



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

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

**Μετεγχειρητική Έκπτωση Γνωσιακών Λειτουργιών
μετά από Επαναλαμβανόμενες Αναισθησίες**

ΑΝΔΡΙΤΣΟΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ

Αναισθησιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

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

**Μετεγχειρητική Έκπτωση Γνωσιακών Λειτουργιών
μετά από Επαναλαμβανόμενες Αναισθησίες**

ΑΝΔΡΙΤΣΟΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ

Αναισθησιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

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 του κ. Ανδρίτσου Ευστράτιου: 7-9-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 666^α/22-9-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μαυρέας Βενετσάνος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αρναούτογλου Ελένη Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-11-2009

«Μετεγχειρητική έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών μετά από επαναλαμβανόμενες αναισθησίες»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 780^α/2-7-2015

Αποστολάκης Ευστράτιος	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μαυρέας Βενετσάνος	Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντούσιας Βασίλειος	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρναούτογλου Ελένη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μήτσης Μιχαήλ	Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζίμας Πέτρος	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-10-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στον Νικόλα μου, στον Γιώργο μου, στη Ραντοστίνα, στον Πατέρα μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Μεταβολές στην νοητική κατάσταση ασθενών έχουν περιγραφεί από τον Ιπποκράτη ως εμφάνιση διέγερσης ή λήθαργου. Ο Bedford το 1955 δημοσίευσε στο Lancet μελέτη για την επίδραση της αναισθησίας στους ηλικιωμένους. Η έκπτωση των νευρογνωσιακών λειτουργιών του εγκεφάλου είναι ένα φαινόμενο το οποίο είναι γνωστό ότι παρατηρείται συχνά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς και σε ηλικίες άνω των εξήντα. Η επίπτωση της όμως μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής είναι επίσης σημαντική. Φαίνεται ότι το πρόβλημα αυτό απασχολεί την επιστημονική κοινότητα όλο και περισσότερο τις τελευταίες δεκαετίες. Μελέτες δείχνουν ότι αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες με μεγαλύτερη επίπτωση στις προχωρημένες ηλικίες. Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολισμού. Τα φάρμακα της γενικής αναισθησίας, και ιδιαίτερα τα πτητικά μέσα, θα μπορούσαν να επηρεάζουν άμεσα τις διεργασίες της σύνθετης προσοχής και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και στη συνέχεια τη βραχυπρόθεσμη ή και τη μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία, μέσω επαγωγής του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων, μέσω διαταραχής της εναπόθεσης του β αμυλοειδούς, πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer, μέσω παρεμβολής στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και επεμβαίνοντας στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων. Επίσης η αναισθησία μεταβάλλει την ανοσολογική λειτουργία προκαλώντας διαταραχές είτε άμεσα, μεταβάλλοντας την λειτουργία των κυττάρων του, είτε έμμεσα μεταβάλλοντας την απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα.

Είναι γνωστό ότι η οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση βλάπτει την ομοιόσταση και πυροδοτεί διάφορες μη φυσιολογικές αιμοδυναμικές, μεταβολικές και ανοσολογικές αντιδράσεις. Ο συνδυασμός όλων αυτών των μεταβολών προκαλούμενες τόσο από την αναισθησία όσο και από την χειρουργική επέμβαση φαίνεται ότι τελικά προκαλούν διαταραχές και έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον καθηγητή Αναισθησιολογίας κύριο Γεώργιο Παπαδόπουλο για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση, χωρίς την οποία, η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί. Θυμάμαι τα λόγια του στην πρώτη μας επαφή όταν και μου ανάθεσε το θέμα της διατριβής «είναι ένα δύσκολο θέμα και θέλει να του αφοσιωθείς, αν καταφέρεις και το τελειώσεις θα είσαι υπερήφανος». Είχατε δίκαιο κ. καθηγητά νιώθω υπερήφανος και σας ευχαριστώ.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για τις πολύτιμες συμβουλές και επισημάνσεις τους.

