμη	- Μέτρια απώλεια, κυρίως της βραχυπρόθεσμης, μνήμης με αντίκτυπο στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων
Προσανατολισμός	- Ήπια επηρεασμένος στο χρόνο - Πλήρης σε χώρο και πρόσωπα κατά την αξιολόγηση
Κριτική ικανότητα επίλυσης προβλημάτων	Ήπια επηρεασμένη
Λειτουργική ανεξαρτησία	- Ήπια επηρεασμένη στις περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινότητας
Ικανότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες	- Ήπια αλλά σταθερά επηρεασμένη - Αποχή από δραστηριότητες υψηλού βαθμού δυσκολίας
Ατομική φροντίδα	- Σχεδόν πλήρης ανεξαρτησία

Πίνακας 8. Μέτρια έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας^(4-7, 44, 45)

Τομέας Αξιολόγησης	Εκτίμηση
Μνήμη	- Σοβαρή απώλεια, διατήρηση μόνο των βασικών γνώσεων
Προσανατολισμός	- Ήπια επηρεασμένος στο χρόνο - Πλήρης σε χώρο και πρόσωπα κατά την αξιολόγηση
Κριτική ικανότητα επίλυσης προβλημάτων	- Επηρεασμένη κριτική ικανότητα κατά το πλείστον - Σοβαρά επηρεασμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων
Λειτουργική ανεξαρτησία	- Σοβαρά επηρεασμένη, έως πλήρη απώλεια
Ικανότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες	- Σοβαρά επηρεασμένη - Αποχή από τις περισσότερες συνήθεις δραστηριότητες
Ατομική φροντίδα	- Μειωμένη ανεξαρτησία, ανάγκη για υποστήριξη - Διατήρηση της ικανότητας διεκπεραίωσης μόνον των βασικών αναγκών

Πίνακας 9. Σοβαρή έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας^(4-7, 44, 45)

Τομέας Αξιολόγησης	Εκτίμηση
Μνήμη	- Σοβαρή απώλεια, διατήρηση μόνον ελάχιστων βασικών γνώσεων
Προσανατολισμός	- Μόνον σε πρόσωπα
Κριτική ικανότητα επίλυσης προβλημάτων	- Πλήρης απώλεια
Λειτουργική ανεξαρτησία	- Σοβαρά επηρεασμένη, έως πλήρη απώλεια
Ικανότητα συμμετοχής σε δραστηριότητες	- Σοβαρά επηρεασμένη, έως πλήρη απώλεια
Ατομική φροντίδα	- Σοβαρά επηρεασμένη, έως πλήρη απώλεια της ικανότητας διεκπεραίωσης έως και των βασικών αναγκών

5. Εξέλιξη των POD/POCD

Αν και η ακριβής αιτιολογική σχέση του POD, της POCD και της άνοιας δεν έχει καθορισθεί, προτείνεται ότι η μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας είναι δυνατόν να εξελίσσεται, για μήνες έως και έτη, σε ένα συνεχές φάσμα (εικόνα 1).^(4, 5, 27, 38, 46)

5.1 POD και άνοια

Το POD προκαλεί μικρής έκτασης δομικές ανωμαλίες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, οι οποίες θα μπορούσαν να ευθύνονται για την ανάπτυξη διαφόρων τύπων νευρογνωσιακών διαταραχών, όπως η άνοια. Επιπλέον, η προϋπάρχουσα έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας (“decrease cognitive reserve”), είναι δυνατόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολών της νευρογνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.⁽⁴⁷⁾ Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι ασθενείς με μειωμένη νευρογνωσιακή λειτουργία προεγχειρητικά εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά POD και άνοιας σε βάθος χρόνου.⁽⁴⁸⁾

Το συγκεκριμένο εύρημα, όμως, δεν μπορεί να εδραιώσει την άποψη της πιθανής εξέλιξης των POD, POCD και της άνοιας σε ένα συνεχές φάσμα. Επίσης, δεν μπορεί να υποστηρίξει την αιτιολογική σχέση των POD, POCD και της άνοιας με την αναισθησία ή/και την επεμβατική πράξη, καθώς ασθενείς χωρίς POD είναι δυνατόν να εμφανίσουν POCD ή/και άνοια και ασθενείς χωρίς POD ή/και POCD είναι δυνατόν να εμφανίσουν άνοια.^(4, 5, 27, 38) Ωστόσο, σε αρκετές μελέτες η εμφάνιση του POD έχει συσχετιστεί με την καθυστέρηση της αποκατάστασης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών μακροπρόθεσμα, χωρίς όμως να έχει ανακαλυφθεί έως τώρα ο ακριβής μηχανισμός.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

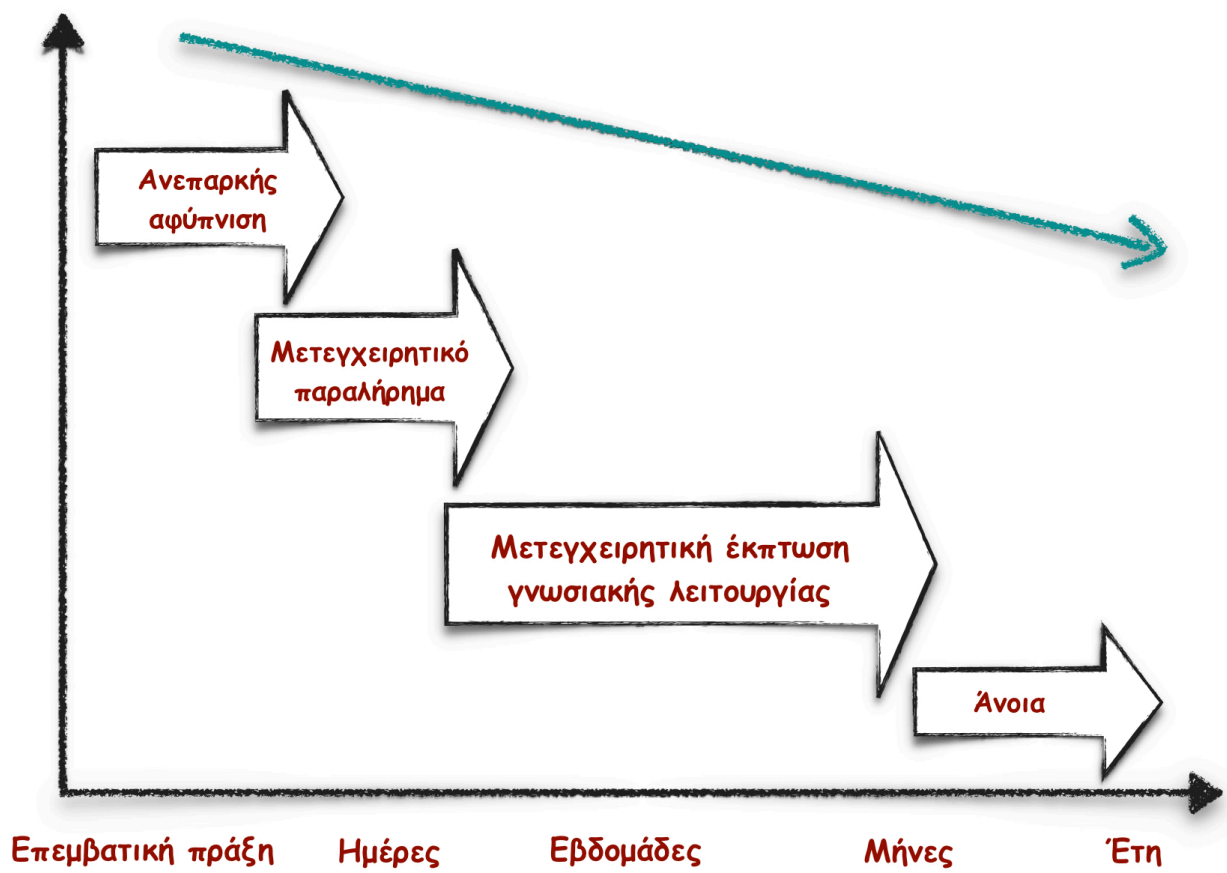
5.2 POCD και άνοια

Η πιθανή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην POCD και την άνοια παραμένει αδιευκρίνιστη σε μεγαλύτερο βαθμό, συγκριτικά με την αιτιολογική σχέση του POD και της άνοιας.⁽³⁸⁾ Σε μία μελέτη παρατήρησης, με 700 ασθενείς και διάστημα παρακολούθησης 11 μήνες, δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην POCD (εκτίμηση στη μία εβδομάδα και στους τρεις μήνες) και τη μακροπρόθεσμη εμφάνιση άνοιας.⁽⁵²⁾ Ωστόσο, στη μία εβδομάδα και στους τρεις μήνες μελέτης της POCD, οι αναλογίες κινδύνου (hazard ratio) υπέδειξαν αυξημένο κίνδυνο άνοιας και οι συγγραφείς δεν κατάφεραν να αποκλείσουν την πιθανότητα του αυξημένου κινδύνου άνοιας στους ασθενείς

που εμφανίζουν POCD.⁽⁵²⁾ Παρ' όλα αυτά, η αναλογία των ασθενών με άνοια ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό.⁽⁵²⁾ Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη η άνοια υπο-διαγνώσθηκε και ποσοστό 60% των ασθενών κατέληξαν στη διάρκεια παρακολούθησης με αποτέλεσμα οι συγγραφείς αδυνατούν να καταλήξουν σε σαφή συμπεράσματα.^(38, 52)

5.3 Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)

Η ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή δεν επιδρά σε σημαντικό βαθμό στη λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών, συνδέεται, όμως, με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και αναγνωρίζεται ως στάδιο του συνεχούς φάσματος εξέλιξης των μετεγχειρητικών μεταβολών της νευρογνωσιακής λειτουργίας. Παρόλο που δεν εμφανίζουν τελικά άνοια όλοι οι ασθενείς με ήπια νευρογνωσιακή έκπτωση, συστήνεται το σύνδρομο αυτό να αντιμετωπίζεται ως το στάδιο ανάμεσα στη φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία και την άνοια και πιο συγκεκριμένα ως προδρομική, συμπτωματική μορφή άνοιας.^(4, 38, 43, 44)



Εικόνα 2. Εξέλιξη των μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας σε συνεχές χρονικό φάσμα.⁽³⁸⁾

6. Παράγοντες κινδύνου

Η ακριβής αιτιολογία των POD/POCD παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη. Ωστόσο, αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξή τους.^(3, 12)

6.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή

Η προχωρημένη ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η κακή επίδοση στις δοκιμασίες της νευρογνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά, έχουν αναγνωρισθεί ως ισχυροί, μη-τροποποιήσιμοι, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη POD/POCD.^(3, 53) Επιπλέον, η διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη POCD.^(8, 53-55) Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με την προχωρημένη ηλικία, ασθενείς ηλικίας >60 ετών εμφανίζουν POCD σχεδόν σε διπλάσια συχνότητα συγκριτικά με τους νεότερους.⁽⁵⁶⁾ Ως πιθανή εξήγηση θεωρείται η υψηλή συνοσηρότητα των ασθενών με προχωρημένη ηλικία, η οποία οδηγεί σε βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾ Επιπρόσθετα, οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας έχουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν εκτεθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις ή/και αναισθησία στο παρελθόν, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μικρής αλλά στατιστικά σημαντικής μείωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.^(61, 62) Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας βρίσκονται αντιμέτωποι προεγχειρητικά με τον κίνδυνο των μειωμένων νευρογνωσιακών αποθεμάτων ("cognitive reserve"), το οποίο πιθανά να οδηγεί στην αποτυχία της επιτυχούς αντιμετώπισης του διεγχειρητικού στρες.

6.2 Διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου

Η παρατεταμένη διάρκεια της επεμβατικής πράξης και η παρατεταμένη έκθεση στην αναισθησία και στο χειρουργικό στρες φαίνεται ότι αυξάνουν την επίπτωση της POCD, κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽⁶³⁾ Η πτώση των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας αποτελεί έναν ακόμα αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας.⁽⁶⁴⁾

Οι υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης και δεξαμεθαζόνης αυξάνουν την επίπτωση της πρώιμης έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.^(53, 65) Ωστόσο, οι υψηλές δόσεις της ενδοφλέβιας

δεξαμεθαζόνης δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο της POCD στους 1 και 12 μήνες μετεγχειρητικά.⁽⁶⁶⁾

Σχετικά με τις στρατηγικές αναπλήρωσης όγκου σε μία προοπτική μελέτη με 313 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αποκατάστασης ισχίου, αποδείχθηκε ότι η χορήγηση περισσότερων από τριών μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης POCD.⁽⁶⁷⁾ Επιπλέον, η χορήγηση hydroxyethyl starch αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη POD σε σύγκριση με τη χορήγηση αλβουμίνης.⁽³⁸⁾ Ωστόσο η παρατεταμένη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, οι υψηλές δόσεις χορήγησης ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης και η επιθετική αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου θα μπορούσαν να μεταφραστούν σε υψηλά επίπεδα διεγχειρητικού στρες και αυξημένης νευροενδοκρινής απάντησης, τα οποία επιτείνουν την έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας.⁽³⁾ Η συγκεκριμένη υπόθεση θα μπορούσε να υποστηριχθεί από το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μετεγχειρητικά φαίνεται να αυξάνουν την επίπτωση του POD (αναδρομική μελέτη 618 ασθενών).⁽⁶⁸⁾

6.3 Η γενική αναισθησία ως παράγοντας κινδύνου

Για αρκετά χρόνια η γενική αναισθησία θεωρούνταν ο αποκλειστικός υπεύθυνος για την ανάπτυξη POD/POCD, ενώ υπήρχε η αντίληψη ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις μόνον υπό περιοχική αναισθησία.⁽⁶⁹⁾ Πρόσφατα, σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη, η γενική αναισθησία συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά έκπτωσης γνωσιακής λειτουργίας σε σύγκριση με το συνδυασμό γενικής αναισθησίας με επισκληρίδιο.⁽⁷⁰⁾ Αντίθετα, σε σημαντικό αριθμό μελετών φάνηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στη γενική και την περιοχική αναισθησία όσον αφορά την επίπτωση της μακροπρόθεσμης POCD και ότι η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της περιοχικής αναισθησίας αποσύρεται εντός της πρώτης εβδομάδας μετεγχειρητικά.^(62, 63, 69, 71) Δια του λόγου του αληθές ο Τζίμας και οι συνεργάτες ⁽⁶⁹⁾ απέδειξαν ότι η επιλογή του πλάνου αναισθησίας (γενική έναντι περιοχικής) δεν επηρεάζει την επίπτωση της POCD στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση για αποκατάσταση κατάγματος ισχίου.

Οι ειδικοί προτείνουν ότι τόσο οι επεμβατικές πράξεις όσο και οι τεχνικές αναισθησίας θα πρέπει να θεωρούνται συμπτώσεις, οι οποίες μεταφράζονται λανθασμένα ως αιτίες, για την εμφάνιση POD/POCD και οι κλινικοί ιατροί θα

πρέπει να επικεντρώνονται στην βελτιστοποίηση του περι-εγχειρητικού περιβάλλοντος συνολικά, στοχεύοντας στη μείωση των μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.^(4-6, 12, 59)

7. POD/POCD και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συγκριτικά με την πλειονότητα των μη-καρδιοχειρουργικών επεμβατικών πράξεων, συνοδεύονται από πολύ υψηλό κίνδυνο, έως και 51%, εμφάνισης μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας. Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί.^(5, 12, 27)

7.1 Ο ρόλος της CPB

Η αναζήτηση της πιθανής σχέσης της διαταραχής της γνωσιακής λειτουργίας και των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων συμπίπτει χρονικά με την ανακάλυψη και την εφαρμογή της CPB.^(27, 72) Σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη χρήση της CPB παρατηρήθηκε η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της γνωσιακής λειτουργίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε σύγκριση με τις μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽⁷²⁻⁷⁶⁾

Η αρχική πεποίθηση ήταν ότι η CPB αποτελεί την αποκλειστική αιτία των διαταραχών της γνωσιακής λειτουργίας, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης της σε μία προσπάθεια μείωσης της εμφάνισης POD/POCD.^(58, 76-79) Παρ' όλα αυτά, οι σύγχρονες, ορθά σχεδιασμένες, κλινικές δοκιμές αποκάλυψαν την πολυπαραγοντική φύση των POD/POCD και κατάφεραν να απενοχοποιήσουν την CPB, ως τον αποκλειστικό υπαίτιο για την ανάπτυξη POD/POCD στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Η εφαρμογή της CPB φαίνεται ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των POD/POCD, αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός των μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας δεν έχει εξακριβωθεί.^(79, 80) Παρά την απουσία υψηλής ποιότητας δεδομένων, η δημιουργία μικρο-εμβόλων από την CPB και η κακής ποιότητας τεχνική εφαρμογή της CPB αποτελούν την επικρατούσα άποψη σχετικά με την αιτιολογική σχέση της CPB και των POD/POCD.^(77, 81, 82)

7.2 Ο ρόλος της SIRS

Η νευρο-ενδοκρινή απάντηση στο stress και η επακόλουθη SIRS προτείνονται ως μείζονες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των POD/POCD.^(72, 79, 83) Το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, η εξουδετέρωση της δράσης της ηπαρίνης με τη χορήγηση πρωταμίνης και η επαφή των έμμορφων συστατικών του αίματος με τα υλικά

του κυκλώματος της CPB επιτείνουν την περι-επεμβατική SIRS.⁽⁸⁴⁾ Αποτέλεσμα των προαναφερθέντων αποτελούν: η δυσλειτουργία του BBB, η ανάπτυξη έντονου εγκεφαλικού οιδήματος, η επιδείνωση της φλεγμονής και η αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη POCD.^(79, 85)

7.3 Το διεγχειρητικό περιβάλλον

Το διεγχειρητικό περιβάλλον αναγνωρίζεται, όλο και περισσότερο, ως κομβικός παράγοντας στην παθογένεση των POD/POCD. Η CPB και η SIRS σε συνδυασμό με τους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης POD/POCD και την διεγχειρητική αιμο-αραίωση, την υπερπηκτικότητα και τις ακραίες τιμές της αρτηριακής πίεσης συμβάλλουν στην υψηλή συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.^(79, 86) Αξίζει να σημειωθεί ότι πτώση των επιπέδων αιματοκρίτη μεγαλύτερη από 12% ή/και επίπεδα αιματοκρίτη 15-17% έχουν αναγνωριστεί ως ουδός για την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας.^(79, 87)

8. POD/POCD και μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Η επίπτωση των POD/POCD ποικίλλει ανάλογα με το είδος της επέμβασης και τον περιεγχειρητικό κίνδυνο.^(3, 5, 10)

8.1 POD

Ασθενείς που υποβάλλονται σε ωτορινολαρυγγολογικές επεμβάσεις και επεμβάσεις γενικής χειρουργικής εμφανίζουν ποσοστά POD έως 13%. Στις επεμβάσεις αορτής και στις μείζονες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις η επίπτωση αυξάνεται σε ποσοστά >29% και >50% αντίστοιχα.⁽⁵⁾

Στους ασθενείς με κάταγμα ισχίου/μηρού το ποσοστό του POD αγγίζει το 62%. Παράγοντες όπως: η μεγάλη ηλικία, η συνοσηρότητα, ο υψηλός κίνδυνος των μικρο-εμβολικών επεισοδίων με λιπώδη έμβολα, και οι αυξημένες ανάγκες για μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια θα μπορούσαν να αποτελούν πιθανά την εξήγηση των αυξημένων ποσοστών POD στη συγκεκριμένη ομάδα επεμβάσεων.⁽⁵⁾

Επιπλέον, το POD εμφανίζεται συχνότερα στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό. Ποσοστό έως και 80% της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών βρίσκεται αντιμέτωπο με τον κίνδυνο εμφάνισης οποιασδήποτε μορφής POD.^(5, 88)

8.2 POCD

Τα ποσοστά εμφάνισης της POCD διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τον ορισμό, τις χρησιμοποιούμενες ψυχομετρικές δοκιμασίες, το χρονικό διάστημα αξιολόγησης μετεγχειρητικά και την επεμβατική πράξη.⁽¹⁰⁾

Η αναφερόμενη επίπτωση της POCD, την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, είναι 41%-75% και φαίνεται να ελαττώνεται (18% - 45%) σε βάθος 3 μηνών.⁽⁶⁷⁾ Σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας (>60 έτη), που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (διάρκειας >120 λεπτά της ώρας), υπό γενική αναισθησία, η επίπτωση στους 3 μήνες έχει υπολογιστεί στο 10%.⁽¹²⁾

Οι μείζονες επεμβατικές πράξεις όπως οι ενδοκοιλιακές, ενδοθωρακικές και αγγειοχειρουργικές, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης POCD σε αντίθεση με τις λιγότερο επεμβατικές πράξεις και τις επεμβάσεις νοσηλείας μίας ημέρας. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις εμφανίζουν πολύ υψηλά ποσοστά βραχυπρόθεσμης και

μακροπρόθεσμης POCD, αντίστοιχα με αυτά των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.⁽¹⁰⁾ Ωστόσο, η εφαρμογή πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης φαίνεται ότι μειώνει την εμφάνιση POCD σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής.⁽⁹⁾ Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη με 225 συμμετέχοντες, προχωρημένης ηλικίας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις ταχείας ανάρρωσης ολικής αρθροπλαστικής γόνατος και ισχίου, η επίπτωση της POCD μεταξύ της πρώτης και δεύτερης μετεγχειρητικής εβδομάδας υπολογίστηκε στο 9,1% και στους τρεις μήνες στο 8,0%.⁽⁹⁾