Θα ήταν παράληψη να μην αναφερθώ στην διευθύντρια μου κυρία Πετροπούλου Ολίβια αναισθησιολόγο και τον διευθυντή μου κύριο Παυλόπουλο Φώτη αναισθησιολόγο για την συμπαράσταση και τον χρόνο που μου επέτρεψαν να αφιερώσω για την εκπόνηση της μελέτης αυτής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
1. Εισαγωγή-Βιβλιογραφικά Δεδομένα	5
1.1 Γενική αναισθησία και νευρογνωσιακή έκπτωση	6
1.2 Το μετεγχειρητικό παραλήρημα	10
1.3 Παθοφυσιολογία για το παραλήρημα και τη νευρογνωσιακή έκπτωση	12
2. Σκοπός της Διατριβής	15
3. Μέθοδος και Υλικό	17
4. Στατιστική Ανάλυση	41
5. Αποτελέσματα	43
6. Συζήτηση	61
6.1 Συζήτηση για την: Αξιολόγηση των Ασθενών	61
6.2 Συζήτηση για τις: Νευρογνωσιακές Μεταβολές	65
7. Συμπεράσματα	71
8. Περίληψη	73
9. Summary	75
10. Βιβλιογραφία	77

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Την εμφάνιση διέγερσης σε ασθενείς με εμπύρετο και το λήθαργο, με αντίθετη κλινική εικόνα βυθιότητας, υπνηλίας τις περιέγραψε πρώτος ο Ιπποκράτης. Ο Bedford το 1955 δημοσίευσε στο Lancet μελέτη για την επίδραση της αναισθησίας στους ηλικιωμένους. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις με γενική αναισθησία, σύμφωνα με τις μαρτυρίες συγγενών τους, “δεν ήταν ποτέ ίδιοι μετεγχειρητικά”.³ Οι μεταβολές-διαταραχές αυτές ορίζονται ως μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD) και αξιολογούνται με ψυχομετρικές δοκιμασίες.

Οι μεταβολές αυτές στις νευρογνωσιακές λειτουργίες του ασθενούς μπορούν να εκδηλωθούν ως απλή διαταραχή της συγκέντρωσης μέχρι εκδήλωση παραληρήματος.^{2-6,9} Μετεγχειρητικό παραλήρημα (Postoperative Delirium) ονομάζεται η παροδική και κυμαινόμενη διαταραχή της συνείδησης, που εμφανίζεται σύντομα μετά την χειρουργική επέμβαση.^{1-6,9,58} Μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction - POCD) είναι η πιο μόνιμη αλλαγή της γνωσιακής λειτουργίας, όπως αυτή αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες.^{4,9,11,12} Το γνωσιακό αυτό έλλειμμα, που διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και στη χρονική διάρκεια και στη σοβαρότητα, μπορεί να αφορά σε όλο το εύρος των γνωσιακών λειτουργιών, οπτική και ακουστική μνήμη, διεργασίες μνήμης, οπτικοχωρική δεξιότητα, στις διεργασίες λόγου, στην κοινωνική ενσωμάτωση και όταν παραταθεί, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.^{49,59-64} Η σύγχυση και η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών άμεσα μετεγχειρητικά, είναι συνηθισμένες καταστάσεις στους ηλικιωμένους ασθενείς μετά από μείζονα χειρουργεία.^{1-4,9-12} Τα συμπτώματα αυτά, όπως από νωρίς διαπιστώθηκε, μπορεί να επιμείνουν για μήνες, για χρόνια, ή ακόμα και να είναι μόνιμα. Στο πρόβλημα της γνωστικής έκπτωσης που παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία και που μπορεί να συμβεί με όλους τους τύπους των χειρουργικών επεμβάσεων δίνεται τελευταία όλο και περισσότερη σημασία.⁹⁻¹⁰ Η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών εμφανίζεται πιο συχνά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ηλικίας >60 έτη,³⁵ η επίπτωσή της μετά

από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι επίσης σημαντική (25 % στην 1^η εβδομάδα, και 10 % στον 3^ο μήνα μετά το χειρουργείο).^{21,24}

Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής, του μεταβολισμού και μετά από πειραματικές εργασίες σε κυτταρικές σειρές και σε ζώα, θεωρείται πια πιθανός εκλυτικός παράγοντας της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών.¹⁴⁻¹⁸ Τα φάρμακα της γενικής αναισθησίας, και ιδιαίτερα τα πτητικά μέσα, θα μπορούσαν να επηρεάζουν άμεσα τις διεργασίες της σύνθετης προσοχής και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και στη συνέχεια τη βραχυπρόθεσμη ή και τη μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία, μέσω επαγωγής του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων,²⁴⁻²⁵ μέσω διαταραχής της εναπόθεσης του β αμυλοειδούς (μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer, και είναι παρούσα και στο φυσιολογικά γηράζοντα εγκέφαλο),^{20,24} μέσω παρεμβολής στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και επεμβαίνοντας στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων.^{18,22,26}

Κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπόθεση πως η επαναλαμβανόμενη έκθεση στη γενική αναισθησία επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη γνωσιακή λειτουργία είναι λίγα. Υπάρχουν αναφορές όμως, πως η γενική αναισθησία όχι μόνο συνεισφέρει στην εμφάνιση άμεσης μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών,⁹⁻¹¹ αλλά και πως υπάρχει σχέση μεταξύ της διάρκειάς της και της γνωσιακής έκπτωσης.²⁸⁻²⁹

1.1 Γενική αναισθησία και νευρογνωσιακή έκπτωση

Η μετεγχειρητική έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD) αποτελεί κάτι το κοινό σε ηλικιωμένους ασθενείς κατά το εξιτήριο τους από το νοσοκομείο.^{4-6,9} Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί σε υψηλό ποσοστό σε ενήλικες ασθενείς όλων των ηλικιών που υποβλήθηκαν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Το γνωσιακό αυτό έλλειμμα, διαφέρει από ασθενή σε ασθενή στη χρονική διάρκεια και στο βαθμό.

Στην έρευνα του Monk et al¹⁰ σε 1064 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών, που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, νευρογνωσιακές διαταραχές παρουσίασαν κατά την έξοδο από το νοσοκομείο το 36.6% των ασθενών ηλικίας 18 – 39 έτη, το 30.4% των μεσήλικων (40 – 60 έτη) και το 41.4% των ηλικιωμένων ασθενών. Τρεις μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση νευρογνωσιακές διαταραχές καταγράφηκε στο 5.7% των νέων, στο 5.6% των μεσήλικων και στο 12.7% των ηλικιωμένων ασθενών.

Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την παράταση των νευρογνωσιακών διαταραχών στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο ανευρέθηκαν η αυξημένη ηλικία, το χαμηλό επίπεδο σπουδών, το ιστορικό προηγούμενου παροδικού, χωρίς υπολειπόμενες λειτουργικές διαταραχές, εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), και οι νευρογνωσιακές διαταραχές κατά το εξιτήριο. Οι ασθενείς αυτοί είχαν την μεγαλύτερη πιθανότητα παράτασης των διαταραχών αυτών στο 1 έτος.¹⁰

Σύμφωνα με τους Ancelin et al²³ η παράταση της χρονικής διάρκειας επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής και την κατάσταση της υγείας των ασθενών. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην έρευνα των Ancelin et al²³ η νευρογνωσιακή λειτουργία δεν επηρεάζεται με τον ίδιο τρόπο σ' όλους τους ασθενείς. Ο τύπος της βλάβης εξαρτάται από τους παράγοντες κινδύνου και το είδος της αναισθησίας. Στην έρευνα αυτή μελετήθηκαν 140 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 64 ετών που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδική επέμβαση.