Τέλος, οι Evered και συνεργάτες απέδειξαν ότι η εμφάνιση της POCD ήταν υψηλότερη στις επτά ημέρες μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις, αλλά ανεξάρτητη από τον τύπο της επεμβατικής πράξης στους 3 μήνες μετεγχειρητικά. Αυτό θα μπορούσε να υποστηρίξει την υπόθεση ότι και άλλοι παράγοντες, εκτός από την αναισθησία και την επεμβατική πράξη, είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη των POD/POCD.^(12, 59, 61)

9. POD/POCD. Η πιθανή νευροπροστατευτική δράση της αναισθησίας

Η νευροπροστατευτική δράση (neuroprotection) αποτελεί έναν ευρύ όρο ο οποίος περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη παρεμβάσεις.⁽⁸⁹⁾ Η φαρμακολογική νευροπροστατευτική δράση αφορά στη χορήγηση παραγόντων με σκοπό την μείωση της πιθανής προκύπτουσας εγκεφαλικής βλάβης περιεμβατικά. Η αυξημένη ανοχή του εγκεφαλικού ιστού στην ισχαιμία και η μεταβολή της αντίδρασης του εγκεφάλου στην μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων αποτελούν τους πιθανούς μηχανισμούς της φαρμακολογικής νευροπροστατευτικής δράσης.⁽⁹⁰⁾

9.1 Θειοπεντάλη

Η θειοπεντάλη είναι ο πρώτος ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας που μελετήθηκε για την πιθανή νευροπροστατευτική της δράση.^(89, 90) Θεωρείται ότι μειώνει τις απαιτήσεις του εγκεφάλου για την αδενική τριφωσφατάση, με επακόλουθο την βελτίωση της ανοχής του εγκεφάλου στην ισχαιμία.⁽⁸⁹⁾ Ωστόσο, τα δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα. ⁽⁸⁹⁾ Σε μία αναδρομική μελέτη για την επίδρασή της στην αυξημένη ενδοκράνια πίεση, σε σύγκριση με τον υπέρτονο νατριούχο ορό, η θειοπεντάλη μείωσε την ενδοκράνια πίεση αλλά όχι τόσο αποτελεσματικά όσο ο υπέρτονος ορός.⁽⁹¹⁾ Σε σύγκριση με την προποφόλη, η θειοπεντάλη όταν χρησιμοποιείται ως παράγοντας εισαγωγής στην αναισθησία, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για POD, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες εκλεκτικές επεμβατικές πράξεις.⁽⁹²⁾

9.2 Προποφόλη

Η προποφόλη αποτελεί έναν από τους νεότερους ενδοφλέβιους αναισθητικούς παράγοντες και αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική στην ικανότητα σύζευξης της αιματικής ροής με τον μεταβολισμό του εγκεφάλου (flow-metabolism coupling).⁽⁹⁰⁾ Διατηρεί την ικανότητα προσαρμογής της εγκεφαλικής αιματικής ροής στις μεταβολές της μερικής πίεσης CO₂, με τελικό αποτέλεσμα τη βέλτιστη διαχείριση της ισχαιμίας. ⁽⁹⁰⁾ Έχει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μειώνει την, προκαλούμενη από το στρες, απόπτωση. ^(90, 93) Επιπλέον, αυξάνει την ανοχή των νευρώνων στην υποξία, και βελτιώνει την ποιότητα της ανάνηψης του εγκεφάλου.^(89, 93-95) Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη, στην οποία αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της

τιτλοποίησης της δόσης στο "burst suppression", πριν και κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της ροής του ανευρύσματος του εγκεφάλου, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν προποφόλη και στην ομάδα ελέγχου.⁽⁹⁶⁾ Ωστόσο, η προποφόλη, κατά την χορήγησή της σε πειραματόζωα, σε συνδυασμό με την δεξμετομιδίνη, φαίνεται ότι παρέχει πιο ισχυρή νευροπροστατευτική δράση.⁽⁹⁷⁾ Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της προποφόλης, η βέλτιστη διαχείριση του χρονικού διαστήματος και της δόσης χορήγησής της θα μπορούσε να είναι η απάντηση στην βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.

9.3 Πτητικά αναισθητικά

Ως πιθανοί μηχανισμοί νευροπροστασίας των πτητικών αναισθητικών προτείνονται η ενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων και η αναστολή της δράσης των διαμορφωτών των τελικών άκρων των πρωτεϊνών.⁽⁹⁰⁾ Ωστόσο, τα δεδομένα είναι ακόμα ελλιπή, κυρίως για τα πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη τους. Η διατήρηση της αναισθησίας με δεσφλουράνιο, σε σύγκριση με το σεβοφλουράνιο, οδηγεί σε καλύτερης ποιότητας αφύπνιση και μειωμένα ποσοστά έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλης διάρκειας επεμβατικές πράξεις.⁽⁵⁹⁾ Επιπλέον, φαίνεται ότι η χορήγηση σεβοφλουρανίου έχει αρνητική επίδραση στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία συγκριτικά με τη χορήγηση προποφόλης.⁽⁹⁸⁾ Η διατήρηση της αναισθησίας με προποφόλη σχετίζεται με υψηλότερες τιμές πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου, σε σύγκριση με τη χορήγηση πτητικών αναισθητικών, αλλά όχι με καλύτερες τιμές στις κλίμακες "χαλάρωσης του εγκεφάλου" (brain relaxation scores).⁽⁹⁰⁾ Περισσότερες μελέτες και δεδομένα, αποδεικνύονται αναγκαία για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πιθανή νευροπροστατευτική δράση των πτητικών αναισθητικών.⁽⁹⁹⁾

9.4 Λοιποί φαρμακευτικοί παράγοντες και παρεμβάσεις

Αρκετοί φαρμακευτικοί παράγοντες καθώς επίσης και παρεμβάσεις έχουν μελετηθεί για την πιθανή νευροπροστατευτική τους δράση. Οι Hudetz και συνεργάτες⁽¹⁰⁰⁾ προτείνουν ότι η κεταμίνη έχει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μειώνει τα ποσοστά POCD την πρώτη εβδομάδα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η διεγχειρητική χορήγηση μαγνησίου βελτιώνει την γνωσιακή λειτουργία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή

καρωτίδων, αλλά η χορήγηση μαγνησίου δεν φαίνεται να έχει αποτέλεσμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.^(101, 102)

Η ενδοφλέβια λιδοκαΐνη δεν μειώνει τα ποσοστά έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ σε υψηλές δόσεις αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη POCD.^(53, 103) Η ενδοφλέβια χορήγηση ονδασεντρόνης μετεγχειρητικά φαίνεται να προστατεύει τη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση αποκατάστασης ισχίου.⁽¹⁰⁴⁾

Αν και τα δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα, αξίζει να αναφερθεί η σημασία του βάθους της αναισθησίας και της παρακολούθησης αυτού στην προσπάθεια μείωσης της επίπτωσης των POD/POCD.⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾ Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι πιο θετικά όταν η παρακολούθηση του βάθους της αναισθησίας συνδυάζεται με την παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας.⁽¹⁰⁶⁾

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η νευροπροστασία δεν είναι “one-man show”, αλλά για την επίτευξη των βέλτιστων αποτελεσμάτων, η πολυπαραγοντική προσέγγιση και η συνεργασία της ομάδας κερδίζει συνεχώς έδαφος.^(109, 110)

10. POD/POCD και ποιότητα ζωής

Το POD και η POCD επηρεάζουν πολλές πτυχές της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ συνδέονται με υψηλά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας. (3-5) Φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση ανάμεσα στις POD/POCD και την παράταση του χρόνου νοσηλείας και αποκατάστασης. Η διάρκεια του χρόνου νοσηλείας (έως και 5 ημέρες) και η ανάγκη επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο αυξάνονται σε ασθενείς με POD/POCD.^(5, 111)

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οποιαδήποτε μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο μείζονων επιπλοκών, όπως, η καρδιακή ανακοπή, η πνευμονική εμβολή, η αναπνευστική ανεπάρκεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. ^(5, 111) Ο κίνδυνος για αυτές, τις απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, αυξάνεται κατά 2 - 5 φορές σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας. ^(5, 111)

Η μετεγχειρητική έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της "physical frailty", σε τριπλασιασμό της ανάγκης για φιλοξενία σε ιδρύματα αποκατάστασης και σε πλήρη απώλεια της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης.⁽¹²⁾ Επιπλέον, ο πενταετής κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας ανέρχεται σε ποσοστό 70%, σε σύγκριση με το 35% των ασθενών με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία.⁽¹²⁾

Συμπερασματικά, αξίζει να τονιστεί ότι, αν και οι POD/POCD δεν θεωρούνται άμεσα απειλητικές για τη ζωή διεγχειρητικές επιπλοκές, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικές πράξεις και εμφανίζουν POD/POCD αντιμετωπίζουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου, μεγάλα ποσοστά αναπηρίας και μη αποδεκτά επίπεδα ποιότητας ζωής.

11. POD/POCD και κόστος

Η μετεγχειρητική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας αυξάνει σημαντικά το ετήσιο υγειονομικό κόστος.^(7, 111, 112) Το 2004 το επιπρόσθετο κόστος υπολογίστηκε στα €2.281 τουλάχιστον ανά ασθενή και έκτοτε συνεχίζει να αυξάνεται.^(5, 71, 108, 111, 113) Αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε έτος 12,5 εκατομμύρια ασθενείς, ηλικίας >65 έτη, εισάγονται σε Νοσηλευτικά Ιδρύματα στις Η.Π.Α. και ποσοστό τουλάχιστον 20% αυτών θα εμφανίσουν κάποια μορφή έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας, αυξάνοντας το ημερήσιο κόστος νοσηλείας κατά 2,5 φορές τουλάχιστον.^(5, 113)

Οι Vacas και συνεργάτες⁽¹¹²⁾ περιγράφουν το κόστος νοσηλείας των ασθενών με μετεγχειρητική γνωσιακή έκπτωση ως "αστρονομικό" καθώς στην Αμερική το επιπλέον υγειονομικό κόστος μπορεί να φθάσει στα €139 δισεκατομμύρια ανά έτος. Τα έξοδα μεταβάλλονται ανάλογα με τη σοβαρότητα των POD/POCD και είναι συγκρίσιμα με το κόστος της καρδιαγγειακής νόσου και του ΣΔ.^(112, 113) Επίσης, τα προαναφερθέντα νούμερα αφορούν αποκλειστικά το κόστος νοσηλείας και σε αυτά δεν συνυπολογίζονται τα έξοδα της μετέπειτα αυξημένης φροντίδας των ασθενών, τα οποία ανέρχονται σε €54.752 ετησίως ανά ασθενή, αυξάνοντας επιπλέον το ετήσιο κόστος νοσηλείας και φροντίδας των ασθενών με μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας.⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾

12. Μελέτες σχετικά με τη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία

Πίνακας 10. Μελέτες με επαρκή δεδομένα για τη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία.

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Monk, 2009 ⁵⁶	Προοπτική	Μείζονες μη-καρδιοχειρουργικές	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά POCD (3 μήνες) στους ηλικιωμένους ($P < 0,001$) • Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου POCD (3 μήνες): χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού • POCD (εξιμήριο, 3 μήνες): αυξημένη θνητότητα στους 3 και 12 μήνες μετεγχειρητικά
Hudetz, 2009 ⁸⁴	Τυχαίοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	<ul style="list-style-type: none"> • Κεταμίνη: αυξάνει το POCD την 1^η εβδομάδα μετεγχειρητικά ($P < 0,001$) • Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη δράση της
Mack, 2009 ¹⁰¹	Τυχαίοποιημένη	Αγγειοχειρουργικές	Οι χαμηλές δόσεις μαγνησίου διεγχειρητικά προστατεύουν από τη γνωσιακή έκπτωση μετά από ενδαρτηρεκτομή καρωτίδων ($P < 0,01$)
Mathew, 2009 ⁵³	Τυχαίοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	<ul style="list-style-type: none"> • Η χορήγηση λιδοκαΐνης διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεν μειώνει το υψηλό ποσοστό POCD ($P = 0,97$) • Υψηλότερες δόσεις λιδοκαΐνης είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες POCD ($P = 0,004$)
Mitchell, 2009 ¹⁰³	Τυχαίοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Δεν αποδείχθηκε η νεύρο-προστατευτική δράση της λιδοκαΐνης
Slater, 2009 ⁶⁴	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Η πτώση των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας διεγχειρητικά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης ($P = 0,024$)
Steinmetz, 2010 ¹⁰⁵	Προοπτική	Μη-καρδιοχειρουργικές	Δεν παρατηρήθηκε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα
Evered, 2011 ⁸⁹	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές Ορθοπεδικές	<p>Η επίπτωση του POCD σε ηλικιωμένους ασθενείς στις 7 ημέρες ($P < 0,01$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Είναι υψηλότερη μετά από CABG συγκριτικά με THJR, • Ανεξάρτητη στους 3 μήνες ($P = 0,24$) • Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν είναι προγνωστικοί για εμφάνιση POCD
Siepe, 2011 ⁸⁶	Τυχαίοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Η διατήρηση των φυσιολογικών πιέσεων πλήρωσης κατά το νορμοθερμικό CPB (80-90 mmHg) σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά βραχυπρόθεσμων POCD και POD ($P = 0,017$)
Ballard, 2012 ¹⁰⁶	Τυχαίοποιημένη	Λαπαροτομίες Ορθοπεδικές	<ul style="list-style-type: none"> • Η ήπια, μέτρια και σοβαρή POCD είναι ιδιαίτερα αυξημένες έως και 1 χρόνο μετεγχειρητικά ($P = 0,015$, $P = 0,02$, $P = 0,36$) • Η διεγχειρητική παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας και της εγκεφαλικής οξυγόνωσης φαίνεται να μειώνει την POCD ($P < 0,05$)

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Kline, 2012 ⁵⁷	Αναδρομική	Μη-καρδιοχειρουργικές	Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής ατροφίας 5 - 9 μήνες μετεγχειρητικά
Saczynski, 2012 ⁷³	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Το POD σχετίζεται με σημαντική ένταση και μεγαλύτερης διάρκειας γνωσιακή έκπτωση σε διάστημα 12 μηνών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση
Chan, 2013 ¹⁰⁷	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη	Μειζονες μη-καρδιοχειρουργικές	Η χορήγηση αναισθησίας με την εφαρμογή BIS μειώνει τον κίνδυνο της POCD στους 3 μήνες σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα (10,2% vs. 14,7%, P=0,025)
Kruger, 2013 ¹⁰⁹	Βάση καταγραφής GERAADA	Οξύς διαχωρισμός αορτής τύπου-A	Η χορήγηση στεροειδών φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη νευρολογική έκβαση
Lamy, 2013 ⁷⁷	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Ένα χρόνο μετά από 1 CABG δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά στη γνωσιακή λειτουργία ανάμεσα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε off-pump- και on-pump-CABG
Mathew, 2013 ¹⁰²	Τυχαιοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Η χορήγηση μαγνησίου κατά τη διάρκεια και μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν μειώνει το POCD (P=0,93)
Mu, 2013 ⁷⁴	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Υψηλά επίπεδα κορτιζόλης ορού την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νευρογνωσιακής δυσλειτουργίας 7 ημέρες μετά από CABG (P=0,003)
Radtke, 2013 ¹⁰⁸	Προοπτική	Μη-καρδιοχειρουργικές	Η διεγχειρητική παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας συνδέεται με χαμηλότερη επίπτωση POD (P=0,036)
Sauer, 2013 ⁵⁸	Τυχαιοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Στα 7,5 έτη επαναληπτικών επισκέψεων μετά από off-pump-CABG διαπιστώθηκε παρόμοια ή/και καλύτερη νευρογνωσιακή λειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI (P<0,01)
Colton, 2014 ⁹²	Αναδρομική	-	Η προποφόλη δεν έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στην ενδοκράνια υπέρταση
Ellard, 2014 ⁷¹	Αναδρομική	Αγγειοχειρουργικές	Η επίπτωση του POD ήταν ίδια μετά από τοπική, περιοχική ή γενική αναισθησία (P=0,56)
Fang, 2014 ⁶⁵	Προοπτική	Microvascular decompression	Οι υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης αυξάνουν την επίπτωση των βραχυπρόθεσμων POCD
Kok, 2014 ⁷⁶	Πιλοτική	Καρδιοχειρουργικές	* Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην εγκεφαλική οξυγόνωση * Η χρήση CPB αναγνωρίστηκε σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση μακροπρόθεσμων νευρογνωσιακών διαταραχών (P=0,027)
Krenk, 2014 ⁹	Προοπτική	Ορθοπεδικές	Η επίπτωση της βραχυπρόθεσμης, αλλά όχι της μακροπρόθεσμης, POCD σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και γόνατος φαίνεται να είναι χαμηλότερη με την προσέγγιση ταχείας ανάρρωσης

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Mahajan, 2014 ⁹⁷	Τυχαιοποιημένη	Νευροχειρουργικές	Η νευροπροστασία με την προποφύλη στο στάδιο του "clipping" (επεμβάσεις ανευρύσματος εγκεφάλου) δεν αποδείχθηκε αρκετή
Ottens, 2014 ⁶⁶	Τυχαιοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Η ομάδα θεραπείας δεν διέφερε σημαντικά στην επίπτωση της POCD 1 (P=0,09) ή 12 (P=0,24) μήνες μετεγχειρητικά
Papadopoulos, 2014 ¹⁰⁴	Τυχαιοποιημένη	Ορθοπεδικές	Η μετεγχειρητική χορήγηση ονδασετρόνης φαίνεται να προστατεύει και ίσως να βελτιώνει τη νευρογνωσική λειτουργία των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση κατάγματος ισχίου υπό γενική αναισθησία
Saporito, 2014 ⁹³	Προοπτική	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και μείζονες επεμβάσεις	Η πρώιμη μορφή του POD είναι συχνή μετά από μείζονες επεμβάσεις, ακόμα και επί απουσίας γνωστών παραγόντων κινδύνου (P<0,02)
Shi, 2014 ⁹⁵	Μελέτη σε πειραματόζωα	-	Η προποφύλη έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες για τις βλάβες που προκαλούνται από την ισχαιμία του εγκεφάλου
Wang, 2014 ⁹⁸	Τυχαιοποιημένη	-	Ο συνδυασμός προποφύλης-δεξμετομιδίνης έχει ισχυρότερη νευροπροστατευτική δράση ενάντια στις βλάβες της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης
Zhang, 2014 ⁹⁶	Μελέτη σε πειραματόζωα	-	Η προποφύλη έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες για τις βλάβες που προκαλούνται στον ιππόκαμπο από την υποξία
Zhu, 2014 ⁶⁷	Προοπτική	Ορθοπεδικές	Η διεγχειρητική μετάγγιση >3 μονάδων RBCs είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου POCD σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου (P<0,05)
Hudetz, 2015 ⁸⁴	Τυχαιοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Το RIPC προλαμβάνει τη βραχυπρόθεσμη POCD (P<0,05), αλλά δεν φαίνεται να επιδρά στο POD (P=0,54)
Tachibana, 2015 ⁵⁹	Πιλοτική	Μείζονες >4 ώρες	<ul style="list-style-type: none"> • Η γενική αναισθησία με δεσφλουράνιο στους ηλικιωμένους ασθενείς σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ανάνηψης • Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία με δεσφλουράνιο έχουν καλύτερη γνωστική λειτουργία συγκριτικά με τη γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο (P<0,05)
Cereghetti, 2017 ⁶⁸	Αναδρομική	Καρδιοχειρουργικές	Οι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου του POD είναι προγνωστικοί παράγοντες για μεγαλύτερης διάρκειας και έντασης POD
Chen, 2017 ⁷⁰	Τυχαιοποιημένη	Ορθοπεδικές	Η γενική αναισθησία συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης σε σύγκριση με τη συνδυασμένη γενική αναισθησία (P=0,005)
Del Felice, 2016 ⁶⁷	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Πτώση των επιπέδων αιματοκρίτη <12% διεγχειρητικά αποτελεί την ουδό για γνωστική έκπτωση