Η νευρογνωσιακή έκπτωση που καταγράφηκε συνέχισε να παραμένει για πάνω από 3 μήνες στο 56% των ασθενών. Η διαταραχή ήταν περιορισμένη στις λεκτικές(verbal),οπτικοχωρικές (visuo-spatial) και σημασιολογικές (semantic) ικανότητες και δευτερογενώς στην μνήμη. Η ηλικία, το χαμηλό επίπεδο σπουδών, η προεγχειρητική νευρογνωσιακή διαταραχή ή η κατάθλιψη ήταν οι παράγοντες κινδύνου.²³

Αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντικό ρόλο στην έκπτωση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων σε ασθενείς με νόσο Alzheimer μπορεί να παίζει το ιστορικό παραληρήματος. Στην έρευνα των Fong et al⁶⁵, μία δευτερεύουσα ανάλυση στοιχείων που συλλέχθηκαν από μία πρόδρομη μελέτη κοόρτης στο

κέντρο έρευνας για τη μελέτη της νόσου Alzheimer στη Μασαχουσέτη μελετήθηκε η επίδοση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων στο χρόνο, σε ασθενείς που παρουσίασαν (n = 72) ή δεν παρουσίασαν (n = 336) παραλήρημα κατά τη διάρκεια της νόσου. Στην έρευνα αυτή καταγράφηκε μία σημαντική επιτάχυνση της καμπύλης της νευρογνωσιακής έκπτωσης μετά από παραλήρημα.

Η έκπτωση των νευρογνωσιακών ικανοτήτων για κάθε έτος ήταν διπλάσια στους ασθενείς που παρουσίασαν παραλήρημα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν. Μεταξύ των ομάδων το ποσοστό της αλλαγής των νευρογνωσιακών ικανοτήτων που έλαβε χώρα συνέβη τρεις φορές γρηγορότερα σ' αυτούς που είχαν παραλήρημα σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν.⁶⁵

Ωστόσο σύμφωνα με την ανασκόπηση του Dijkstra et al⁹ στις περισσότερες εργασίες η νευρογνωσιακή έκπτωση μετά από χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία αναφέρεται για την χρονική περίοδο από 6 ώρες μέχρι μία 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά. Μακροπρόθεσμα, από 3 εβδομάδες έως 2 – 3 έτη είναι σπάνια.⁹ Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολισμού και θεωρείται πια πιθανός εκλυτικός παράγοντας της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών.^{13 - 21}

Σύμφωνα με την έρευνα του Franks et al¹³ τα αναισθητικά δρουν απευθείας στις πρωτεΐνες και όχι στα λιπίδια, όπως πιστεύαμε στο παρελθόν. Τα πτητικά αναισθητικά είναι περισσότερο εκλεκτικά από ότι συνήθως εκτιμάται και ίσως δρουν μετά από σύνδεση σε μικρό αριθμό στόχων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε συγκεντρώσεις για χειρουργική επέμβαση δρουν στους δίαυλους των ιόντων, με ενδυνάμωση της μετασυναπτικής ανασταλτικής δραστηριότητα των διαύλων.¹³ Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ισοφλουράνιο προκαλεί απόπτωση και αυξημένα επίπεδα του β αμυλοειδούς, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου Alzheimer.²⁴

Το ισοφλουράνιο ενεργοποιεί την ER μεμβράνη IP3 υποδοχέων, παράγοντας υπερβολική απελευθέρωση ασβεστίου και πυροδοτεί την απόπτωση. Οι νευρώνες με αυξημένη δραστηριότητα του IP3 υποδοχέα όπως σε βεβαιωμένες

περιπτώσεις νόσου Alzheimer ή Huntington, μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην τοξικότητα του Ισοφλουρανίου.²⁵ Παρά τις αντικρουόμενες πειραματικές μελέτες¹⁴⁻²⁶ φαίνεται ότι τα φάρμακα της γενικής αναισθησίας και ιδιαίτερα τα πτητικά μέσα, επηρεάζουν άμεσα τις διεργασίες της σύνθετης προσοχής και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και στη συνέχεια τη βραχυπρόθεσμη ή και τη μακροπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία. Οι μηχανισμοί που προτείνονται είναι, η επαγωγή του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων, διαταραχή με εναπόθεση του β αμυλοειδούς (πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer και είναι παρούσα και στο φυσιολογικά γηράζοντα εγκέφαλο), η παρεμβολή στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και η παρεμβολή στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων.^{13,20,22,25}