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Dokkedal, 2016 ⁶¹	Προοπτική	Όλα τα είδη	<ul style="list-style-type: none"> • Παρατηρήθηκε, μικρή αλλά στατιστικά σημαντική, έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας στο δίδυμο αδελφό που υποβλήθηκε σε τουλάχιστον μία μείζονα επέμβαση • Δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση των μειζόνων επεμβάσεων και της αναισθησίας με την μακροπρόθεσμη νευρογνωσιακή λειτουργία
Micha, 2016 ⁹⁹	Τυχαιοποιημένη	Μείζονες μη-καρδιοχειρουργικές	Παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της γενικής αναισθησίας με σεβοφλουράνιο στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία
Rappold, 2016 ⁶⁰	Προοπτική	Μη-καρδιοχειρουργικές	Η μετεγχειρητική γνωσιακή έκπτωση στον 1 μήνα σχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις του ειδικού εγκεφαλικού βιοδείκτη GFAP
Tzimas, 2016 ⁶²	Προοπτική	Ορθοπεδικές	<ul style="list-style-type: none"> • Η προηγούμενη έκθεση των ηλικιωμένων στη γενική αναισθησία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παρατεταμένη έκπτωση γνωσιακής λειτουργίας • Η επανειλημμένη έκθεση στη γενική αναισθησία φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πιο σοβαρή βραχυπρόθεσμη POCD
Abrahamov, 2017 ⁸⁵	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Το σημείο και η έκταση της βλάβης του BBB, αλλά όχι η έκταση των μικρο-εμβολικών επεισοδίων, σχετίζεται με POCD
Glumac, 2017 ¹¹⁰	Τυχαιοποιημένη	Καρδιοχειρουργικές	Η προεγχειρητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης θα μπορούσε να μειώσει τη φλεγμονώδη απάντηση και τον κίνδυνο του βραχυπρόθεσμου POCD
Kok, 2017 ⁷⁶	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Η μετεγχειρητικά νευρογνωσιακή έκπτωση θα μπορούσε να αποδοθεί μεμονωμένα στο CPB
Knippp, 2017 ⁸²	Προοπτική	Καρδιοχειρουργικές	Τα ασυμπτωματικά, μικρής έκτασης, ισχαιμικά εγκεφαλικά δεν φαίνεται να επηρεάζουν την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία
Todd, 2017 ⁵⁴	Προοπτική	Ορθοπεδικές	Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με διαταραχές ύπνου αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης POD
Tzimas, 2018 ⁶⁹	Τυχαιοποιημένη	Ορθοπεδικές	Το είδος της αναισθησίας δεν φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση POCD, σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου
Zhang, 2018 ⁵⁵	Τυχαιοποιημένη Μερική ανάλυση	Μείζονες επεμβάσεις καρκίνου	Η ανεπάρκεια βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο βραχυπρόθεσμου POCD

13. ΣΔ ΙΙ και γνωσιακή λειτουργία

13.1 Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι περίπου 171 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από ΣΔ και ότι ο αριθμός των ασθενών θα έχει διπλασιαστεί έως το 2030. Ο ΣΔΙΙ αποτελεί μία από τις δύο κυριότερες μορφές του ΣΔ.⁽¹¹⁴⁾ Χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και σχετική ανεπάρκεια αυτής με αποτέλεσμα μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές σε σημαντικά όργανα στόχους (οφθαλμοί, νεφροί, περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα).⁽¹¹⁴⁾

Ο ΣΔΙΙ επηρεάζει περισσότερο από το ένα τέταρτο του πληθυσμού, ηλικίας μεγαλύτερης από 65 έτη, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.^(43, 115) Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΣΔΙΙ, συνεχίζει να αυξάνεται, η ανάγκη να κατανοήσουμε τις επιπλοκές του ΣΔΙΙ, ιδιαίτερα στον γηριατρικό πληθυσμό, αποδεικνύεται επιτακτική και αναγκαία.^(43, 116, 117)

Η γνωσιακή δυσλειτουργία αποτελεί μία σημαντική συνοσηρότητα στους ασθενείς με ΣΔΙΙ και συχνά αποδίδεται στις επιπλοκές του ίδιου του ΣΔ όσο και στην χορηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία.⁽⁴⁴⁾ Ωστόσο, οι ειδικοί προτείνουν ότι η συνύπαρξη του ΣΔΙΙ με τη γνωσιακή δυσλειτουργία θα μπορούσε να αποδοθεί σε κοινούς παράγοντες κινδύνου, με πιο σημαντικό και προφανή, την προχωρημένη ηλικία.^(44, 114)

Παρ' όλα αυτά, η γνωσιακή δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα η ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή και η άνοια, αναγνωρίζονται ως σημαντικές επιπλοκές του ΣΔΙΙ. Η γνωσιακή δυσλειτουργία στους ασθενείς με ΣΔΙΙ φαίνεται ότι επηρεάζει τη συνολική λειτουργική κατάσταση των ασθενών και το θεραπευτικό πλάνο.^(43, 44) Ως αποτέλεσμα, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με ΣΔΙΙ θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας ανά έτος.⁽¹¹⁷⁻¹²¹⁾

13.2 Εκδηλώσεις της γνωσιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ

Για τις μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣΔ προτείνεται ο όρος γνωσιακή δυσλειτουργία. Η γνωσιακή δυσλειτουργία αφορά οποιαδήποτε απόκλιση της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών με ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ.^(44, 114, 120)

Ο όρος γνωσιακή δυσλειτουργία στους ασθενείς με ΣΔ δεν είναι δυνατόν να οριστεί σαφώς, ενώ είναι σημαντικό να διαχωριστεί από την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας. Η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας αφορά διαταραχές ικανές να επηρεάσουν έστω και ελάχιστα το βαθμό λειτουργικότητας των ασθενών. Αντίθετα, η γνωσιακή δυσλειτουργία αφορά οποιουδήποτε βαθμού απόκλιση της γνωσιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ, σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς της ίδιας ηλικίας. Οι ασθενείς με γνωσιακή δυσλειτουργία είναι δυνατόν να μην πληρούν τα επίσημα κριτήρια διάγνωσης των γνωσιακών διαταραχών, αλλά ούτε και τα κριτήρια για να κατηγοριοποιηθούν ως “γνωσιακά υγιείς”.^(44, 114)

◆ Άνοια

Η άνοια αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση της γνωσιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με ΣΔ.^(43, 44, 122) Υπολογίζεται ότι στους ασθενείς με ΣΔΙΙ ο κίνδυνος εκδήλωσης άνοιας αυξάνεται κατά 50% έως 100%.⁽¹²²⁾

◆ Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild neurocognitive disorder)

Η σχέση του ΣΔΙΙ με την ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή έχει μελετηθεί ελάχιστα προς το παρόν.^(43, 44) Ο κίνδυνος των ασθενών με ΣΔΙΙ για ανάπτυξη ήπιας νευρογνωσιακής διαταραχής υπολογίζεται αδρά σε ποσοστό 20%.⁽¹²³⁾ Επίσης, προτείνεται ότι ο ΣΔΙΙ θα μπορούσε να επιταχύνει την εξέλιξη της ήπιας νευρογνωσιακής διαταραχής σε άνοια, ωστόσο τα δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα.⁽¹²⁴⁾

◆ Μείωση της γνωσιακής λειτουργίας οφειλόμενη στον Σακχαρώδη Διαβήτη (Diabetes-specific decrements)

Ο ΣΔ είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πολύ μικρή, έως ελάχιστη, έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, γνωστή και ως “diabetes-specific decrements”.^(44, 125) Σε αντίθεση με την ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή η μείωση της γνωσιακής λειτουργίας δεν αξιολογείται ως τόσο σοβαρή ώστε να κατηγοριοποιηθεί ως έκπτωση.⁽¹²⁵⁾ Οι ασθενείς με ΣΔΙΙ που εμφανίζουν “diabetes-specific decrements” παρουσιάζουν ελάχιστη απόκλιση από τους γνωσιακά υγιείς στις δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας.⁽¹²⁶⁾ Αυτή η, πολύ μικρή έως ελάχιστη, έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας εμφανίζεται σε οποιαδήποτε

ηλικία και είναι δυνατόν να επηρεάζει όλους τους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας (μνήμη, εκτελεστική ικανότητα και ταχύτητα αντίδρασης).⁽¹²⁷⁾

13.3 Παράγοντες κινδύνου

Ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος, τα επεισόδια υπο-και υπερ-γλυκαιμίας, η προχωρημένη ηλικία, η συνύπαρξη κατάθλιψης και οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα έχουν αναγνωρισθεί ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔΙΙ.^(125, 128-131) Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος έχει θετική ή αρνητική επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία ή στην εξέλιξη της γνωσιακής δυσλειτουργίας των ασθενών με ΣΔΙΙ.^(130, 132) Μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι ορισμένα αντιδιαβητικά δισκία είναι πιθανό να σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας, αλλά το συγκεκριμένο συμπέρασμα πρέπει να αξιολογηθεί με προσοχή, καθώς δεν έχει εξαχθεί λαμβάνοντας υπ' όψιν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.^(44, 133)

13.4 Επίδραση της γνωσιακής δυσλειτουργίας στον ΣΔ

Η γνωσιακή δυσλειτουργία, τόσο η ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή όσο και η άνοια, ιδιαίτερα η σοβαρού βαθμού, έχουν σημαντική επίδραση στην καθημερινότητα των ασθενών με ΣΔΙΙ.⁽⁴⁴⁾ Αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στον ΣΔΙΙ, παρ' όλα αυτά κάποιες πτυχές της γνωσιακής δυσλειτουργίας συνδέονται σε σημαντικό βαθμό με αυτόν.^(134, 135)

Η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, η τήρηση του απαραίτητου πλάνου θεραπείας και η εναρμόνιση αυτών με το πλάνο διατροφής και άσκησης, απαιτούν περίπλοκο σχεδιασμό και ορισμένες φορές λήψη σύνθετων αποφάσεων.⁽⁴⁴⁾ Οι ασθενείς με ΣΔΙΙ και συνυπάρχουσα γνωσιακή δυσλειτουργία αποδεικνύονται λιγότερο αποτελεσματικοί και ικανοί για τη διεκπεραίωση των προαναφερθέντων. ^(134, 135) Επιπλέον, η γνωσιακή δυσλειτουργία εκθέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρά υπο- ή/ και υπερ-γλυκαιμικά επεισόδια, τα οποία με τη σειρά τους θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνα για την περαιτέρω εξέλιξη της γνωσιακής δυσλειτουργίας εδραιώνοντας την πιθανή αμφίδρομη σχέση του ΣΔΙΙ με τη γνωσιακή δυσλειτουργία.^(128, 134, 136, 137)

14. ΣΔ και μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία

Η πιθανή επίδραση του ΣΔ στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία έχει αποτελέσει αντικείμενο αρκετών ερευνών, ωστόσο η μεταξύ τους σχέση παραμένει αδιευκρίνιστη, κυρίως λόγω της έλλειψης υψηλής ποιότητας δεδομένων.^(8, 27, 138)

Συνολικά έχουν δημοσιευθεί 27 υπο-αναλύσεις από μελέτες παρατήρησης (20 προοπτικές, 7 αναδρομικές) (*πίνακας 11Α και 11Β* και μόνον 2 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (*πίνακας 11Γ*)).^(101, 139-167) Οι περισσότερες από αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας.^(140, 142-148, 150-160, 162, 166) Ωστόσο, η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την ακριβή σχέση του ΣΔ στη μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά δεν είναι δυνατή.^(4, 5, 8, 27, 138)

- ◆ Η έλλειψη σαφούς ορισμού του ΣΔ,
- ◆ το μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων με ΣΔ,
- ◆ ο διαχωρισμός των ασθενών με βάση τον τύπο του ΣΔ,
- ◆ η αξιολόγηση των συνοσηροτήτων των ασθενών και
- ◆ η έλλειψη σαφούς ορισμού της μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας,

συμβάλλουν στην αδυναμία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση, και την ακριβή σχέση, του ΣΔ στη μετεγχειρητική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας.

Σχετικά με τον καθορισμό των χαρακτηριστικών των ομάδων υψηλού κινδύνου και των πιθανών επικουρικών παραγόντων, που αιτιολογούν την συσχέτιση του ΣΔ και της μετεγχειρητικής μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας δεν υπάρχουν έως τώρα αρκετά δεδομένα.^(8, 27, 138)

15. Υπο-αναλύσεις μελετών σχετικά με την πιθανή επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία

Πίνακας 11Α. Προοπτικές μελέτες.

Μελέτη	Ποσοστό ασθενών με ΣΔ	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Ορισμός ΣΔ	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Sasajima, 2000 ¹³⁹	29,1%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POD 29,1% Ο ΣΔ δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για POD
Villalpand-Berumen, 2003 ¹⁴¹	Δεν αναφέρεται	Δεν διεκρινίζεται	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POD 12% Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης περι-επεμβατικά αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Bucerius, 2003 ¹⁴⁰	33,3%	Καρδιοχειρουργικές	PGL> 120mg/dl	Επίπτωση: POD 12,4% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Bucerius, 2005 ¹⁴¹	37%	Καρδιοχειρουργικές	PGL>120mg/dl	Επίπτωση: POD 10% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Kadoi, 2006 ¹⁴⁴	23,8%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POCD 27,3% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POCD στους 6 μήνες
Mocco, 2006 ¹⁴⁵	25%	Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδων	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POCD (24 ώρες, 30 ημέρες) 18% και 9% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για POCD στις 30 ημέρες
Notzold, 2006 ¹⁴⁶	41,1%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για χειρότερης έκβασης POCD
Puskas, 2007 ¹⁴⁹	27,6%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: γνωσιακών διαταραχών 40% Στους μη διαβητικούς ασθενείς η διεγχειρητική υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γνωσιακών διαταραχών
Tan, 2008 ¹⁵²	24,5%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POD 23% και Subsyndromal 34% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για Subsyndromal παραλήρημα
Liu, 2009 ¹⁵³	31,2%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POCD (7 ημέρες, 3 μήνες) 49,1% και 11,2% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για POCD στους 3 μήνες
Afonso, 2010 ¹⁵⁴	21%	Επεμβάσεις θωρακικής αορτικής	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POD 34% Ο ΣΔ δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Nikolic, 2012 ¹⁵⁶	24,3%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διεκρινίζεται	Επίπτωση: POD 20% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD

Μελέτη	Ποσοστό ασθενών με ΣΔ	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Ορισμός ΣΔ	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Smulter, 2013 ¹⁵⁷	16,2%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 54,9% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Toeg, 2013 ¹⁵⁸	29,3%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POCD (έξοδος, 3 μήνες) 38% και 19% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POCD κατά την έξοδο
Heyer, 2014 ¹⁵⁹	18%	Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδων	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POCD (24 ώρες) 28,4% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για βραχυπρόθεσμη POCD
Krzych, 2014 ¹⁶⁰	25%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 4,1% Ο ΣΔ και η PGL>144mg/dl φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Perez, 2015 ¹⁶²	52,8%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POCD (6 μήνες) 50% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μακροχρόνια POCD
Χυ, 2015 ¹⁶⁵	32%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 1,5%, POCD 12,9% Ο ΣΔ δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Visser, 2015 ¹⁶⁴	23,7%	Αγγειοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 4,8% Ο ΣΔ δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Guo, 2016 ¹⁶⁷	Δεν αναφέρεται	Ολική αρθροπλαστική ισχίου	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 21% Οι υψηλές τιμές γλυκόζης φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD

Πίνακας 11B. Αναδρομικές μελέτες.

Μελέτη	Ποσοστό ασθενών με ΣΔ	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Ορισμός ΣΔ	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Gandhi, 2005 ¹⁴³	22,5%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 5,4% Ο ΣΔ και η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για POD
Ganai, 2007 ¹⁴⁷	30%	Μείζονες ενδοκοιλιακές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 60% Ο ΣΔ και η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για POD
Kadoi, 2007 ¹⁴⁸	23%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 22% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Gao, 2008 ¹⁵⁰	5,6%	Επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD 3,3% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD
Oh, 2008 ¹⁵¹	Δεν αναφέρεται	Νευροχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD (3 ημέρες) 21,4% Ο ΣΔ και τα μη φυσιολογικά προεγχειρητικά επίπεδα γλυκόζης φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για POD
Haldenwang, 2012 ¹⁵⁵	13,1%	Διαχωρισμός αορτής τύπου-A	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: παροδικών γνωσιακών διαταραχών 40% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση παροδικών γνωσιακών διαταραχών
Van Eijnsden, 2015 ¹⁶⁶	49%	Καρδιοχειρουργικές	Δε διευκρινίζεται	Επίπτωση: POD (εισαγωγή) 32% Ο ΣΔ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD

Πίνακας 11Γ. Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Μελέτη	Ποσοστό ασθενών με ΣΔ	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Παρέμβαση-Στόχος	Αποτελέσματα - σημαντικά ευρήματα
Schricker, 2014 ¹⁶¹	34,6%	Καρδιοχειρουργικές	PGL 63-110mg/dl	Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης φαίνεται να προλαμβάνει τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκπτωση γνωσιακής λειτουργίας
Saager, 2015 ¹⁶³	6,6%	Καρδιοχειρουργικές	PGL 80-110mg/dl	Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αλλά όχι σοβαρότητα POD. Ο ΣΔ δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για POD

16. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής

Ο ΣΔ έχει αναγνωριστεί ως ένα σημαντικό πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας.⁽¹¹⁴⁾ Υπολογίζεται ότι ο ΣΔ επηρεάζει περίπου 171 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, ενώ έως το 2030 ο αριθμός των ασθενών που θα πάσχουν από ΣΔ θα έχει διπλασιαστεί.⁽¹¹⁴⁾ Ο ΣΔΙΙ αποτελεί μία από τις δύο κυριότερες μορφές ΣΔ.⁽¹¹⁴⁾ Χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και σχετική ανεπάρκεια αυτής, με τελικό αποτέλεσμα τη χρόνια υπεργλυκαιμία.^(8, 114)

Παρόλο που μεγαλύτερη έμφαση έχει δοθεί στην επίδραση και την προκαλούμενη, από τον ΣΔΙΙ, βλάβη τελικών οργάνων στόχων όπως, η καρδιά, οι νεφροί, οι οφθαλμοί και το περιφερικό νευρικό σύστημα, ο εγκέφαλος φαίνεται ότι αποτελεί ένα όργανο που επίσης επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό.⁽¹¹⁴⁾ Οι μακρο- και μικρο-αγγειακές επιπλοκές του ΣΔΙΙ, σε συνδυασμό με την επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στον εγκέφαλο, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε παροδικές ή και μόνιμες νευρογνωσιακές διαταραχές.^(8, 114, 138) Ο ΣΔ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών και δυσμενέστερη νευρολογική έκβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικές πράξεις ή/και αναισθησία.^(8, 138) Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες αφορούν υπο-αναλύσεις ασθενών, με μικρό ποσοστό διαβητικών, που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ το μετεγχειρητικό διάστημα παρακολούθησης περιορίζεται στους 6 μήνες.^(8, 138)

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η μελέτη της επίδρασης του ΣΔΙΙ στη βραχυχρόνια και μακροχρόνια μετεγχειρητική (έως και 9 μήνες) έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας (POD/POCD) ασθενών που υποβάλλονται, υπό γενική αναισθησία, σε εκλεκτικές μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (γενικής χειρουργικής, ουρολογικής, γυναικολογικής και ορθοπεδικής).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

17. Υλικό και Μέθοδος

17.1 Σχεδιασμός

Η παρούσα διατριβή ακολούθησε το μοντέλο της προοπτικής μελέτης παρατήρησης, δείκτου-ελέγχου (case control study), για την αξιολόγηση της:

- ◆ Πιθανής διαφοράς στην ανάπτυξη POD ανάμεσα στην ομάδα ΣΔΙΙ και στην ομάδα ελέγχου την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα.
- ◆ Πιθανής διαφοράς στην ανάπτυξη POCD ανάμεσα στην ομάδα ΣΔΙΙ και στην ομάδα ελέγχου στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά.
- ◆ Πιθανής διαφοράς στην ανάπτυξη POD ανάμεσα στους ινσουλινο-εξαρτώμενους και στους μη ινσουλινο-εξαρτώμενους ασθενείς με ΣΔ την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα.
- ◆ Πιθανής διαφοράς στην ανάπτυξη POCD ανάμεσα στους ινσουλινο-εξαρτώμενους και στους μη ινσουλινο-εξαρτώμενους ασθενείς με ΣΔ στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά.

Για κάθε έναν ασθενή της ομάδας ΣΔΙΙ εισήχθη στη μελέτη ένας ασθενής της ομάδας ελέγχου με παρόμοια ηλικία, φύλο, είδος επέμβασης και μορφωτικό επίπεδο, με σκοπό την ελαχιστοποίηση των συγχυτικών παραγόντων σχετικά με την ανάπτυξη POD/POCD.^(2, 3, 5, 9, 40, 168)

17.2 Περιβάλλον - συνθήκες

Η διδακτορική διατριβή διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο του 2016 έως τον Αύγουστο του 2018 και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, προεδρεύοντος του Καθηγητή Νευρολογίας κυρίου Κυρίτση Αθ. (679/21-9-2015, 18-11-2015). Σχεδιάστηκε σύμφωνα με την αναφορά έκθεσης STROBE (STROBE Statement, *παράρτημα: έντυπο 1*) για τις μελέτες παρατήρησης τύπου δείκτου-ελέγχου και βρίσκεται σε πλήρη συμμόρφωση με τις Αρχές Ηθικής για την Ιατρική Έρευνα σε ανθρώπους (Διακήρυξη του Ελσίνκι).^(169, 170)

17.3 Εμπιστευτικότητα - Δεοντολογία

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν η προαγωγή της ιατρικής επιστήμης και η βελτιστοποίηση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας προς όφελος των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν λεπτομερώς για το

ερευνητικό πρωτόκολλο και τους λόγους διεξαγωγής της μελέτης. Ο ερευνητής απάντησε λεπτομερώς σε όλες τις απορίες των συμμετεχόντων και διασφάλισε την εμπιστευτικότητα των στοιχείων που διατέθηκαν από τον ίδιο τον ασθενή και τον ιατρικό του φάκελο. Όλα τα στοιχεία καταγράφηκαν και αναλύθηκαν εμπιστευτικά καθώς η έρευνα βρίσκεται σε απόλυτη συμμόρφωση με τις διεθνείς νομοθετικές διατάξεις για την προάσπιση της υγείας και την διασφάλιση των προσωπικών δεδομένων και ακολουθεί τους κώδικες των Αρχών Ηθικής για την Ιατρική Έρευνα σε ανθρώπους, όπως αυτοί ορίζονται από την παγκόσμια επιτροπή πειραματικών ερευνών (Διακήρυξη του Ελσίνκι).
(169)

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη αποτελούσε η ενυπόγραφη δήλωσή τους ότι συμφωνούν και συμμετέχουν εκούσια σε αυτήν (*παράρτημα: έντυπο 2 και 3*).

17.4 Συμμετέχοντες - Κριτήρια εισαγωγής

17.4.1 Ομάδα ΣΔ ΙΙ

Ως κριτήρια εισαγωγής καθορίστηκαν:

- i) Ασθενείς με διάγνωση ΣΔΙΙ <10 έτη.
- ii) Ηλικίας 45 - 80 ετών.
- iii) Ταξινόμησης φυσικής κατάστασης κατά ASA I - III.
- iv) Που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική μη-καρδιοχειρουργική επέμβαση (γενικής χειρουργικής, ουρολογικής, γυναικολογικής και ορθοπεδικής) υπό γενική αναισθησία.
- v) Με προβλεπόμενο χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας τουλάχιστον μία ημέρα.
- vi) Γηγενείς ομιλητές της Ελληνικής γλώσσας.^(2, 3, 40, 168, 171, 172)

17.4.2 Ομάδα ελέγχου

Ως κριτήρια εισαγωγής καθορίστηκαν:

- i) Ασθενείς ηλικίας 45 - 80 ετών.
- ii) Ταξινόμησης φυσικής κατάστασης κατά ASA I - III.
- iii) Που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική μη-καρδιοχειρουργική επέμβαση (γενικής χειρουργικής, ουρολογικής, γυναικολογικής και ορθοπεδικής) υπό γενική αναισθησία.

- iv) Με προβλεπόμενο χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας τουλάχιστον μία ημέρα.
- v) Γηγενείς ομιλητές της Ελληνικής γλώσσας.

Για κάθε έναν ασθενή της ομάδας ΣΔΙΙ εισήχθη στη μελέτη ένας ασθενής της ομάδας ελέγχου με παρόμοια ηλικία, φύλο, είδος επέμβασης και μορφωτικό επίπεδο, με σκοπό την προσπάθεια ελαχιστοποίησης του συστηματικού σφάλματος λόγω των συγχυτικών παραγόντων σχετικά με την ανάπτυξη POD/POCD.^(2, 3, 5, 9, 40, 168)

17.5 Συμμετέχοντες - Κριτήρια αποκλεισμού

Ως κριτήρια αποκλεισμού καθορίστηκαν:

- i) Η άρνηση του ασθενή.
- ii) Το ιστορικό χειρουργικής επέμβασης ή αναισθησίας εντός των τελευταίων 30 ημερών.
- iii) Το ιστορικό παθολογίας του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- iv) Η σοβαρή έκπτωση νευρογνωσιακής λειτουργίας με βάση το ερωτηματολόγιο πληροφοριοδότη IQCODE-16.
- v) Η σοβαρή έκπτωση ακοής ή όρασης.
- vi) Το ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών.
- vii) Η βαθμολογία >5 στην κλίμακα αξιολόγησης κατάθλιψης GDS-15.
- viii) Η βαθμολογία <4 (γυναίκες) και <2 (άνδρες) στην κλίμακα αξιολόγησης λειτουργικότητας IADL.
- ix) Η κατανάλωση αλκοόλ >35 μονάδες/εβδομάδα.
- x) Το ιστορικό εξάρτησης ουσιών.
- xi) Παλαιότερος έλεγχος νευρογνωσιακής λειτουργίας.
- xii) Η αιμοδυναμική αστάθεια.
- xiii) Περι-επεμβατικός αποκορεσμός (ένα ή περισσότερα επεισόδια SpO₂<80% διάρκειας μεγαλύτερης των 2 λεπτών).^(2, 3, 40, 168, 169, 171, 172)

17.6 Εκβάσεις

Πρωτογενές αποτέλεσμα:

- ◆ Η πιθανή διαφορά στην ανάπτυξη POD ανάμεσα στην ομάδα ΣΔΙΙ και στην ομάδα ελέγχου την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα.

- ◆ Η πιθανή διαφορά στην ανάπτυξη POCD ανάμεσα στην ομάδα ΣΔΙΙ και στην ομάδα ελέγχου στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά.

Δευτερογενές αποτέλεσμα:

- ◆ Η πιθανή διαφορά στην ανάπτυξη POD ανάμεσα στους ινσουλινο-εξαρτώμενους και στους μη ινσουλινο-εξαρτώμενους ασθενείς με ΣΔ την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα.
- ◆ Η πιθανή διαφορά στην ανάπτυξη POCD ανάμεσα στους ινσουλινο-εξαρτώμενους και στους μη ινσουλινο-εξαρτώμενους ασθενείς με ΣΔ στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά.

Επιπλέον καταγράφηκαν:

- ◆ Τα δημογραφικά στοιχεία.
- ◆ Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας.⁽²⁷⁾
- ◆ Ο λόγος περιμέτρου μέσης/ύψος (waist/height).^(173, 174)
- ◆ Ο δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης ASCVD.^(2, 3, 5, 40, 173-175)
- ◆ Το ιστορικό χρήσης προϊόντων καπνού.^(40, 173)
- ◆ Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης eGFR.^(173, 176)
- ◆ Η παρουσία μικρο-αλβουμινουρίας. ^(173, 176)
- ◆ Το ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.^(3, 5, 40)

Για την ανάλυση όλων των απαιτούμενων εργαστηριακών εξετάσεων χρησιμοποιήθηκε το Olympus AU600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Αυτή πραγματοποιήθηκε στα αντίστοιχα εργαστήρια του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με τον αναλυτή Olympus AU600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

17.7 Εργαλεία αξιολόγησης POD/POCD

Τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν για την επιλογή του εργαλείου αξιολόγησης της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας ήταν: 1) δυνατότητα εφαρμογής/αξιολόγησης σε σύντομο χρονικό διάστημα, 2) αρκετά απλό με σκοπό την εξασφάλιση της μέγιστης συνεργασίας του εξεταζομένου, 3) ικανότητα ελέγχου για το εκπαιδευτικό και πολιτισμικό

υπόβαθρο, 4) ικανότητα διαχωρισμού του παραληρήματος από την άνοια, 5) ικανότητα αναγνώρισης του παραληρήματος όταν αυτό υπερκαλύπτεται από την άνοια, 6) ικανότητα κατηγοριοποίησης της γνωσιακής δυσλειτουργίας, 7) καλή ευαισθησία και υψηλή αξιοπιστία εξέτασης/επανεξέτασης.^(1, 40, 177-179)

Το IQCODE-16 (*παράρτημα, έντυπο 4*) αποτελεί ένα ευρέως αποδεκτό εργαλείο το οποίο πληροί όλα τα προαναφερθέντα κριτήρια.^(1, 40, 177-179) Η πλήρης έκδοση του IQCODE χαρακτηρίζεται από υψηλό coefficient α (0,93-0,97) και η αξιοπιστία του έχει υπολογιστεί στο 0,96 στις 3 ημέρες και 0,75 σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους. Η συντομευμένη έκδοση, IQCODE-16, διακρίνεται από καλή συσχέτιση (correlation, 0,98) και συγκρίσιμη αξιοπιστία με την πλήρη έκδοση.⁽¹⁷⁸⁾

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην διδακτορική διατριβή αξιολογήθηκαν με το IQCODE-16 εντός 24 ωρών πριν την προγραμματισμένη επεμβατική πράξη, και μετεγχειρητικά σε διάστημα 10 ημερών, 3, 6 και 9 μηνών. Η προεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία κατηγοριοποιήθηκε ως φυσιολογική, ήπια ή μέτρια ή σοβαρά επηρεασμένη.^(40, 177-179) Η γνωσιακή λειτουργία στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες αξιολογήθηκε ως φυσιολογική, ήπια ή μέτρια ή σοβαρά επηρεασμένη, σε σύγκριση με την προηγούμενη αξιολόγηση. ^(40, 177-179)

Για την διάγνωση του POD χρησιμοποιήθηκε το CAM Diagnostic Algorithm (*παράρτημα, έντυπο 5*). Το CAM χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία (94%) και ειδικότητα (89%), υψηλή inter-rate reliability ($\kappa=0,7 - 1,0$) και εντυπωσιακή συσχέτιση με την γνώμη του ειδικού (expert opinion).^(2, 177, 178) Μετεγχειρητικά η αξιολόγηση του POD πραγματοποιήθηκε την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η ημέρα.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ψυχομετρικές δοκιμασίες σε κατάλληλο και ήσυχο περιβάλλον και τα αποτελέσματα καταγράφηκαν και βαθμολογήθηκαν με τυποποιημένο τρόπο. Σε περίπτωση χρήσης οπιοειδών <24 ώρες πριν την ψυχομετρική αξιολόγηση, αυτή αναβάλλονταν.

17.8 Αναισθησία και περι-επεμβατικές συνθήκες

Κάθε χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία με το ίδιο πρωτόκολλο εισαγωγής, διατήρησης και αφύπνισης. Για τη διεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών εφαρμόστηκαν οι διεθνείς και

ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.^(5, 180, 181) Η εισαγωγή στην αναισθησία πραγματοποιήθηκε με φεντανύλη σε δόση 3-5 μg/kg και προποφόλη 1,5 mg/kg. Για την ενδοτραχειακή διασωλήνωση χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε δόση 0.6 mg/kg.⁽¹⁸²⁾ Για τον μηχανικό αερισμό εφαρμόστηκε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου (6-8 mg/kg), με αναπνευστική συχνότητα 10-12/min, μείγμα οξυγόνου (50%)-αέρα, με στόχο τιμές SpO₂>97% και ETCO₂ 35mmHg. Για τη διατήρηση στην αναισθησία χρησιμοποιήθηκε πτητικό αέριο δεσφλουράνιο με μέση κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) 1.0.^(5, 99) Σχετικά με τη διεγχειρητική αναλγησία όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αναλγητική αγωγή με σκοπό τη βαθμολογία στην VAS <44 mm, χωρίς κανέναν περιορισμό στην χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων. Σε περίπτωση χορήγησης οπιοειδών τις προηγούμενες 24 ώρες, η αξιολόγηση των ασθενών για POD/POCD αναβάλλονταν.⁽⁵⁾

18. Στατιστική ανάλυση

18.1 Υπολογισμός δείγματος

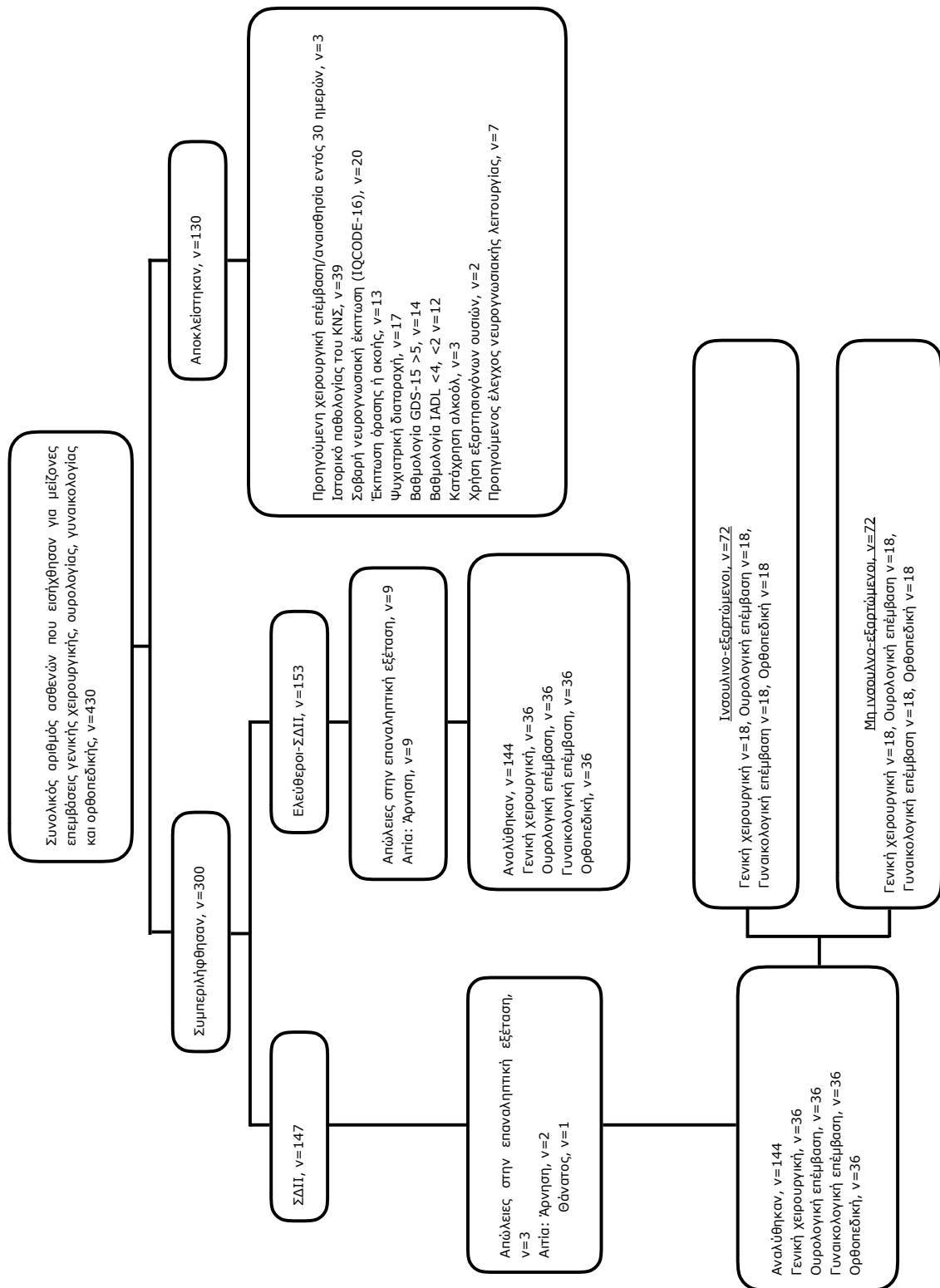
Κατά τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου της διδακτορικής διατριβής, με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός δείγματος των ασθενών.⁽³⁾ Όπως προέκυψε με 133 συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα (ομάδα ΣΔΙΙ και ομάδα ελέγχου) οι αναλύσεις είχαν 90% ισχύ να εντοπίσουν διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας των ομάδων της τάξης του 15% (confidence level 5%, confidence interval 95%). Ο αριθμός των ασθενών αυξήθηκε στους 144 σε κάθε ομάδα (ομάδα ΣΔΙΙ και ομάδα ελέγχου), λαμβάνοντας υπ' όψιν πιθανές απώλειες. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05.

18.2 Ανάλυση δεδομένων

Για την ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Chi-square και Fisher-exact. Η συσχέτιση ανάμεσα στα α): POD και τον ΣΔΙΙ και β): POCD και τον ΣΔΙΙ έγιναν με τη χρήση logistic regression model και τον ΣΔΙΙ ως εξαρτημένη μεταβλητή (ομάδα ΣΔΙΙ και ομάδα ελέγχου). Η συσχέτιση ανάμεσα στα α): POD και τον ινσουλινο-εξαρτώμενο ΣΔΙΙ και β): POCD και τον ΣΔΙΙ έγιναν με τη χρήση logistic regression model και τον ινσουλινο-εξαρτώμενο ΣΔΙΙ ως εξαρτημένη μεταβλητή (ομάδα ΣΔΙΙ και ομάδα ελέγχου). Δεν υπήρχαν ελλειπή στοιχεία κατά τη διάρκεια της στατιστικής ανάλυσης. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) ορίστηκαν στο 95% και το επίπεδο σημαντικότητας στο 0,05 για όλους τους ελέγχους. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό Stata 14.1 software (StataCorp, College Station, TX).

18.3 Συστηματικό σφάλμα

Για την ελαχιστοποίηση του συστηματικού σφάλματος που οφείλεται στον δυνητικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ΣΔΙΙ επιλέχθηκαν ασθενείς με διάγνωση ΣΔΙΙ λιγότερο από 10 έτη.^(3, 5, 40, 173) Για την αποφυγή του συστηματικού σφάλματος λόγω μειωμένου ή αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης POD/POCD, επιλέχθηκαν ασθενείς ηλικίας >45 και <80 ετών αντίστοιχα.



Για την ελαχιστοποίηση του συστηματικού σφάλματος που αποδίδεται στην συνοσηρότητα και τους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες σχετικά με το

POD/POCD καταγράφηκαν και αναλύθηκαν τα ακόλουθα δεδομένα:

- Ο δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης ASCVD.^(2, 3, 5, 40, 173, 175)
- Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας.⁽²⁷⁾
- Ο λόγος περιμέτρου μέσης/ύψος (waist/height).^(173, 174)
- Το ιστορικό χρήσης προϊόντων καπνού.^(40, 173)
- Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης eGFR.^(173, 176)
- Η παρουσία μικρο-αλβουμιουρίας.^(173, 176)
- Το ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.^(3, 5, 40)

19. Αποτελέσματα

Από τους 300 ασθενείς που αξιολογήθηκαν (Ιανουάριος 2016-Αύγουστος 2018), 12 ασθενείς αποκλείστηκαν: 7 λόγω άρνησης συγκατάθεσης, 1 ασθενής κατέληξε και 4 αρνήθηκαν την επαναξιολόγηση. Η εικόνα 1 υποδεικνύει το διάγραμμα ροής των ασθενών. Τα δημογραφικά και περι-επεμβατικά χαρακτηριστικά των 288 ασθενών (50% άνδρες, 50% γυναίκες) παρουσιάζονται στους πίνακες 1A, 1B και 1A.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 66.5 έτη. Η μέση διάρκεια (λεπτά της ώρας) αναισθησίας ήταν 164.2 ± 10.2 στην ομάδα των ΣΔΙΙ ασθενών έναντι 162.4 ± 10.6 (ομάδα ελέγχου, $P < 0,05$). Οι ΣΔΙΙ ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής είχαν συνολικά μεγαλύτερη μέση διάρκεια (λεπτά της ώρας) αναισθησίας ($168,6 \pm 11$ έναντι $162,5 \pm 11.6$, $P = 0,029$). Στους ΣΔΙΙ ασθενείς καταγράφηκαν μεγαλύτερος λόγος περιμέτρου μέσης/ύψος (waist/height) ($P = 0,001$), υψηλότερες τιμές ASCVD ($P < 0,05$) και μικρο-αλβουμιουρίας ($P < 0,05$) και χαμηλότερες τιμές eGFR ($P < 0,05$). Επιπλέον οι ΣΔΙΙ ασθενείς ανέφεραν μεγαλύτερα ποσοστά προηγούμενης έκθεσης σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία ($P < 0,05$).

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των ασθενών.

Πίνακας 1Α. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων			
Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
Ηλικία, έτη	66,6±7,4	66,4±7,5	0,83
Φύλο			
Θήλυ	50% (n=72)	50% (n=72)	1
Άρρεν	50% (n=72)	50% (n=72)	
ASA			
ASA PS 1	34,72% (n=50)	0	Ref.
ASA PS 2	45,83% (n=66)	41,67% (n=60)	0,983
ASA PS 3	19,44% (n=28)	58,33% (n=84)	0,981
Διάρκεια αναισθησίας/χειρουργείου (λεπτά)			
Γενική χειρουργική	162,5±11,6	168,6±11	0,029
Ουρολογικά	164±12	165,4±10,8	0,6
Γυναικολογικά	162,7±10,1	164,7±9,2	0,39
Ορθοπεδικά	160,4±8,3	158,3±6,5	0,24

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 1B. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
Περίμετρος μέσης/ Ύψος			
<0,5	68,06% (n=98)	49,31% (n=71)	Ref.
0,5-0,6	19,44% (n=28)	36% (n=25)	0,053
>0,6	12,5% (n=18)	25,69% (n=37)	0,001
ASCVD 10-year risk			
Χαμηλός	30,56% (n=44)	1,39% (n=2)	Ref.
Οριακός	18,06% (n=26)	7,64% (n=11)	<0,006
Μέτριος	31,94% (n=46)	36,81% (n=53)	<0,0001
Υψηλός	19,44% (n=28)	54,17% (n=78)	<0,0001
Κάπνισμα			
Όχι	55,56% (n=80)	54,17% (n=78)	Ref.
Ναι	19,44% (n=28)	21,53% (n=31)	0,67
Διακοπή	25% (n=36)	24,31% (n=35)	0,99

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 1Γ. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
eGFR, ml/min/1.73m³			
>90	40,28% (n=58)	9,03% (n=13)	Ref.
60-89	56,94% (n=82)	71,53% (n=103)	<0,0001
45-59	2,78% (n=4)	19,44% (n=28)	<0,0001
Μικρο-αλβουμινουρία			
Όχι	94,44% (n=136)	59,03% (n=85)	<0,0001
Ναι	5,56% (n=8)	40,97% (n=59)	
Προηγούμενη έκθεση σε αναισθησία			
Όχι	93,06% (n=134)	54,86% (n=79)	<0,0001
Ναι	6,94% (n=10)	45,14% (n=65)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Οι ΣΔΙΙ ασθενείς διαγνώσθηκαν με υψηλότερα ποσοστά POD την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα ($P<0,05$) και υψηλότερα ποσοστά ήπιας και μέτριας έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά ($P<0,05$). Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας ΣΔΙΙ εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά ήπιας, μέτριας και σοβαρής POCD στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά ($P<0,05$, πίνακες 2Α, 2Β, 2Γ και 2Δ).