Από την έρευνα του Rasmussen et al⁷ φαίνεται επίσης ότι η ειδική νευρωνική ενολάση μπορεί να αποτελεί χρήσιμο αιματολογικό δείκτη πρώιμων νευρογνωσιακών διαταραχών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Στην έρευνα αυτή τα επίπεδα στο πλάσμα της ειδικής νευρονικής ενολάσης και της πρωτεΐνης S-100 (δείκτες νευρολογικής βλάβης) αυξήθηκαν σημαντικά 24 με 48 ώρες μετά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Όμως μόνο η αύξηση της ενολάσης μετά από 24 h συσχετίστηκε με το βαθμό της νευρογνωσιακής λειτουργίας κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.⁷

Στην πειραματική έρευνα του Fütterer et al¹⁸ φάνηκε ότι το δεσφλουράνιο προκαλεί μεταβολές στην έκφραση της κυτοσολικής πρωτεΐνης στον εγκέφαλο ποντικών.¹⁸ Η αναισθησία μεταβάλλει την ανοσολογική λειτουργία επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο την μετεγχειρητική πορεία. Διάφορα αναισθητικά θεωρούνται ύποπτα για πρόκληση διαταραχών στο ανοσοποιητικό σύστημα είτε άμεσα, μεταβάλλοντας την λειτουργία των κυττάρων του, είτε έμμεσα μεταβάλλοντας την απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα. Είναι γνωστό ότι η οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση βλάπτει την ομοιόσταση και πυροδοτεί διάφορες αιμοδυναμικές, μεταβολικές και ανοσολογικές αντιδράσεις. Αποτελέσματα πολλών πειραματικών και κλινικών μελετών δείχνουν ότι το χειρουργικό τραύμα σχετίζεται με διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Αυτή η μη φυσιολογική απάντηση πιθανά σχετίζεται με μεταβολή στη παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως επίσης και στην αναστολή της κυτταρικής

απάντησης. Έχει αποδειχθεί ότι οι προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην οξεία φάση της φλεγμονής και στην ανοσολογική απάντηση η οποία προκαλείται από το χειρουργικό τραύμα. Ο συνδυασμός αυτών των μεταβολών προκαλούμενες τόσο από την αναισθησία όσο και από την χειρουργική επέμβαση προκαλούν διαταραχές και έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών.³⁴⁻³⁹

1.2 Το μετεγχειρητικό παραλήρημα

Το μετεγχειρητικό παραλήρημα, αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αδυναμία συγκέντρωσης, αποδιοργανωμένη σκέψη ή αλλαγή του επιπέδου συνείδησης με οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία και εμφανίζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και αναισθησία, συνήθως τις τρεις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση.^{5,58,66-68,75} Η αιτιολογία του μετεγχειρητικού παραληρήματος είναι πολυπαραγοντική και μερικές φορές δύσκολο να καθοριστεί.

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

Πίνακας 1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του παραληρήματος

Η συχνότητά του εμφανίζει μεγάλη διακύμανση, από 9% μέχρι 87%, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης.⁶⁵ Εμφανίζεται στο 15–53% των χειρουργικών ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Η συχνότητα του σε ηλικιωμένους ασθενείς που εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας φτάνει το 70–87%.^{58,65-66,68,75}