Πίνακας 2Α. CAM την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα στις δύο ομάδες

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
CAM 1 ^η ημέρα	Αρνητικό	88,89% (n=128)	49,31% (n=71)	<0,0001
	Θετικό	11,11% (n=16)	50,69% (n=73)	
CAM 2 ^η ημέρα	Αρνητικό	80,56% (n=116)	56,94% (n=82)	<0,0001
	Θετικό	19,44% (n=28)	43,06% (n=62)	
CAM 3 ^η ημέρα	Αρνητικό	84,72% (n=122)	70,14% (n=101)	0,004
	Θετικό	15,28% (n=22)	29,86% (n=43)	
CAM 4 ^η ημέρα	Αρνητικό	98,59% (n=140)	81,69% (n=116)	<0,0001
	Θετικό	1,41% (n=2)	18,31% (n=26)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 2B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στις δύο ομάδες

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητικά	Φυσιολογική	81,94% (n=118)	33,33% (n=48)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	16,67% (n=24)	36,81% (n=53)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	1,39% (n=2)	29,86% (n=43)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	0% (n=0)	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 2Γ. IQCODE-16 στις 10 ημέρες και στους 3 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογική	43,06% (n=62)	7,64% (n=11)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	25% (n=36)	17,36% (n=25)	0,001
	Μέτρια έκπτωση	27,78% (n=40)	22,92% (n=33)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	4,17% (n=6)	52,08% (n=75)	<0,0001
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογική	63,89% (n=92)	14,58% (n=21)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	22,22% (n=32)	23,61% (n=34)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	12,5% (n=18)	33,33% (n=48)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	1,39% (n=2)	28,47% (n=41)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 2Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=144)	ΣΔΙΙ (n=144)	P-value
IQCODE-1 6 6 μήνες	Φυσιολογική	77,08% (n=111)	20,83% (n=30)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	18,75% (n=27)	34,03% (n=49)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	4,17% (n=6)	31,25% (n=45)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	13,89% (n=20)	<0,0001
IQCODE-1 6 9 μήνες	Φυσιολογική	82,64% (n=119)	28,47% (n=41)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	15,97% (n=23)	31,25% (n=45)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	1,39% (n=2)	34,03% (n=49)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	6,25% (n=9)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

20. Υπο-ανάλυση ασθενών με ΣΔ

Η υπο-ανάλυση των ινσουλινο-εξαρτωμένων ασθενών με ΣΔ, έναντι των μη ινσουλινο-εξαρτωμένων, ανέδειξε μεγαλύτερη συχνότητα POD την 2^η και 3^η μετεγχειρητική ημέρα ($P<0,05$, πίνακας 3Α). Σχετικά με την γνωσιακή λειτουργία φαίνεται ότι υπάρχει η τάση οι ινσουλινο-εξαρτώμενοι ΣΔΙΙ ασθενείς να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά, στις 10 ημέρες και στους 3, 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά χωρίς όμως να εγκαθίσταται μία στατιστικά σημαντική σχέση ($P<0,05$, πίνακας 3Β, 3Γ και 3Δ).

Πίνακας 3Α. CAM την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)				
Μεταβλητή		Μη-ινσουλινο-εξαρτώμενοι (n=72)	Ινσουλινο-εξαρτώμενοι (n=72)	P-value
CAM 1 ^η ημέρα	Αρνητικό	52,78% (n=38)	45,83% (n=33)	0,4
	Θετικό	47,22% (n=34)	54,17% (n=39)	
CAM 2 ^η ημέρα	Αρνητικό	66,67% (n=48)	47,22% (n=34)	0,018
	Θετικό	33,33% (n=24)	52,78% (n=38)	
CAM 3 ^η ημέρα	Αρνητικό	77,78% (n=56)	62,5% (n=45)	0,045
	Θετικό	22,22% (n=16)	37,5% (n=27)	
CAM 4 ^η ημέρα	Αρνητικό	87,32 (n=62)	76,06% (n=54)	0,08
	Θετικό	12,68% (n=9)	23,94% (n=17)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 3B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

Μεταβλητή		Μη-ινσουλινο-εξαρτώμενοι (n=72)	Ινσουλινο-εξαρτώμενοι (n=72)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητικά	Φυσιολογική	31,94% (n=23)	34,72% (n=25)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	41,67% (n=30)	31,94% (n=23)	0,38
	Μέτρια έκπτωση	26,39% (n=19)	33,33% (n=24)	0,72
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	0% (n=0)	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 3Γ. IQCODE-16 προεγχειρητικά, 10 ημέρες και 3 μήνες μετεγχειρητικά στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

Μεταβλητή		Μη- ινσουλινο- εξαρτώμενοι (n=72)	Ινσουλινο- εξαρτώμενοι (n=72)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογική	9,27% (n=7)	5,56% (n=4)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	20,83% (n=15)	13,89% (n=10)	0,83
	Μέτρια έκπτωση	31,94% (n=23)	13,89% (n=10)	0,70
	Σοβαρή έκπτωση	37,50% (n=27)	66,67% (n=48)	0,09
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογική	18,06% (n=13)	11,11% (n=8)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	29,17% (n=21)	18,06% (n=13)	0,99
	Μέτρια έκπτωση	31,94% (n=23)	34,72% (n=25)	0,28
	Σοβαρή έκπτωση	20,83% (n=15)	36,11% (n=26)	0,062

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 3Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

Μεταβλητή		Μη- ινσουλινο- εξαρτώμενοι (n=72)	Ινσουλινο- εξαρτώμενοι (n=72)	P- value
IQCODE-16 6 μήνες	Φυσιολογική	20,83% (n=15)	20,83% (n=15)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	37,50% (n=27)	30,56% (n=22)	0,65
	Μέτρια έκπτωση	34,72% (n=25)	27,78% (n=20)	0,63
	Σοβαρή έκπτωση	6,94% (n=5)	20,83% (n=15)	0,082
IQCODE-16 9 μήνες	Φυσιολογική	25,0% (n=18)	31,94% (n=23)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	38,89% (n=28)	23,61% (n=17)	0,09
	Μέτρια έκπτωση	34,72% (n=25)	33,33% (n=24)	0,5
	Σοβαρή έκπτωση	1,39% (n=1)	11,11% (n=8)	0,09

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

21. Logistic multivariate analysis

Μετά από την στάθμιση για τους συγχυτικούς παράγοντες (logistic multivariate analysis) ASCVD, eGFR, μικρο-αλβουμινουρία και προηγούμενη έκθεση σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία, στους ΣΔΙΙ ασθενείς παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά POD την 1^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα ($P < 0,05$, πίνακας 4A) και ήπια και μέτρια έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P < 0,05$, πίνακας 4B). Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν υψηλότερα ποσοστά ήπιας μέτριας και σοβαρής POCD στους 3 μήνες και ήπιας και μέτριας POCD στους 6 και 9 μήνες αντίστοιχα στους ΣΔΙΙ ασθενείς, έναντι των μη διαβητικών ασθενών ($P < 0,05$, πίνακας 4Γ, 4Δ).

Πίνακας 4A. Logistic multivariate regression analysis στις δύο ομάδες

ΣΔ ΙΙ	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	p-value
CAM 1 ^η ημέρα	8,22 (4,45-15,19)	<0,000 1	2,82 (1,36-5,86)	0,005
CAM 2 ^η ημέρα	3,13 (1,84-5,31)	<0,000 1	1,5 (0,77-2,91)	0,22
CAM 3 ^η ημέρα	2,36 (1,32-4,2)	0,004	0,59 (0,27-1,29)	0,19
CAM 4 ^η ημέρα	15,68 (3,64-67,49)	<0,000 1	11,8 (1,4-99,17)	0,023

*Προσαρμογή για ASCVD: δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate), μικρο-αλβουμινουρία και προηγούμενη έκθεση σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.

CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 4B. Logistic multivariate regression analysis στις δύο ομάδες

ΣΔ II	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητικά				
Ήπια έκπτωση	5,42 (3,01-9,76)	<0,0001	2,87 (1,47-5,61)	0,002
Μέτρια έκπτωση	52,85 (12,31-226,88)	<0,0001	10,52 (2,18-50,6)	0,003
Σοβαρή έκπτωση	-		-	

*Προσαρμογή για ASCVD: δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate), μικρο-αλβουμινουρία και προηγούμενη έκθεση σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.

IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 4Γ. Logistic multivariate regression analysis στις δύο ομάδες

ΣΔ ΙΙ	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16				
10 ημέρες				
Ήπια έκπτωση	3,91 (1,72-8,88)	0,001	1,23 (0,45-3,39)	0,68
Μέτρια έκπτωση	4,65 (2,1-10,2)	<0,0001	0,93 (0,32-2,71)	0,9
Σοβαρή έκπτωση	70,4 (24,6-201,3)	<0,0001	7,35 (1,87-28,9)	0,004
IQCODE-16				
3 μήνες				
Ήπια έκπτωση	4,65 (2,36-9,15)	<0,0001	2,08 (0,92-4,68)	0,075
Μέτρια έκπτωση	11,68 (5,68-23,99)	<0,0001	3,38 (1,29-8,83)	0,013
Σοβαρή έκπτωση	89,8 (20,1-401)	<0,0001	12,5 (2,03-77)	0,006

*Προσαρμογή για ASCVD: δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate), μικρο-αλβουμινουρία και προηγούμενη έκθεση σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.

IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 4Δ. Logistic multivariate regression analysis στις δύο ομάδες

ΣΔ II	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16				
6 μήνες				
Ήπια έκπτωση	6,71 (3,61-12,47)	<0,0001	3,08 (1,49-6,33)	0,002
Μέτρια έκπτωση	27,75 (10,8-71,2)	<0,0001	6,35 (1,81-22,1)	0,004
Σοβαρή έκπτωση	-		-	
IQCODE-16				
9 μήνες				
Ήπια έκπτωση	5,67 (3,06-10,5)	<0,0001	2,99 (1,48-6,04)	0,002
Μέτρια έκπτωση	71,1 (16,5-305,5)	<0,0001	15,72 (3,28-75,35)	0,001
Σοβαρή έκπτωση	-		-	

*Προσαρμογή για ASCVD: δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate), μικρο-αλβουμινουρία και προηγούμενη έκθεση σε επεμβατική πράξη ή/και αναισθησία.

IQCODE: Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Η στάθμιση (logistic multivariate analysis) για τη διάρκεια του ΣΔΙΙ ανέδειξε στους ινσουλινο-εξαρτωμένους ασθενείς αυξημένα ποσοστά POD την 2^η και 3^η μετεγχειρητική ημέρα ($P < 0,05$, πίνακας 5A) και αυξημένη σοβαρή POCD στους 3 μήνες, σε σύγκριση με τους μη ινσουλινο-εξαρτωμένους ασθενείς αντίστοιχα ($P < 0,05$, πίνακας 5B, 5Γ και 5Δ).

Πίνακας 5A. Logistic multivariate regression analysis στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
CAM 1 ^η ημέρα	1,32 (0,68-2,54)	0,4	1,34 (0,68-2,66)	0,388
CAM 2 ^η ημέρα	2,23 (1,13-4,38)	0,018	2,32 (1,16-4,63)	0,017
CAM 3 ^η ημέρα	2,10 (1,00-4,36)	0,045	2,16 (1,02-4,56)	0,043
CAM 4 ^η ημέρα	2,16 (0,89-5,26)	0,08	2,23 (0,9-5,53)	0,081

*Προσαρμογή για τη διάρκεια του ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 5B. Logistic multivariate regression analysis στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

ΣΔ ΙΙ	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητικά				
Ήπια έκπτωση	0,7 (0,32-1,54)	0,38	0,7 (0,32-1,54)	0,38
Μέτρια έκπτωση	1,16 (0,5-2,65)	0,72	1,17 (0,5-2,71)	0,7
Σοβαρή έκπτωση	-	-	-	-

*Προσαρμογή για τη διάρκεια του ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ.

IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 5Γ. Logistic multivariate regression analysis στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

ΣΔ ΙΙ	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16				
10 ημέρες				
Ήπια έκπτωση	1,16 (0,26-5,05)	0,83	1,2 (0,27-5,23)	0,808
Μέτρια έκπτωση	0,76 (0,18-3,19)	0,70	0,87 (0,2-3,76)	0,859
Σοβαρή έκπτωση	3,11 (0,83-11,59)	0,09	4,04 (1-16,26)	0,05
IQCODE-16				
3 μήνες				
Ήπια έκπτωση	1,00 (0,32-3,08)	0,99	1,00 (0,32-3,08)	0,949
Μέτρια έκπτωση	1,76 (0,61-5,03)	0,28	2,05 (0,68-6,16)	0,197
Σοβαρή έκπτωση	2,81 (0,95-8,34)	0,062	3,36 (1,06-10,65)	0,04

*Προσαρμογή για τη διάρκεια του ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ.

IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 5Δ. Logistic multivariate regression analysis στους ΣΔΙΙ (ινσουλινο-εξαρτώμενοι έναντι μη)

ΣΔ ΙΙ	Unadjusted		Adjusted*	
	Odds ratio (95% C.I.)	P-value	Odds ratio (95% C.I.)	P-value
IQCODE-16				
6 μήνες				
Ήπια έκπτωση	0,81 (0,32-2,02)	0,65	0,81 (0,32-2,03)	0,66
Μέτρια έκπτωση	0,8 (0,31-2,02)	0,63	0,81 (0,31-2,12)	0,67
Σοβαρή έκπτωση	3,00 (0,86-10,36)	0,082	3,05 (0,86-10,71)	0,08
IQCODE-16				
9 μήνες				
Ήπια έκπτωση	0,478 (0,2-1,12)	0,09	0,47 (0,19-1,12)	0,09
Μέτρια έκπτωση	0,75 (0,32-1,72)	0,5	0,77 (0,33-1,8)	0,55
Σοβαρή έκπτωση	6,26 (0,71-54,74)	0,09	6,58 (0,74-58,43)	0,09

*Προσαρμογή για τη διάρκεια του ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ.

IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

22. Υπο-ανάλυση με βάση το είδος της χειρουργικής επέμβασης

22.1 Επεμβάσεις γενικής χειρουργικής

Πίνακας 6Α. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Ηλικία, έτη	68,8±6,67	68,8±6,83	0,986
Φύλο			
Θήλυ	50% (n=18)	50% (n=18)	1
Άρρεν	50% (n=18)	50% (n=18)	
ASA			
ASA PS 1	22,22% (n=8)	-	Ref.
ASA PS 2	55,56% (n=20)	41,67% (n=60)	0,98
ASA PS 3	22,22% (n=8)	58,33% (n=84)	0,98

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 6B. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Περίμετρος μέσης/Ύψος			
<0,5	66,67% (n=24)	38,89% (n=14)	Ref.
0,5-0,6	22,22% (n=8)	25% (n=9)	0,26
>0,6	11,11% (n=4)	36,11% (n=13)	0,01
Κάπνισμα			
Όχι	50% (n=18)	55,56% (n=20)	Ref.
Ναι	27,78% (n=10)	22,22% (n=8)	0,56
Διακοπή	22,22% (n=8)	22,22% (n=8)	0,86

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 6Γ. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
eGFR, ml/min/1.73m³			
>90	38,89% (n=14)	8,33% (n=3)	Ref.
60-89	61,11% (n=22)	75% (n=27)	0,012
45-59	-	16,67% (n=6)	
Μικρο-αλβουμινουρία			
Όχι	100% (n=36)	55,56% (n=20)	<0,0001
Ναι	-	44,44% (n=16)	
Προηγούμενη έκθεση σε αναισθησία			
Όχι	94,44% (n=34)	52,78% (n=19)	0,001
Ναι	5,56% (n=2)	47,22% (n=17)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 7Α. CAM την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
CAM 1 ^η ημέρα	Αρνητικό	100% (n=36)	44,44% (n=16)	<0,000 1
	Θετικό	0% (n=0)	55,56% (n=20)	
CAM 2 ^η ημέρα	Αρνητικό	77,78% (n=28)	47,22% (n=17)	0,009
	Θετικό	22,22% (n=8)	52,78% (n=19)	
CAM 3 ^η ημέρα	Αρνητικό	88,89% (n=32)	66,67% (n=12)	0,03
	Θετικό	11,11% (n=4)	33,33% (n=12)	
CAM 4 ^η ημέρα	Αρνητικό	100% (n=36)	77,78% (n=28)	0,005
	Θετικό	0% (n=0)	22,22% (n=8)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 7B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητι κά	Φυσιολογική	94,44% (n=34)	27,78% (n=10)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	5,56% (n=2)	30,56% (n=11)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	0% (n=0)	41,67% (n=15)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	0% (n=0)	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 7Γ. IQCODE-16 10 ημέρες και 3 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογική	33,33% (n=12)	4% (n=11)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	33,33% (n=12)	13,89% (n=5)	0,77
	Μέτρια έκπτωση	27,78% (n=10)	16,67% (n=6)	0,44
	Σοβαρή έκπτωση	5,56% (n=2)	58,33% (n=21)	<0,0001
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογική	72,22% (n=26)	19,44% (n=7)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	16,67% (n=6)	19,44% (n=7)	<0,036
	Μέτρια έκπτωση	5,56% (n=2)	25% (n=9)	0,002
	Σοβαρή έκπτωση	5,56% (n=2)	36,11% (n=13)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 7Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γενικής χειρουργικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 6 μήνες	Φυσιολογική	91,67% (n=33)	27,78% (n=10)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	2,78% (n=1)	22,22% (n=8)	0,003
	Μέτρια έκπτωση	5,56% (n=2)	30,56% (n=11)	0,001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	19,44% (n=7)	0,0002
IQCODE-16 9 μήνες	Φυσιολογική	94,44% (n=34)	33,33% (n=12)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	5,56% (n=2)	16,67% (n=6)	0,015
	Μέτρια έκπτωση	0% (n=0)	44,44% (n=16)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	0% (n=0)	5,56% (n=2)	0,08

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

22.2 Ουρολογικές επεμβάσεις

Πίνακας 8Α. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Ηλικία, έτη	69,2±5.48	69,2±5.42	0,96
Φύλο			
Θήλυ	50% (n=18)	50% (n=18)	1
Άρρεν	50% (n=18)	50% (n=18)	
ASA			
ASA PS 1	44,44% (n=16)	-	Ref.
ASA PS 2	27,78% (n=10)	44,44% (n=16)	<0,05
ASA PS 3	27,78% (n=10)	55,56% (n=20)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 8B. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Περίμετρος μέσης/Ύψος			
<0,5	77,78% (n=28)	55,56% (n=20)	Ref.
0,5-0,6	16,67% (n=6)	19,44% (n=7)	0,43
>0,6	5,56% (n=2)	25% (n=9)	0,027
Κάπνισμα			
Όχι	55,56% (n=20)	50% (n=18)	Ref.
Ναι	27,78% (n=10)	33,33% (n=12)	0,59
Διακοπή	16,67% (n=6)	16,67% (n=6)	0,87

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 8Γ. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
eGFR, ml/min/1.73m ³			
>90	33,33% (n=12)	5,56% (n=2)	Ref.
60-89	66,67% (n=24)	72,22% (n=26)	0,01
45-59	-	22,22% (n=8)	<0,0001
Μικρο-αλβουμινουρία			
Όχι	100% (n=36)	66,67% (n=24)	<0,0001
Ναι	-	33,33% (n=12)	
Προηγούμενη έκθεση σε αναισθησία			
Όχι	94,44% (n=34)	58,33% (n=21)	0,002
Ναι	5,56% (n=2)	41,67% (n=15)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 9Α. CAM την 1η, 2η, 3η και 4η μετεγχειρητική ημέρα στις δύο ομάδες των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
CAM 1η ημέρα	Αρνητικό	72,22% (n=26)	47,22% (n=17)	0,033
	Θετικό	27,78% (n=10)	52,78% (n=19)	
CAM 2η ημέρα	Αρνητικό	83,33% (n=30)	63,89% (n=23)	0,066
	Θετικό	16,67% (n=6)	36,11% (n=12)	
CAM 3η ημέρα	Αρνητικό	83,33% (n=30)	72,22% (n=26)	0,26
	Θετικό	16,67% (n=6)	27,78% (n=10)	
CAM 4η ημέρα	Αρνητικό	94,12 (n=32)	63,89% (n=23)	0,42
	Θετικό	5,88% (n=2)	36,11% (n=12)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 9B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στις δύο ομάδες των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητι κά	Φυσιολογική	94,44% (n=34)	25% (n=9)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	5,56% (n=2)	44,44% (n=16)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	-	30,56% (n=11)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	-	-	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 9Γ. IQCODE-16 10 ημέρες και 3 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογική ή	55,56% (n=20)	2,78% (n=1)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	33,33% (n=12)	16,67% (n=6)	0,0047
	Μέτρια έκπτωση	27,78% (n=10)	16,67% (n=6)	0,028
	Σοβαρή έκπτωση	-	63,89% (n=23)	<0,0001
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογική ή	72,22% (n=26)	8,33% (n=3)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	16,67% (n=6)	27,78% (n=10)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	11,11% (n=4)	33,33% (n=12)	0,005
	Σοβαρή έκπτωση	-	30,56% (n=11)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 9Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 6 μήνες	Φυσιολογική	88,89% (n=32)	13,89% (n=5)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	11,11% (n=4)	38,89% (n=14)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	-	30,56% (n=11)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	-	16,67% (n=6)	<0,0001
IQCODE-16 9 μήνες	Φυσιολογική	94,44% (n=34)	22,22% (n=8)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	5,56% (n=2)	33,33% (n=12)	0,05
	Μέτρια έκπτωση	-	36,11% (n=13)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	-	8,33% (n=3)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

22.3 Γυναικολογικές επεμβάσεις

Πίνακας 10Α. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Ηλικία, έτη	60,4±8,1	60,3±8,5	0,95
Φύλο			
Θήλυ	50% (n=18)	50% (n=18)	1
Άρρεν	50% (n=18)	50% (n=18)	
ASA			
ASA PS 1	38,89% (n=14)	-	Ref.
ASA PS 2	55,56% (n=20)	44,44% (n=16)	0,0019
ASA PS 3	5,56% (n=2)	55,56% (n=20)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 10B. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Περίμετρος μέσης/Ύψος			
<0,5	77,78% (n=28)	52,78% (n=19)	Ref.
0,5-0,6	11,11% (n=4)	27,78% (n=10)	0,049
>0,6	11,11% (n=4)	19,44% (n=7)	0,17
Κάπνισμα			
Όχι	61,11% (n=22)	63,89% (n=23)	Ref.
Ναι	22,22% (n=8)	22,22% (n=8)	0,93
Διακοπή	16,67% (n=6)	13,89% (n=5)	0,73

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 10Γ. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
eGFR, ml/min/1.73m ³			
>90	61,11% (n=22)	8,33% (n=3)	Ref.
60-89	38,89% (n=14)	75% (n=27)	<0,0001
45-59	-	16,67% (n=6)	<0,0001
Μικρο-αλβουμινουρία			
Όχι	100% (n=36)	52,78% (n=19)	<0,0001
Ναι	-	47,22% (n=17)	
Προηγούμενη έκθεση σε αναισθησία			
Όχι	94,44% (n=34)	61,11% (n=22)	0,003
Ναι	5,56% (n=2)	38,89% (n=14)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 11Α. CAM την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η μετεγχειρητική ημέρα στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
CAM 1 ^η ημέρα	Αρνητικό	88,89% (n=32)	58,33% (n=21)	0,006
	Θετικό	11,11% (n=4)	41,67% (n=15)	
CAM 2 ^η ημέρα	Αρνητικό	72,22% (n=26)	63,89% (n=23)	0,44
	Θετικό	27,78% (n=10)	36,11% (n=12)	
CAM 3 ^η ημέρα	Αρνητικό	94,44% (n=34)	80,56% (n=29)	0,15
	Θετικό	5,56% (n=2)	19,44% (n=7)	
CAM 4 ^η ημέρα	Αρνητικό	100 (n=36)	88,57% (n=31)	0,53
	Θετικό	-	11,43% (n=4)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 11B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητι κά	Φυσιολογική	94,44% (n=34)	36,11% (n=13)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	5,56% (n=2)	36,11% (n=13)	0,0001
	Μέτρια έκπτωση	-	27,78% (n=10)	<0,05
	Σοβαρή έκπτωση	-	-	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 11Γ. IQCODE-16 10 ημέρες και 3 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των ουρολογικών επεμβάσεων

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογική	50% (n=18)	11,11% (n=4)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	22,22% (n=8)	19,44% (n=7)	0,08
	Μέτρια έκπτωση	27,78% (n=10)	19,44% (n=7)	0,15
	Σοβαρή έκπτωση	-	50% (n=18)	<0,0001
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογική	66,67% (n=24)	13,89% (n=5)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	16,67% (n=6)	25% (n=9)	0,0065
	Μέτρια έκπτωση	16,67% (n=6)	38,89% (n=14)	0,0003
	Σοβαρή έκπτωση	-	22,22% (n=8)	<0,05

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 11Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της γυναικολογικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 6 μήνες	Φυσιολογική	83,33% (n=30)	16,67% (n=6)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	16,67% (n=6)	44,44% (n=16)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	-	27,78% (n=10)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	-	11,11% (n=4)	<0,0023
IQCODE-16 9 μήνες	Φυσιολογική	97,22% (n=35)	25% (n=9)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	2,78% (n=1)	38,89% (n=14)	<0,0001
	Μέτρια έκπτωση	-	33,33% (n=12)	<0,0001
	Σοβαρή έκπτωση	-	2,78% (n=1)	0,22

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

22.4 Ορθοπεδικές επεμβάσεις

Πίνακας 12Α. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Ηλικία, έτη	68,1±5,58	67,5±5,5	0,63
Φύλο			
Θήλυ	50% (n=18)	50% (n=18)	1
Άρρεν	50% (n=18)	50% (n=18)	
ASA			
ASA PS 1	33,33% (n=12)	-	Ref.
ASA PS 2	44,44% (n=16)	33,33% (n=12)	0,0075
ASA PS 3	22,22% (n=8)	66,67% (n=24)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 12B. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
Περίμετρος μέσης/Ύψος			
<0,5	50% (n=18)	50% (n=18)	Ref.
0,5-0,6	27,78% (n=10)	27,78% (n=10)	1
>0,6	22,22% (n=8)	22,22% (n=8)	1
Κάπνισμα			
Όχι	55,56% (n=20)	47,22% (n=17)	Ref.
Ναι	22,22% (n=8)	19,44% (n=7)	0,96
Διακοπή	22,22% (n=8)	33,33% (n=12)	0,31

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 12Γ. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων από την ομάδα των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή	Υπο-ομάδες		
	Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
eGFR, ml/min/1.73m ³			
>90	27,78% (n=10)	13,89% (n=5)	Ref.
60-89	61,11% (n=22)	63,89% (n=23)	0,23
45-59	11,11% (n=4)	16,67% (n=6)	0,09
Μικρο-αλβουμιουρία			
Όχι	77,78% (n=28)	61,11% (n=22)	0,12
Ναι	22,22% (n=8)	38,89% (n=14)	
Προηγούμενη έκθεση σε αναισθησία			
Όχι	88,89% (n=32)	47,22% (n=17)	<0,0001
Ναι	11,11% (n=4)	52,78% (n=19)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, ASA PS: κατάταξη της φυσικής κατάστασης του ασθενή κατά ASA, ASCVD δεκαετής εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση την κλίμακα ταξινόμησης "Atherosclerotic Cardiovascular Disease score, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate).

Πίνακας 13Α. CAM την 1η, 2η, 3η και 4η μετεγχειρητική ημέρα στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
CAM 1η ημέρα	Αρνητικό	94,44% (n=34)	47,22% (n=17)	<0,0001
	Θετικό	5,561% (n=2)	52,78% (n=19)	
CAM 2η ημέρα	Αρνητικό	88,89% (n=32)	52,78% (n=19)	<0,002
	Θετικό	11,11% (n=4)	47,22% (n=17)	
CAM 3η ημέρα	Αρνητικό	72,22% (n=26)	61,11% (n=22)	0,31
	Θετικό	27,78% (n=10)	38,89% (n=14)	
CAM 4η ημέρα	Αρνητικό	100 (n=36)	72,22% (n=26)	<0,0001
	Θετικό	-	27,78% (n=10)	

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, CAM: Confusion Assessment Method.

Πίνακας 13B. IQCODE-16 προεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 προεγχειρητικά	Φυσιολογική	44,44% (n=16)	44,44% (n=16)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	50% (n=18)	36,11% (n=13)	0,51
	Μέτρια έκπτωση	5,56% (n=2)	19,44% (n=7)	0,15
	Σοβαρή έκπτωση	-	-	-

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 13Γ. IQCODE-16 10 ημέρες και 3 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 10 ημέρες	Φυσιολογικό	33,33% (n=12)	5,56% (n=2)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	27,78% (n=10)	19,44% (n=7)	0,114
	Μέτρια έκπτωση	27,78% (n=10)	38,89% (n=14)	0,114
	Σοβαρή έκπτωση	11,11% (n=4)	36,11% (n=13)	0,002
IQCODE-16 3 μήνες	Φυσιολογικό	44,44% (n=16)	16,67% (n=6)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	38,89% (n=14)	16,67% (n=6)	0,51
	Μέτρια έκπτωση	16,67% (n=6)	38,89% (n=14)	0,011
	Σοβαρή έκπτωση	-	25% (n=9)	<0,0001

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

Πίνακας 13Δ. IQCODE-16 6 και 9 μήνες μετεγχειρητικά στις δύο ομάδες των επεμβάσεων της ορθοπεδικής

Μεταβλητή		Ελέγχου (n=36)	ΣΔΙΙ (n=36)	P-value
IQCODE-16 6 μήνες	Φυσιολογικό	44,44% (n=16)	25% (n=9)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	44,44% (n=16)	30,56% (n=11)	0,726
	Μέτρια έκπτωση	11,11% (n=4)	36,11% (n=13)	0,013
	Σοβαρή έκπτωση	-	8,33% (n=3)	0,067
IQCODE-16 9 μήνες	Φυσιολογικό	44,44% (n=16)	33,33% (n=12)	Ref.
	Ήπια έκπτωση	50% (n=18)	36,11% (n=13)	0,94
	Μέτρια έκπτωση	5,56% (n=2)	22,22% (n=8)	0,057
	Σοβαρή έκπτωση	-	8,33% (n=3)	0,1

ΣΔΙΙ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ, IQCODE-16: Short-Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly.

23. Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής φαίνεται ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ έχουν αυξημένη γνωσιακή δυσλειτουργία προεγχειρητικά, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, και βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη POD και POCD έως και 9 μήνες μετεγχειρητικά. Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι τύπου ΙΙ διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά POD την 2^η και 3^η ημέρα, ενώ φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη τάση για την ανάπτυξη POCD έως και 9 μήνες, συγκριτικά με τους μη-ινσουλινοεξαρτώμενους. Συνολικά οι ασθενείς με ΣΔΙΙ βρίσκονται σε κίνδυνο για την εμφάνιση, περισσότερο σοβαρών και με μεγαλύτερη διάρκεια, μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας αποτελεί μία αναγνωρισμένη συνοσηρότητα και μία σημαντική επιπλοκή του ΣΔ με πολυδιάστατη επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.^(8, 44) Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν να πραγματοποιείται ετήσιος έλεγχος της γνωσιακής λειτουργίας των διαβητικών ασθενών ηλικίας >65 έτη, με σκοπό την πρόληψη των μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας, την πρόληψη της απώλειας της λειτουργικής ανεξαρτησίας του ατόμου και τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας.⁽⁴⁴⁾ Με βάση τα αποτελέσματα του ελέγχου της γνωσιακής λειτουργίας προτείνεται η δημιουργία ενός εξατομικευμένου πλάνου θεραπευτικής προσέγγισης του διαβητικού ασθενή. Το θεραπευτικό πλάνο οφείλει να είναι προσαρμοσμένο στις δυνατότητες του εκάστοτε ασθενή και να περιλαμβάνει σαφείς και απλές θεραπευτικές οδηγίες, με στόχο την αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και τη μείωση του κινδύνου έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας που οφείλεται στη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή.⁽⁴⁴⁾

Έως την συγγραφή της παρούσας διατριβής δύο μετα-αναλύσεις έχουν εξετάσει την πιθανή σχέση του ΣΔ και των μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας.^(8, 138) Τα αποτελέσματά τους βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της διατριβής, από την οποία φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΔΙΙ είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη POD και βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης POCD, ενώ όσοι ασθενείς λαμβάνουν ινσουλίνη έχουν αυξημένη τάση για την ανάπτυξη μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας.

Στην μετα-ανάλυση των Feinkohl και συνεργατών⁽¹³⁸⁾ συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες, με 2.518 ασθενείς με μέση ηλικία 64 έτη. Οι ασθενείς με ΣΔ φάνηκε ότι έχουν 1.26 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη POCD σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (95% CI 1.12-1.54). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη POCD σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Ωστόσο και οι 14 μελέτες που αξιολογήθηκαν αφορούσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με μικρό ποσοστό διαβητικών ασθενών συνολικά, ενώ σε 13 από τις 14 μελέτες δεν καθορίστηκαν με σαφήνεια ή/και δεν αναφέρθηκαν τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ. ⁽¹³⁸⁾ Επιπλέον, υπήρχε μεγάλη ετερογένεια σχετικά με τα κριτήρια διάγνωσης της POCD, ενώ σε αρκετές από τις μελέτες δεν αξιολογήθηκε η καρδιαγγειακή συνοσηρότητα των διαβητικών ασθενών ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας. ⁽¹³⁸⁾ Ένα από τα σημαντικά ερωτήματα που τέθηκαν στην συγκεκριμένη μετα-ανάλυση ήταν η πιθανή σχέση του ινσουλινο-εξαρτώμενου ΣΔ και της POCD, καθώς επίσης και ο ρόλος του εκπαιδευτικού υποβάθρου και της προεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών στην εμφάνιση μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας. ⁽¹³⁸⁾

Στη δεύτερη μετα-ανάλυση οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο ΣΔ και η οξεία υπεργλυκαιμία μετεγχειρητικά θα μπορούσαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο POD και POCD.⁽⁸⁾ Ο Hermanides και οι συνεργάτες⁽⁸⁾ εξέτασαν συνολικά 29 μελέτες που περιελάμβαναν κυρίως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽⁸⁾ Οι περισσότερες από αυτές υποδεικνύουν την πιθανή σχέση του ΣΔ με τις μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας στον συγκεκριμένο χειρουργικό πληθυσμό, χωρίς ωστόσο να αναφέρονται: α) ο σαφής ορισμός των POD, POCD και του ΣΔ, β) ο τύπος του ΣΔ γ) οι σχετιζόμενες με τον ΣΔ συνοσηρότητες και δ) η χορηγούμενη θεραπεία για τον ΣΔ (χορήγηση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων).⁽⁸⁾ Για το λόγο αυτό, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι: αν και φαίνεται να υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στον ΣΔ και τις μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας, η εξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων σχετικά με τον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη POD/POCD, παραμένει αδύνατη.

Η υιοθέτηση λοιπόν των ευρημάτων, των έως τώρα πραγματοποιηθέντων μελετών, στην καθημερινή κλινική πρακτική περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την έλλειψη ενός σαφούς ορισμού του ΣΔΙΙ, του POD και της POCD και τη μεγάλη ετερογένεια των διαγνωστικών μεθόδων των μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας. Τα δεδομένα για την αναγνώριση των ασθενών με ΣΔΙΙ που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση POD/POCD, καθώς επίσης και για την καθιέρωση του ΣΔΙΙ ως ανεξάρτητου παράγοντα εμφάνισης POD/POCD παραμένουν ελλιπή.^(8, 138)

Η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, στους ασθενείς με ΣΔ, δε θα πρέπει να θεωρείται και να αντιμετωπίζεται ως μία ενιαία πάθηση.^(44, 183) Οι ασθενείς με ΣΔ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (mild cognitive impairment), ήπιες και μέτριες διαταραχές γνωσιακής λειτουργίας οφειλόμενες στον ΣΔ (diabetes-specific mild to moderate cognitive decrements) και άνοια. ^(44, 114, 183) Αν και οι ήπιες και μετρίου βαθμού μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας δεν έχουν σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα ζωής και την καθημερινή δραστηριότητα των περισσότερων ασθενών, είναι δυνατόν να δημιουργήσουν προβλήματα σε πιο απαιτητικές και στρεσογόνες χρονικές στιγμές, όπως η περι-επεμβατική περίοδος.⁽¹⁸³⁾ Στην παρούσα διατριβή οι ινσουλινοεξαρτώμενοι συμμετέχοντες παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά POD έως και 4 ημέρες μετεγχειρητικά και βραχυχρόνια (10 ημέρες) και μακροχρόνια (9 μήνες) ήπια, μέτρια και σοβαρή POCD. Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά την αξιολόγηση των ασθενών στους 9 μήνες, 9 ασθενείς διαγνώστηκαν με σοβαρή POCD και 49 με μέτρια POCD αντίστοιχα.

Η σοβαρή ή μέτρια και μακροπρόθεσμη POCD μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία και μη αποδεκτά επίπεδα ποιότητας ζωής. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾ Οι μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας αντιπροσωπεύουν μία από τις κυριότερες αιτίες του συνδρόμου "frailty" και μπορεί να οδηγήσουν σε τριπλάσιο κίνδυνο για ιδρυματοποίηση και, πιθανά, σε πλήρη απώλεια της ανεξαρτησίας του ατόμου. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾ Το μέσο ημερήσιο κόστος νοσηλείας κάθε ασθενή που εκδηλώνει οποιαδήποτε μορφή έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά αυξάνεται έως και 2.5 φορές, σε σύγκριση με το κόστος του υπόλοιπου χειρουργικού πληθυσμού. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾

Για το λόγο αυτό η συμμόρφωση με τα σύγχρονα μέτρα πρόληψης και η ενεργός συμμετοχή σε ολοκληρωμένα σχέδια δράσης αποδεικνύεται ζωτικής σημασίας με στόχο την αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη POD ή/και POCD και την μείωση της επίπτωσης και της διάρκειας αυτής της κοινής και δυνητικά καταστροφικής περιεπεμβατικής νευρολογικής επιπλοκής.⁽³⁹⁾

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη δείκτου-ελέγχου (case control study) στην οποία αξιολογήθηκε αν οι ασθενείς με ΣΔΙΙ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας έως και 9 μήνες μετά από εκλεκτικές μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Το πρωτόκολλο της διδακτορικής διατριβής έχει ορισμένους περιορισμούς. Αν και πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του απαιτούμενου δείγματος (power analysis), συμμετείχαν ασθενείς από ένα μόνο κέντρο. Επιπλέον, συμπεριλάβαμε ασθενείς από τέσσερις διαφορετικές χειρουργικές ομάδες. Ωστόσο, όλες οι χειρουργικές ομάδες αποτελούνταν από τον ίδιο αριθμό ασθενών και σε όλους τους ασθενείς ακολουθήθηκε το ίδιο περι-επεμβατικό πλάνο.

Το δείγμα των ασθενών με ΣΔΙΙ και της ομάδας ελέγχου ήταν ομοιογενές. Επιπλέον, το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την διάγνωση της POCD 1) εφαρμόζεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, 2) είναι αρκετά απλό και εξασφαλίζει την μέγιστη συνεργασία του εξεταζομένου, 3) ελέγχει το εκπαιδευτικό και πολιτισμικό υποβάθρου, 4) διαχωρίζει το παραλήρημα από την άνοια, 5) αναγνωρίζει το παραλήρημα όταν αυτό υπερκαλύπτεται από την άνοια, 6) κατηγοριοποιεί την γνωσιακή δυσλειτουργία, 7) έχει καλή ευαισθησία και υψηλή αξιοπιστία εξέτασης/επανεξέτασης.(1, 40, 177, 178)

24. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II φαίνεται ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II βρίσκονται αντιμέτωποι με μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση POD, και POCD έως και εννέα μήνες μετεγχειρητικά.

Επιπλέον, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II που βρίσκονται σε ινσουλινο-θεραπεία έχουν την τάση να εμφανίζουν πιο σοβαρές και μεγαλύτερης διάρκειας μετεγχειρητικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας, σε σύγκριση με τους μη-ινσουλινοεξαρτημένους τύπου II διαβητικούς ασθενείς.

Περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται για να καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα για την σχέση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με την ανάπτυξη μετεγχειρητικών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας, το ρόλο της θεραπείας με ινσουλίνη, καθώς επίσης και για το αν ο σακχαρώδης διαβήτης θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη POD ή/και POCD.

Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ) στη βραχυχρόνια και μακροχρόνια μετεγχειρητική (έως και 9 μήνες) έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και πιο συγκεκριμένα στο μετεγχειρητικό παραλήρημα και τη μετεγχειρητική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας ασθενών που υποβάλλονται σε εκλεκτικές μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, δείκτου-ελέγχου (case control study), στην οποία συμπεριλήφθησαν 144 ασθενείς με ΣΔΙΙ. Στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν ασθενείς αντίστοιχου φύλου, ηλικίας, εκπαιδευτικού υποβάθρου και επεμβατικής πράξης. Το μετεγχειρητικό παραλήρημα αξιολογήθηκε με τη μέθοδο Confusion Assessment Method Diagnostic Algorithm και η μετεγχειρητική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας με το 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline αντίστοιχα.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 288 ασθενείς. Οι ασθενείς με ΣΔΙΙ διαγνώσθηκαν με υψηλότερα ποσοστά ήπιας και μέτριας έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά ($n=96$ έναντι $n=26$, $P<0,05$) και μετεγχειρητικού παραληρήματος έως και την 4^η μετεγχειρητική ημέρα ($n=204$ έναντι $n=68$, $P<0,05$). Επιπλέον, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη ήπια, μέτρια και σοβαρή έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας έως και 9 μήνες μετεγχειρητικά ($n=473$ έναντι $n=192$, $P<0,05$). Οι ινσουλινο-εξαρτώμενοι συμμετέχοντες είχαν μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρητικού παραληρήματος την 2^η ($n=38$ έναντι $n=24$, $P<0,05$) και 3^η ημέρα ($n=27$ έναντι $n=16$, $P<0,05$) και σοβαρής έκπτωσης της νευρογνωσιακής λειτουργίας στις 10 ημέρες, σε σύγκριση με τους μη-ινσουλινο-εξαρτωμένους.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II φαίνεται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας έως και 9 μήνες μετά από εκλεκτικές μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Abstract

The effect of type 2 diabetes mellitus on short-term and long-term postoperative cognitive function in patients undergoing elective non-cardiac surgery.