Στην έρευνα του Olin et al⁶⁹ μελετήθηκε η επίπτωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος σε 51 ηλικιωμένους ασθενείς μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλίας και ήταν 50% (26 ασθενείς).⁶⁹ Είχε διάρκεια 1 – 2 μέρες σε 14 ασθενείς και 3 ή περισσότερες μέρες σε 12 ασθενείς. Οι τελευταίοι ασθενείς είχαν διεγχειρητικά μεγαλύτερες απώλειες αίματος και ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος. Ωστόσο η χορήγηση μεπεριδίνης για την αντιμετώπιση του πόνου συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά η τρέχουσα τεκμηρίωση δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο παραλήρημα ή τις νευρογνωσιακές διαταραχές μετά τη χορήγηση άλλων οπιοειδών, όπως η μορφίνη η φεντανύλη ή η υδρομορφόνη. Οι υπάρχουσες έρευνες δείχνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αναλγητικών ή η επισκληρίδιος, δεν επηρεάζει τις νευρογνωσιακές λειτουργίες.⁵ Σε 190 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μέσης ηλικίας 73.7 ± 6.7 έτη η επίπτωση του παραληρήματος που καταγράφηκε μετεγχειρητικά ήταν 43.1% (n=82).

Λειτουργική έκπτωση παρουσιάστηκε στο 36.3% (n=65/179) στον πρώτο μήνα και στο 14.6% (n=26/178) σε 12 μήνες.⁷⁰ Οι συνέπειες του μπορεί να είναι καταστροφικές και επηρεάζουν τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και σημαντικούς τομείς της ζωής του ασθενούς. Η εμφάνιση παραληρήματος σχετίζεται με παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, και μειωμένη λειτουργικότητα των ασθενών. Για κάθε 48 ώρες παραληρήματος η θνητότητα από κάθε αιτία αυξάνεται τουλάχιστον κατά 10-20% και όσοι εμφανίζουν παραλήρημα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μόνιμης γνωσιακής έκπτωσης, ακόμη και άνοιας. Η εμφάνιση ενδονοσοκομειακού παραληρήματος φαίνεται να υπερδιπλασιάζει ακόμη και το ετήσιο ιατρικό κόστος.⁶⁵⁻⁷²

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μετανάλυση των Bryson et al⁴ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με γενική ή περιοχική αναισθησία.⁴ Στην έρευνα αυτή αξιολογήθηκαν 18 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Από αυτές 2 αξιολόγησαν το παραλήρημα, 10 τις νευρογνωσιακές διαταραχές και 6 το παραλήρημα και τις νευρογνωσιακές διαταραχές. Η έκβαση για το παραλήρημα πάρθηκε από 8 μελέτες με 765 ασθενείς (387 ασθενείς με περιοχική αναισθησία και 378 με γενική αναισθησία). Η έκβαση για τις νευρογνωσιακές διαταραχές πάρθηκε από 16 μελέτες με 2,708 ασθενείς (1,313 περιοχική αναισθησία και 1,395 με γενική αναισθησία). Η επίπτωση του παραληρήματος ήταν 11-43% και των νευρογνωσιακών διαταραχών 15-25%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του παραληρήματος (consistent Level 2b evidence) σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν περιοχική αναισθησία.

Παρόμοια (consistent Level 1) η γενική αναισθησία δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο νευρογνωσιακών διαταραχών σε σχέση με την περιοχική αναισθησία.⁴ Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς νευρογνωσιακές διαταραχές συνδυάζεται με χειροτέρευση της νευρογνωσιακής έκβασης και αυξημένο κίνδυνο για άνοια.⁷³