Maria P. Ntalouka

Preliminary evidence suggest a possible relationship between diabetes mellitus and postoperative cognitive disorders. We sought to investigate whether patients with type 2 diabetes mellitus, undergoing elective non-cardiac surgery with general anesthesia, are at increased risk of postoperative cognitive disorders.

A prospective case-control study format was followed. One-hundred and forty-four patients with type 2 diabetes mellitus were recruited. Controls were matched for sex, age, type of operation and educational background. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction were evaluated with the Confusion Assessment Method Diagnostic Algorithm and the 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline, respectively.

Two hundred twenty-eight patients were analyzed. Compared to controls, patients with type 2 diabetes mellitus, were diagnosed with higher rates of cognitive decline pre-operatively (N.=96 versus N.=26, $P<0.05$) and higher postoperative delirium up to 4 days postoperatively (N.=204 versus N.=68, $P<0.05$). Increased rates of postoperative cognitive dysfunction were recorded in patients with type 2 diabetes mellitus up to 9 months postoperatively (N.=473 versus N.=192, $P<0.05$). Insulin dependent patients had higher rates of postoperative delirium on the 2nd (N.=38 versus N.=24, $P<0.05$) and 3rd day (N.=27 versus N.=16, $P<0.05$) when compared to non-insulin dependent patients. Logistic multivariate analysis revealed that patients with type 2 diabetes mellitus are at increased risk for postoperative cognitive disorders.

Patients with type 2 diabetes mellitus appear to be at a higher risk of postoperative cognitive disorders up to 9 months after elective non-cardiac surgery.

Βιβλιογραφία

1. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 2004;16(3):275-93.
2. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(7):742-9.
3. Strom C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia.* 2014;69 Suppl 1:35-44.
4. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017;119(suppl_1):i115-25.
5. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med.* 2018;47(4 Pt 2):e53-e64.
6. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(8):119-25.
7. Hood R, Budd A, Sorond FA, Hogue CW. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia.* 2018;73 Suppl 1:67-75.
8. Hermanides J, Qeva E, Preckel B, Bilotta F. Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(10):1178-88.
9. Krenk L, Kehlet H, Baek Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg.* 2014;118(5):1034-40.
10. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit.* 2014;20:1908-12.
11. Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(5):1453-66.
12. Tomaszewski D. Biomarkers of Brain Damage and Postoperative Cognitive Disorders in Orthopedic Patients: An Update. *Biomed Res Int.* 2015;2015:402959.

13. Beare JI. Greek theories of elementary cognition from Alcmaeon to Aristotle. Oxford: Clarendon Press; 1906.
14. Jerry AF. The modularity of mind: An essay on faculty psychology. Book AB, editor. Cambridge, Massachusetts, and London, England: MIT Press; 1983.
15. Landauer TK, Dumais ST. A solution to Plato's problem: The latent semantic analysis theory of acquisition, induction, and representation of knowledge. *Psychol Rev.* 1997;104(2):211-40.
16. Gross CG. Aristotle on the brain. *Neuroscientist.* 1995;1(4):244-50.
17. Greenblatt SH. Phrenology in the science and culture of the 19th century. *Neurosurgery.* 1995;37(5):790-805.
18. Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(2):160-6.
19. Lanczik M, Keil G. Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry. *Hist Psychiatry.* 1991;2(6):171-80.
20. Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):139-45.
21. Watson JB. Psychology as the behaviorist views it. *Psychol Rev.* 1913;20(2):158-77.
22. Steinberg DD. Chomsky: From Formalism to Mentalism and Psychological Invalidity. *Glossa.* 1975;9(2):218-52.
23. Newell A. Intellectual issues in the history of artificial intelligence. Pittsburgh, Pennsylvania: Carnegie Mellon University; 1982.
24. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev.* 1994;101(2):343-52.
25. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:27-53.
26. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet.* 1955;269(6884):259-63.
27. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):517-50.

28. Simpson BR, Williams M, Scott JF, Smith AC. The effects of anesthesia and elective surgery on old people. *Lancet*. 1961;2(7208):887-93.
29. Gilman S. Cerebral Disorders after Open-Heart Operations. *N Engl J Med*. 1965;272:489-98.
30. Blundell E. A psychological study of the effects of surgery on eighty-six elderly patients. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):297-303.
31. Brander P, Kjellberg M, Tammisto T. The effects of anaesthesia and general surgery on geriatric patients. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1970;59(3):138-45.
32. Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA*. 1970;212(8):1333-40.
33. Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, et al. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*. 1987;62(239):259-68.
34. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84(4):585-94.
35. Chung F, Seyone C, Dyck B, Chung A, Ong D, Taylor A, et al. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg*. 1990;71(3):217-24.
36. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, et al. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II243-9.
37. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
38. Steinmetz J, Rasmussen LS. Anesthesia and the risk of dementia in the elderly. *Presse Med*. 2018;47(4(2)):e45-e7.
39. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214.
40. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing*. 2009;38(4):368-73.

41. American, Psychiatric, Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 5th ed. Washigton, DC: American Psychiatric Association; 2013.
42. World, Health, Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision 2016 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>].
43. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):101-15, ix.
44. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2019.
45. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *BJP*. 1982;140:566-72.
46. Rasmussen LS, Steinmetz J. Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(6):631-5.
47. Cavallari M, Dai W, Guttmann CRG, Meier DS, Ngo LH, Hshieh TT, et al. Longitudinal diffusion changes following postoperative delirium in older people without dementia. *Neurology*. 2017;89(10):1020-7.
48. Lingehall HC, Smulter NS, Lindahl E, Lindkvist M, Engstrom KG, Gustafson YG, et al. Preoperative Cognitive Performance and Postoperative Delirium Are Independently Associated With Future Dementia in Older People Who Have Undergone Cardiac Surgery: A Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1295-303.
49. Liang CK, Chu CL, Chou MY, Lin YT, Lu T, Hsu CJ, et al. Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(11):e110339.
50. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):766-75.
51. Hshieh TT, Saczynski J, Gou RY, Marcantonio E, Jones RN, Schmitt E, et al. Trajectory of Functional Recovery After Postoperative Delirium in Elective Surgery. *Ann Surg*. 2017;265(4):647-53.

52. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS, Group I. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1:i92-7.
53. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke*. 2009;40(3):880-7.
54. Todd OM, Gelrich L, MacLulich AM, Driessen M, Thomas C, Kreisel SH. Sleep Disruption at Home As an Independent Risk Factor for Postoperative Delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):949-57.
55. Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, Cao SJ, Zhu SN, Li HJ, et al. Preoperative vitamin D deficiency increases the risk of postoperative cognitive dysfunction: a predefined exploratory sub-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(7):924-35.
56. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
57. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, et al. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2012;116(3):603-12.
58. Sauer AC, Nathoe HM, Hendrikse J, Peelen LM, Regieli J, Veldhuijzen DS, et al. Cognitive outcomes 7.5 years after angioplasty compared with off-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1294-300.
59. Tachibana S, Hayase T, Osuda M, Kazuma S, Yamakage M. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study. *J Anesth*. 2015;29(4):627-30.
60. Rappold T, Laflam A, Hori D, Brown C, Brandt J, Mintz CD, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016;116(1):83-9.
61. Dokkedal U, Hansen TG, Rasmussen LS, Mengel-From J, Christensen K. Cognitive Functioning after Surgery in Middle-aged and Elderly Danish Twins. *Anesthesiology*. 2016;124(2):312-21.
62. Tzimas P, Andritsos E, Arnaoutoglou E, Papathanakos G, Papadopoulos G. Short-Term Postoperative Cognitive Function of Elderly Patients Undergoing

First Versus Repeated Exposure to General Anesthesia. *Middle East J Anaesthesiol.* 2016;23(5):535-42.

63. Hutton H, Brull, R., Macfariane, A. Regional anaesthesia and outcomes. *BJA.* 2018;28:52-6.

64. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):36-44; discussion -5.

65. Fang Q, Qian X, An J, Wen H, Cope DK, Williams JP. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;26(3):220-5.

66. Ottens TH, Dieleman JM, Sauer AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology.* 2014;121(3):492-500.

67. Zhu SH, Ji MH, Gao DP, Li WY, Yang JJ. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci.* 2014;119(3):262-7.

68. Cereghetti C, Siegemund M, Schaedelin S, Fassel J, Seeberger MD, Eckstein FS, et al. Independent Predictors of the Duration and Overall Burden of Postoperative Delirium After Cardiac Surgery in Adults: An Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(6):1966-73.

69. Tzimas P, Samara E, Petrou A, Korompilias A, Chalkias A, Papadopoulos G. The influence of anesthetic techniques on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip fracture surgery: General vs spinal anesthesia. *Injury.* 2018;49(12):2221-6.

70. Chen C, Li M, Wnag K. Postoperative effect of combined general and regional anesthesia on postoperative cognitive function in older arthroplasty patients. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10:15453-8.

71. Ellard L, Katznelson R, Wasowicz M, Ashworth A, Carroll J, Lindsay T, et al. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):458-61.

72. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology.* 2018;129(4):829-51.

73. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367(1):30-9.
74. Mu DL, Li LH, Wang DX, Li N, Shan GJ, Li J, et al. High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77637.
75. Evered L, Silbert B, Scott DA. Pre-existing cognitive impairment and post-operative cognitive dysfunction: should we be talking the same language? *Int Psychogeriatr*. 2016;28(7):1053-5.
76. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TW, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(3):359-69.
77. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1179-88.
78. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Intraoperative Embolization and Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;20(3):225-31.
79. Salameh A, Dhein S, Dahnert I, Klein N. Neuroprotective Strategies during Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
80. Kok WF, van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass*. *Anaesthesia*. 2014;69(6):613-22.
81. Indja B, Fanning JP, Maller JJ, Fraser JF, Bannon PG, Vallely M, et al. Neural network imaging to characterize brain injury in cardiac procedures: the emerging utility of connectomics. *Br J Anaesth*. 2017;118(5):680-8.
82. Knipp SC, Weimar C, Schlamann M, Schweter S, Wendt D, Thielmann M, et al. Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(4):534-40.

83. Bhamidipati D, Goldhammer JE, Sperling MR, Torjman MC, McCarey MM, Whellan DJ. Cognitive Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(2):707-18.
84. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Pagel PS. Remote ischemic preconditioning prevents deterioration of short-term postoperative cognitive function after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass: results of a pilot investigation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(2):382-8.
85. Abrahamov D, Levran O, Naparstek S, Refaeli Y, Kaptson S, Abu Salah M, et al. Blood-Brain Barrier Disruption After Cardiopulmonary Bypass: Diagnosis and Correlation to Cognition. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(1):161-9.
86. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):200-7.
87. Del Felice A, Tessari M, Formaggio E, Menon T, Petrilli G, Gamba G, et al. Hemoglobin Concentration Affects Electroencephalogram During Cardiopulmonary Bypass: An Indication for Neuro-Protective Values. *Artif Organs.* 2016;40(2):169-75.
88. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit.* 2019;25:3262-70.
89. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* 2011;112(5):1179-85.
90. Zwerus R, Absalom A. Update on anesthetic neuroprotection. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(4):424-30.
91. Bilotta F, Stazi E, Zlotnik A, Gruenbaum SE, Rosa G. Neuroprotective effects of intravenous anesthetics: a new critical perspective. *Curr Pharm Des.* 2014;20(34):5469-75.
92. Colton K, Yang S, Hu PF, Chen HH, Bonds B, Scalea TM, et al. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(1):47-53; discussion
93. Saporito A, Sturini E. Incidence of postoperative delirium is high even in a population without known risk factors. *J Anesth.* 2014;28(2):198-201.

94. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs*. 2010;24(11): 893-907.
95. Shi SS, Yang WZ, Chen Y, Chen JP, Tu XK. Propofol reduces inflammatory reaction and ischemic brain damage in cerebral ischemia in rats. *Neurochem Res*. 2014;39(5):793-9.
96. Zhang DX, Ding HZ, Jiang S, Zeng YM, Tang QF. An in vitro study of the neuroprotective effect of propofol on hypoxic hippocampal slice. *Brain Inj*. 2014;28(13-14):1758-65.
97. Mahajan C, Chouhan RS, Rath GP, Dash HH, Suri A, Chandra PS, et al. Effect of intraoperative brain protection with propofol on postoperative cognition in patients undergoing temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *Neurol India*. 2014;62(3):262-8.
98. Wang Z, Kou D, Li Z, He Y, Yu W, Du H. Effects of propofol-dexmedetomidine combination on ischemia reperfusion-induced cerebral injury. *NeuroRehabilitation*. 2014;35(4):825-34.
99. Micha G, Tzimas P, Zalonis I, Kotsis K, Papdopoulos G, Arnaoutoglou E. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(3): 129-37.
100. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(7):864-72.
101. Mack WJ, Kellner CP, Sahlein DH, Ducruet AF, Kim GH, Mocco J, et al. Intraoperative magnesium infusion during carotid endarterectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 2009;110(5):961-7.
102. Mathew JP, White WD, Schinderle DB, Podgoreanu MV, Berger M, Milano CA, et al. Intraoperative magnesium administration does not improve neurocognitive function after cardiac surgery. *Stroke*. 2013;44(12):3407-13.
103. Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, Davies E, Grieve D, Mills BP, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):820-5.
104. Papadopoulos G, Pouangare M, Papathanakos G, Arnaoutoglou E, Petrou A, Tzimas P. The effect of ondansetron on postoperative delirium and cognitive function in aged orthopedic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(4):444-51.

105. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(2):162-8.
106. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(6):e37410.
107. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):33-42.
108. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013;110 Suppl 1:i98-105.
109. Kruger T, Hoffmann I, Blettner M, Borger MA, Schlensak C, Weigang E, et al. Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? Results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(5):939-46.
110. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(11):776-84.
111. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA.* 2012;308(1):73-81.
112. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull.* 2013;106:161-78.
113. Shim JJ, Leung JM. An update on delirium in the postoperative setting: prevention, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(3):327-43.
114. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet.* 2012;379(9833):2291-9.
115. Center, for, Disease, Control, and, Prevention. National diabetes fact sheet: national estimate and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011 2011 [Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf].

116. Werner CA. The Older Population: 2010. Washington, D.C.: U.S.: U.S. Department of Commerce Economics and Statistics Administration; 2011. Contract No.: C2010BR-09.
117. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1252-7.
118. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with D. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
119. Committee Report: Glycemic targets for elderly patients with diabetes: Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(1):126-8.
120. American, Diabetes, Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S139-S47.
121. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520-74.
122. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74.
123. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-91.
124. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(11):1149-60.
125. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):329-40.
126. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages:

- towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(3): 246-55.
127. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(3):726-35.
128. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):183-90.
129. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):46.
130. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89.
131. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29-36.
132. Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, Martinez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD003804.
133. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000563.
134. Sinclair AJ, Hillson R, Bayer AJ, National Expert Working G. Diabetes and dementia in older people: a Best Clinical Practice Statement by a multidisciplinary National Expert Working Group. *Diabet Med.* 2014;31(9): 1024-31.
135. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care.* 2017;40(4):461-7.
136. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia.* 2009;52(11):2328-36.

137. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1300-6.
138. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(5).
139. Sasajima Y, Sasajima T, Uchida H, Kawai S, Haga M, Akasaka N, et al. Postoperative delirium in patients with chronic lower limb ischaemia: what are the specific markers? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(2):132-7.
140. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51(1):11-6.
141. Villalpando-Berumen JM, Pineda-Colorado AM, Palacios P, Reyes-Guerrero J, Villa AR, Gutierrez-Robledo LM. Incidence of delirium, risk factors, and long-term survival of elderly patients hospitalized in a medical specialty teaching hospital in Mexico City. *Int Psychogeriatr.* 2003;15(4):325-36.
142. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Barten MJ, Falk V, et al. Diabetes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Impact on perioperative outcome. *Z Kardiol.* 2005;94(9):575-82.
143. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):862-6.
144. Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 2006;36(12):1053-7.
145. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58(5):844-50; discussion -50.
146. Notzold A, Michel K, Khattab AA, Sievers HH, Huppe M. Diabetes mellitus increases adverse neurocognitive outcome after coronary artery bypass grafting surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(5):307-12.
147. Ganai S, Lee KF, Merrill A, Lee MH, Bellantonio S, Brennan M, et al. Adverse outcomes of geriatric patients undergoing abdominal surgery who are at high risk for delirium. *Arch Surg.* 2007;142(11):1072-8.

148. Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth.* 2007;21(3):330-5.
149. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1467-73.
150. Gao R, Yang ZZ, Li M, Shi ZC, Fu Q. Probable risk factors for postoperative delirium in patients undergoing spinal surgery. *Eur Spine J.* 2008;17(11):1531-7.
151. Oh YS, Kim DW, Chun HJ, Yi HJ. Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;43(3):143-8.
152. Tan MC, Felde A, Kuskowski M, Ward H, Kelly RF, Adabag AS, et al. Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(7):575-83.
153. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1013-22.
154. Afonso A, Scurlock C, Reich D, Raikhelkar J, Hossain S, Bodian C, et al. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14(3):212-7.
155. Haldenwang PL, Wahlers T, Himmels A, Wippermann J, Zeriuoh M, Kroner A, et al. Evaluation of risk factors for transient neurological dysfunction and adverse outcome after repair of acute type A aortic dissection in 122 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):e115-20.
156. Nikolic BD, Putnik SM, Lazovic DM, Vranes MD. Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience. *Heart Surg Forum.* 2012;15(4):E195-9.
157. Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engstrom KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):790-6.
158. Toeg HD, Nathan H, Rubens F, Wozny D, Boodhwani M. Clinical impact of neurocognitive deficits after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(6):1545-9.

159. Heyer EJ, Mergeche JL, Anastasian ZH, Kim M, Mallon KA, Connolly ES. Arterial blood pressure management during carotid endarterectomy and early cognitive dysfunction. *Neurosurgery*. 2014;74(3):245-51; discussion 51-3.
160. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bochenek AA. Delirium Screening in Cardiac Surgery (DESCARD): a useful tool for nonpsychiatrists. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):932-9.
161. Schricker T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorzian R, Pruessner JC. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. *PLoS One*. 2014;9(6):e99661.
162. Perez-Belmonte LM, San Roman-Teran CM, Jimenez-Navarro M, Barbancho MA, Garcia-Alberca JM, Lara JP. Assessment of long-term cognitive impairment after off-pump coronary-artery bypass grafting and related risk factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):263 e9-11.
163. Saager L, Duncan AE, Yared JP, Hesler BD, You J, Deogaonkar A, et al. Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1214-23.
164. Visser L, Prent A, van der Laan MJ, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Zeebregts CJ, et al. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg*. 2015;62(1):183-9.
165. Xu B, Qiao Q, Chen M, Rastogi R, Luo D, Bi Q. Relationship between neurological complications, cerebrovascular and cerebral perfusion following off-pump coronary artery bypass grafting. *Neurol Res*. 2015;37(5):421-6.
166. van Eijsden WA, Raats JW, Mulder PG, van der Laan L. New aspects of delirium in elderly patients with critical limb ischemia. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1537-46.
167. Guo Y, Jia P, Zhang J, Wang X, Jiang H, Jiang W. Prevalence and risk factors of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Int Med Res*. 2016;44(2):317-27.
168. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(7):110-7.
169. World, Medical, Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.

170. Plos, Medicine, Editors. Observational studies: getting clear about transparency. *PLoS Med.* 2014;11(8):e1001711.
171. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
172. de Craen AJ, Heeren TJ, Gussekloo J. Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(1):63-6.
173. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25.
174. Bosomworth NJ. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Can Fam Physician.* 2019;65(6):399-408.
175. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Jr., Sperling LS, Virani SS, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology 2019 [updated Jun 25. 2018/11/14:[3153-67]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30423392>
<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/content/about/>.
176. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2019;10(5):269-79.
177. Priner M. JM, Bouche G., Merlet-Chicoine I., Chaumier J. A., Paccalin M. Usefulness of the short IQCODE for predicting postoperative delirium in elderly patients undergoing hip and knee replacement surgery. *Gerontology.* 2008;54(2):116-9.
178. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatry.* 2012;2(4):58-70.
179. Park MH. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for classifying cognitive dysfunction as cognitively normal, mild cognitive impairment, and dementia. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(9):1461-7.
180. Mellin-Olsen J, O'Sullivan E, Balogh D, Drobnik L, Knape JT, Petrini F, et al. Guidelines for safety and quality in anaesthesia practice in the European Union. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(6):479-82.
181. Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010. *Can J Anaesth.* 2010;57(11):1027-34.

182. Batistaki C, Riga M, Zafeiropoulou F, Lyrakos G, Kostopanagiotou G, Matsota P. Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(5):581-8.
183. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60-71.
184. Ntalouka MP, Arnaoutoglou E, Tzimas P. Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia*. 2018;22(4):147-54.
185. Ntalouka MP, Arnaoutoglou E, Tzimas P. Peri-operative Cognitive Alterations and the Ageing Brain. *Clin Surg*. 2019;4.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Έντυπο 1. Αναφορά έκθεσης STROBE (STROBE Statement)

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of case-control studies

Item No	Recommendation
Title and abstract	<p>(a) The effect of type 2 diabetes mellitus on postoperative delirium and cognitive dysfunction in patients undergoing elective non-cardiac surgery. A prospective case-control study</p>
	<p>(b) BACKGROUND: Preliminary evidence suggest a possible relationship between diabetes mellitus and postoperative cognitive disorders. We sought to investigate whether patients with type 2 diabetes mellitus, undergoing elective non-cardiac surgery with general anesthesia, are at increased risk of postoperative cognitive disorders.</p> <p>METHODS: One-hundred and forty-four patients with type 2 diabetes mellitus were recruited. Controls were matched for sex, age, type of operation and educational background. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction were evaluated with the Confusion Assessment Method Diagnostic Algorithm and the 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline, respectively.</p> <p>RESULTS: Two hundred twenty-eight patients were analyzed. Compared to controls, patients with type 2 diabetes mellitus, were diagnosed with higher rates of cognitive decline pre-operatively (N.=96 versus N.=26, P<0.05) and higher postoperative delirium up to 4 days postoperatively (N.=204 versus N.=68, P<0.05). Increased rates of postoperative cognitive dysfunction were recorded in patients with type 2 diabetes mellitus up to 9 months postoperatively (N.=473 versus N.=192, P<0.05). Insulin dependent patients had higher rates of postoperative delirium on the 2nd (N.=38 versus N.=24, P<0.05) and 3rd day (N.=27 versus N.=16, P<0.05) when compared to non-insulin dependent patients. Logistic multivariate analysis revealed that patients with type 2 diabetes mellitus are at increased risk for postoperative cognitive disorders.</p> <p>CONCLUSIONS: Patients with type 2 diabetes mellitus appear to be at a higher risk of postoperative cognitive disorders up to 9 months after elective non-cardiac surgery.</p>
Introduction	

<p>Background d/rationale</p> <p>2</p>	<p>Postoperative cognitive disorders is a broad term including several forms of cognitive impairment, in otherwise well cognitive patients undergoing surgery and/or anesthesia.¹⁻⁴ Postoperative cognitive alterations are characterized by problems with thinking and perception and are classified based on their onset and severity.^{3, 4} The most prevalent types are postoperative delirium (POD) and postoperative cognitive dysfunction (POCD).²⁻⁴ It is estimated that approximately 10% of elderly patients undergoing surgery and/or anesthesia will develop either POD and/or POCD, while in some reports the incidence rises up to 80%.^{4, 5}. Despite their high prevalence, the exact etiology of POD and POCD is still largely unknown.^{4, 6}</p>
<p>Background d/rationale</p> <p>2</p>	<p>Postoperative cognitive disorders may affect multiple aspects of patients' quality of life and it seems that there is a clear link between postoperative cognitive alterations, impaired recovery and prolonged rehabilitation.^{1, 3-5} Although POD and POCD are not considered as direct life-threatening conditions, they are associated with increased morbidity and mortality.^{2, 4} As a matter of fact, POD and/or POCD may lead to increased physical frailty, while up to 70% of patients suffering from some form of postoperative cognitive disorder may die within 5 years, compared to 35% of patients with intact cognition.^{3, 4}</p> <p>Cognitive dysfunction is a recognized comorbidity of diabetes mellitus (DM).⁷ Patients suffering from DM are at 50%-140% increased risk of dementia and at 20-50% increased risk of cognitive decline, compared to healthy population.⁸ In both forms of DM, type I (T1D) and type II (T2D), chronic hyperglycemia may lead to macro- and micro-vascular complications and subsequent transient and/or permanent cognitive abnormalities.⁹ DM is characterized by slowing of neural conduction, increased cortical atrophy, microstructure abnormalities in white matter tracts and altered concentrations of brain metabolites.⁹ The aforementioned changes are expressed as mental and motor slowing, along with decrements of similar magnitude on measures of attention and executive function, such as planning attention, working memory and problem solving.⁹ On the other hand, the underlying mechanism and the risk factors that may lead to the development of severe and prolonged cognitive dysfunction, such as dementia, in DM patients are not well understood.¹⁰</p> <p>Preliminary evidence suggest a possible relationship between pre-existing DM and postoperative cognitive disorders.^{2, 8} Age, glycemic control and cardiovascular complications are identified risk factors contributing to POD and/or POCD development in T2D patients.² However, there are limited data about the long-term cognitive function of patients undergoing non-cardiac surgery.^{2, 8}</p>

Objectives	3	The aim of this study was to investigate whether patients with type II DM are at increased risk of developing POD up to the 4 th day and POCD up to 9 months after elective non-cardiac surgery under general anesthesia. The secondary outcome was to compare the incidence of POD and POCD between the insulin dependent and the non-insulin dependent patients.
Methods		
Study design	4	The study followed a prospective, case-control format and was conducted in accordance with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (Declaration of Helsinki) and the STROBE Statement. ^{11, 12} Ethical approval (Ethical Committee N ^o 679/21-9-2015) was provided by the Scientific Board of University Hospital of Ioannina, Greece (Chairperson Prof Kyritsis AP) on 8-11-2015.
Setting	5	The study was conducted between January 2016 to August 2018 at the University Hospital of Ioannina, Greece. All patients included in the study subjected to the IQCODE-16 after the pre-anesthetic evaluation and postoperatively on the 10 th day, 3, 6 and 9 months and were screened for POD on the 1 st , 2 nd , 3 rd and 4 th postoperative day. All patients were fully informed and provided a written informed consent before participation.
Participants	6	<p>(a) Only patients with certain criteria were eligible for inclusion: 1) T2D with <10 years of diagnosis¹³, 2) 45-80 years,¹⁴ 3) American Society of Anesthesiologists physical status I to III,^{4, 14} 4) elective general, urological, gynecological and orthopedic surgery under general anesthesia, 5) native speakers of the Greek language.</p> <p>(b) Patients were excluded from the study if 1) refused to participate or sign the informed consent form,¹¹ 2) had undergone surgery or anesthesia within the last 30 days,^{4, 15} 3) had any prior or current history involving an affliction of the central nervous system,^{1, 4, 5, 14, 16} 4) were diagnosed with severe cognitive decline based on the 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline (IQCODE-16),^{4, 14} 5) suffered from severe hearing or visual impairment,⁴ 6) or any psychiatric disorder,^{4, 14} 7) had a score >5 in the Geriatric Depression Scale (GDS-15),^{4, 14, 17} 8) or a score in females <4 males <2 in the Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living Scale (I.A.D.L.),^{14, 15, 18} 9) reported alcohol consumption >35 units/week,^{4, 14} 10) or drug dependence,^{4, 14} 11) had undergone previous neuropsychological testing,^{4, 14} 12) suffered from hemodynamical instability,^{4, 14} 13) or desaturation (one or more events of SpO₂<80% for more than 2 minutes) peri-operatively^{4, 14}.</p>

(c) The participants in the control group were matched for sex, age, type of operation and education. For each one T2D patient, one control patient was recruited (enrolment ratio 1). Moreover, for each non-insulin dependent T2D patient one insulin dependent T2D patient was matched for the same criteria (enrolment ratio 1).^{4, 5, 14-16, 19}

Variables 7 We sought to investigate whether patients with type II DM, undergoing elective non-cardiac surgery with general anesthesia, are at increased risk of developing POD on the 1st, 2nd, 3rd and 4th postoperative day and POCD at 10 days, 3, 6 and 9 months. The secondary outcome was to compare the incidence of POD and POCD between the insulin dependent and the non-insulin dependent patients. For the diagnosis of POD and POCD the Confusion Assessment Method (CAM) Diagnostic Algorithm and the IQCODE-16 were used, respectively. All procedures were performed under general anesthesia with a standardised anesthetic protocol Induction was performed with fentanyl 3-5 µg/kg and propofol 1.5 mg/kg. Intubation was facilitated with rocuronium 0.6 mg/kg and mechanical ventilation was initiated with a 50% oxygen-air mixture and adjusted tidal volumes of 6-8 mg/kg, respiratory rate of 10-12/min aiming at oxygen saturation via pulse oximetry (SpO₂) values >97% and end-tidal carbon dioxide values of about 35 mmHg.

Variables 7 Anaesthesia was maintained with desflurane by adjusting end-tidal concentrations aiming to a MAC of 0.8 to 1.1. A standard monitoring setup was applied intra-operatively and All patients were treated for postoperative pain to keep Visual Analogue Scale (VAS) score below 44 mm without any analgesic restriction. In case of reported opioid use due to postoperative pain the previous 24 hours, the psychometric evolution of the patient was postponed.

Data sources/ measurement 8* The test administered for the cognitive evaluation was selected based on the following criteria: 1) short time for administration, 2) simple enough to assure the maximum cooperation 3) should control for education and culture, 4) should distinguish the delirium form dementia 5) should identify delirium when superimposed by dementia, 6) should classify the cognitive dysfunction 7) should indicate good sensitivity and high test-retest reliability. The IQCODE-16 is a well-accepted measure which meets all the aforementioned criteria.^{14, 20-23} The full version of IQCODE has a high coefficient α (0.93-0.97) and the test reliability is 0.96 over 3 days and 0.75 over 1 year. The short form, IQCODE-16, indicates a good correlation (0.98) and comparable validity with the full version.²² All patients included in the study subjected to the IQCODE-16 after the pre-anesthetic evaluation and postoperatively on the 10th day, 3, 6 and 9 months. The cognitive status was classified as cognitively normal and slight, moderate or severe decline.^{14, 21-23}

Data sources/ measurement	8*	The CAM Diagnostic Algorithm has a high sensitivity and specificity (94%, 89%), high inter-rate reliability ($\kappa=0.7-1.0$) and an impressive correlation with expert opinion for the diagnosis of POD. ^{16, 22} Patients were screened for POD on the 1 st , 2 nd , 3 rd and 4 th postoperative day. When the test was positive the patient was considered as delirious. ^{14, 16, 19} The CAM Diagnostic Algorithm and the IQCODE-16 were carried out in a quiet room and only the patient and the examiner were present. ¹⁵
Bias	9	In order to minimize the bias due to the based on the potentially increased coronary heart disease risk of T2D group, the <10years duration of diabetes was selected. ^{4, 5, 13, 14} The age group was selected in order to avoid patients with known reduced or increased risk of POD/POCD ¹⁴ All biochemical analyses were performed using an Olympus AU600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany) clinical chemistry analyzer at the University Hospital of Ioannina.
Study size	10	Based on the available literature, during the study design, group sample sizes of 133 in the T2D group and 133 in the control group (enrolment ratio 1) achieve 90% power to detect a difference of 15% in the incidence of POD/POCD between the T2D group and the non-T2D control group (confidence level 5%, confidence interval 95%). ⁵ This number was increased to 144 patients for both groups, in order to account for possible dropouts.
Statistical methods	12	<p>Baseline patient characteristics were compared using Chi square and Fisher exact tests. The associations between (i) delirium and T2D and (ii) cognitive decline and T2D were evaluated using a logistic regression model, with T2D being included as dependent variable (T2D group, non-T2D group control group). The associations between (i) delirium and insulin dependence and (ii) cognitive decline and insulin dependence were evaluated using the logistic regression model, with insulin dependence being the dependent variable.</p> <p>Variables for which to adjust were considered a priori and included Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score (ASCVD)-10-year risk, eGFR (estimated glomerular filtration rate), urine micro-albumin and previous exposure to surgery/anesthesia in the diabetes mellitus model and duration of T2D in the insulin dependence model. Statistically significant level was set at $P<0.05$ throughout the analysis. Statistical analysis of the acquired data was performed with Stata 14.1 software (StataCorp, College Station, TX).</p>

Έντυπο 2. Έντυπο ενημέρωσης ασθενών

Εισαγωγή:

Σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει η πιθανότητα να αλλάξουν κάποιες λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως η μνήμη ή η ικανότητα συγκέντρωσης. Τα ακριβή αίτια που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτή τη διαταραχή δεν έχουν ακόμα εξακριβωθεί.

Σκοπός της μελέτης:

Η μελέτη που σας καλούμε να συμμετάσχετε διεξάγεται με σκοπό να κατανοήσουμε σε μεγαλύτερο βαθμό τα φαινόμενα που περιγράψαμε. Η απόφασή σας να συμμετάσχετε είναι **απόλυτα εθελοντική** και δεν θα επηρεάσει την παρεχόμενη σε εσάς ιατρική φροντίδα. Όλες οι 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 υποβληθούν από τον ιατρό σας, την ημέρα πριν την χειρουργική σας επέμβαση, την 1η, 2η, 3η, 4η, 10η μετεγχειρητική ημέρα, καθώς επίσης και 3, 6 και 9 μήνες μετά. Πριν τη χειρουργική επέμβαση θα πραγματοποιηθεί μία λήψη αίματος και ούρων και μετά τη χειρουργική επέμβαση μία λήψη αίματος. Εκτός από όσα αναφέρθηκαν δεν δεσμεύεστε με κανέναν άλλον τρόπο, ενώ μπορείτε να αποσύρετε την συγκατάθεσή σας ανά πάσα στιγμή, χωρίς να υποχρεούστε να εξηγήσετε τους λόγους και χωρίς καμία συνέπεια στις περαιτέρω παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας από το θεράποντα ιατρό σας.

Έντυπο 3. Δήλωση συγκατάθεσης ασθενούς

ΈΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

ΔΗΛΩΝΩ ότι ενημερώθηκα για τον σκοπό και τον τρόπο διεξαγωγής της μελέτης. Μου δόθηκε η δυνατότητα να υποβάλλω ερωτήσεις και να συζητήσω τα θέματα που αφορούν στη μελέτη με τον ιατρό. Μου δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και πληροφορίες σε όλα μου τα ερωτήματα. Γνωρίζω ότι διατηρώ το δικαίωμα να αποσύρω την συγκατάθεσή μου για συμμετοχή στη μελέτη ανά πάσα στιγμή και χωρίς υποχρέωση να εξηγήσω τους λόγους. Όλες οι προσωπικές μου πληροφορίες θα χρησιμοποιηθούν ως ΑΥΣΤΗΡΑ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΕΣ. Είχα αρκετό χρόνο να πάρω την απόφασή μου και δέχομαι να λάβω μέρος σε αυτήν την κλινική μελέτη.

(Συμπληρώνεται από τον ασθενή)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΑ):

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (υποχρεωτική):

ΥΠΟΓΡΑΦΗ (υποχρεωτική):

Ή

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΝΟΜΙΜΟΥ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΥ (ΚΕΦΑΛΑΙΑ):

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (υποχρεωτική):

ΥΠΟΓΡΑΦΗ (υποχρεωτική):

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (ΚΕΦΑΛΑΙΑ):

(ή ευανάγνωστη σφραγίδα)

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (υποχρεωτική):

ΥΠΟΓΡΑΦΗ (υποχρεωτική):

Υπογράφηκαν δύο αντίγραφα. Το ένα αντίγραφο προορίζεται για τον ασθενή.

Έντυπο 4. 16-item Informant Questionnaire on Cognitive Decline (IQCODE-16)

*Μετάφραση & Προσαρμογή στα Ελληνικά (2012): Δρ. Αλεξάνδρα Πενταράκη
PhD, CPsychol, AFBPsS*

*Brain Matters-Ινστιτούτο Νευροψυχολογικής Εκτίμησης, Γνωστικής
Αποκατάστασης & Θεραπείας*

*Translation & Adaptation into Greek (2012): Dr Alexandra Pentaraki PhD,
CPsychol, AFBPsS*

*Brain Matters-Institute of Neuropsychological Assessment, Cognitive
Rehabilitation & Therapy*

Ερωτηματολόγιο Πληροφοριοδότη σχετικά με τη Γνωστική Εξασθένηση στους Ηλικιωμένους

(IQCODE)

Τώρα θέλουμε να θυμηθείτε το πώς ήταν ο φίλος ή ο συγγενής σας πριν από 10 χρόνια και να το συγκρίνετε με το πώς αυτός/αυτή είναι τώρα. Πριν από 10 χρόνια ήταν το 19___. Παρακάτω ακολουθούν οι καταστάσεις όπου αυτό το άτομο πρέπει να χρησιμοποιήσει τη μνήμη του/της ή την ευφυΐα του/της και θέλουμε από εσάς να μας δείξετε εάν αυτή έχει βελτιωθεί, παρέμεινε το ίδιο, ή έχει χειροτερέψει μέσα σε εκείνη την κατάσταση τα τελευταία 10 χρόνια. Σημειώστε τη σημασία που έχει η σύγκριση της παρούσας απόδοσης του/της με την απόδοση που είχε *10 χρόνια πριν*. Έτσι, εάν πριν από 10 χρόνια αυτό το άτομο πάντα ξεχνούσε το που είχε αφήσει τα πράγματα του/της, και αυτό/αυτή εξακολουθεί να κάνει το ίδιο, τότε αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι «δεν έχει αλλάξει πολύ». Παρακαλώ να αναφέρετε τις αλλαγές που έχετε παρατηρήσει, *κυκλώνοντας την κατάλληλη απάντηση*.

Συγκρίνοντας με το πως ήταν αυτό το άτομο 10 χρόνια πριν στα εξής:

1. Θυμάται πράγματα για την οικογένεια και τους φίλους π.χ. επαγγέλματα, γενέθλια, διευθύνσεις

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

2. Θυμάται πράγματα που έχουν συμβεί πρόσφατα

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

3. Ανακαλεί λίγες ημέρες αργότερα συζητήσεις που έχουν γίνει πρόσφατα

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

4. Θυμάται την διεύθυνση του/της και τον αριθμό τηλεφώνου του/της

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

5. Θυμάται τι ημέρα και τι μήνας είναι

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

6. Θυμάται που βρίσκονται τα πράγματα συνήθως

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

7. Θυμάται που να βρει πράγματα που έχουν τοποθετηθεί σε διαφορετικό μέρος απ' ότι συνήθως

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

8. Γνωρίζει το πως να χρησιμοποιήσει γνωστά μηχανήματα μέσα στο σπίτι

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

9. Μαθαίνει να χρησιμοποιεί μια καινούργια συσκευή ή μηχανήμα μέσα στο σπίτι

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

10. Γενικώς μαθαίνει καινούργια πράγματα

Πολύ καλύτερα Λίγο καλύτερα Δεν έχει μεγάλη αλλαγή Λίγο χειρότερα Πολύ χειρότερα

11. Παρακολουθεί μια ιστορία όταν διαβάζει ένα βιβλίο ή όταν βλέπει τηλεόραση

Jorm, A. F. (1994). A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Development and cross-validation. *Psychological Medicine, 24*, 145-153.

Έντυπο 5. Φύλλο εργασίας Συντομευμένης Μεθόδου Εκτίμησης Παραληρήματος

Φύλλο εργασίας Συντομευμένης Μεθόδου Εκτίμησης Παραληρήματος (Συντομευμένη κλίμακα-CAM)

Σημείωση: Το συγκεκριμένο φύλο εργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της σύντομης έκδοσης του ερωτηματολογίου CAM. Η αξιολόγηση του προσανατολισμού και της ικανότητας διατήρησης της προσοχής συστήνεται πριν την βαθμολόγηση, με την αξιολόγηση με αριθμητικά διαστήματα, μέρες της εβδομάδας ή μήνες του έτους αντίστροφα. Το συγκεκριμένο φύλο εργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνον για την αναγνώριση ασθενών με παραλήρημα. Σημειώστε ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της βαρύτητας του παραληρήματος με τη χρήση της κλίμακας CAM-S.

ΕΥΑΛΥΑΤΟΡ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

I. ΟΞΕΙΑ ΕΙΣΒΟΛΗ ΚΑΙ ΚΥΜΑΙΝΟΜΕΝΗ ΕΝΤΑΣΗ

ΚΟΥΤΙ 1

α) Υπάρχουν αποδείξεις οξείας μεταβολής στην νοητική κατάσταση του ασθενή σε σύγκριση με τη φυσιολογική του κατάσταση;

Όχι

Ναι

β) Η μη φυσιολογική του συμπεριφορά μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, δηλαδή εμφανίζεται και εξαφανίζεται ή αυξάνεται και ελαττώνεται σε βαρύτητα;

Όχι

Ναι

II. ΑΔΥΝΑΜΙΑ (ΑΠΟΣΠΑΣΗ) ΠΡΟΣΟΧΗΣ

Δυσκολεύεται ο ασθενής να επικεντρωθεί, για παράδειγμα αποσπάται η προσοχή του εύκολα ή εμφανίζει δυσκολία να επικεντρωθεί σε όσα του λέγονται;

Όχι

Ναι

III. ΜΗ ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΗ ΣΚΕΨΗ

Είναι η σκέψη του ασθενή ανοργάνωτη ή ασυνάρτητη, όπως δαιδαλώδεις ή μη συναφείς συζητήσεις με μη λογική και μη καθαρή ροή ιδεών, ή μη προβλεπόμενες μεταβάσεις από ένα θέμα σε άλλο;

Όχι

Ναι

IV. ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΜΕΝΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ

Συνολικά πώς θα χαρακτηρίζατε το επίπεδο συνείδησης του ασθενή;
-- Ξύπνιος (φυσιολογικό)

- Σε επαγρύπνηση (με τεταμένη προσοχή)
- Ληθαργικός (νυσταγμένος, εύκολα αφύπνισμος)
- Βαθεία ληθαργικός (δύσκολα αφύπνισμος)
- Κωματώδης (αδυναμία αφύπνισης)

Υπάρχουν τσεκαρίσματα στο παραπάνω κουτί;



Όχι

Ναι

Εάν “Αδυναμία Προσοχής” και τουλάχιστον ένα ακόμη αντικείμενο στο Κουτί 1 έχει σημειωθεί και τουλάχιστον ένα αντικείμενο στο Κουτί 2 έχει σημειωθεί, προτείνεται η διάγνωση του παραληρήματος.