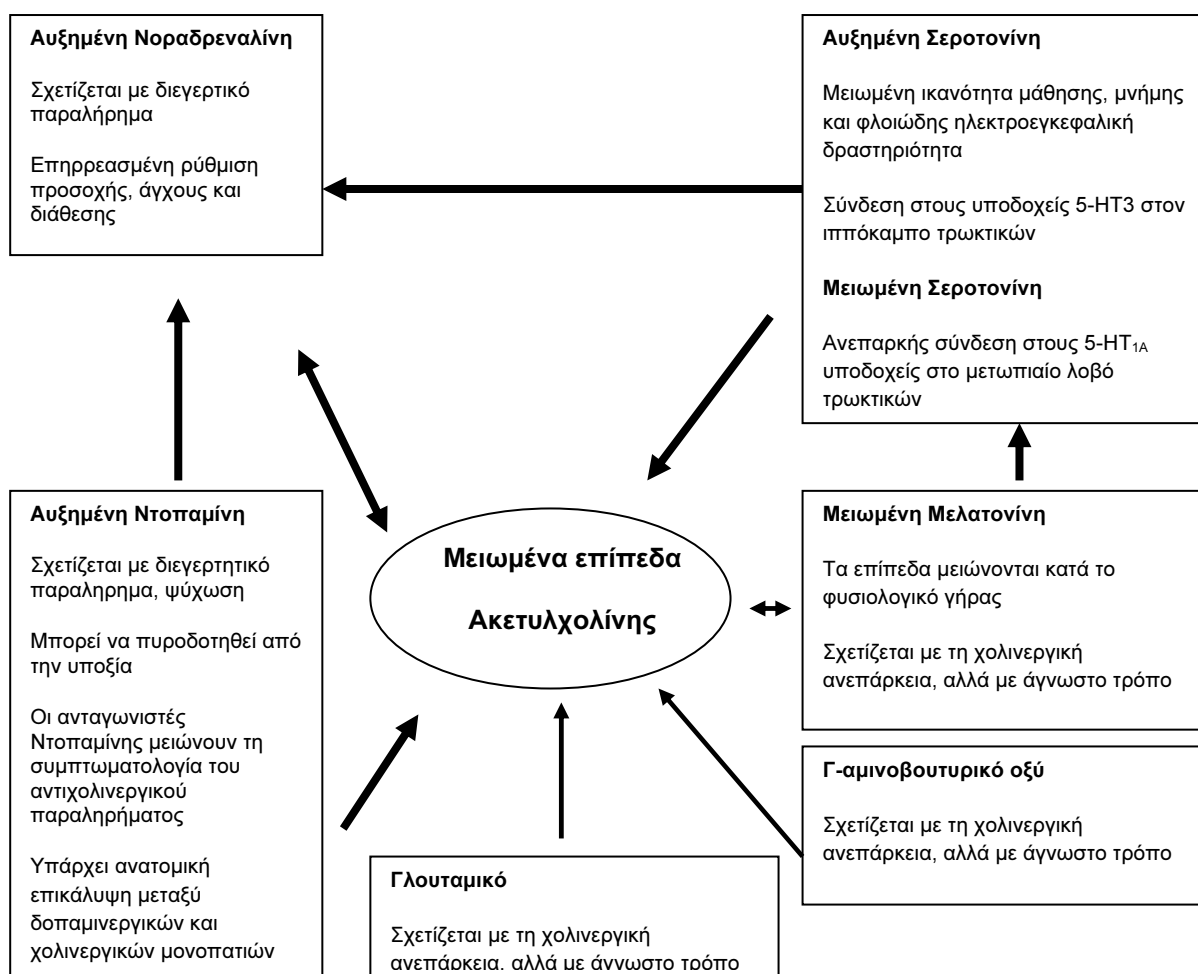
Στην έρευνα των Wacker et al⁷³ μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης μετεγχειρητικού παραληρήματος και της νευρογνωσιακής έκβασης σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλάστική ισχίου ή γόνατος. Μελετήθηκε ένα δείγμα 90 ηλικιωμένων ασθενών χωρίς άνοια στις βασικές τιμές. Από αυτούς οι 31 είχαν ιστορικό μετεγχειρητικού παραληρήματος. Στην έρευνα αυτή η διάγνωση άνοια συσχετίστηκε με το παραλήρημα. Η νευρογνωσιακές λειτουργίες που επηρεάστηκαν σ' αυτούς τους ασθενείς ήταν η μνήμη, ο προσανατολισμός και σκέψη.⁷³

1.3 Παθοφυσιολογία για το παραλήρημα και τη νευρογνωσιακή έκπτωση

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν οι διαταραχές στην ισορροπία κύριων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, και κυρίως της ακετυλοχολίνης (υπόθεση μειωμένης χολινεργικής μεταβίβασης),όπως και των νευροδιαβιβαστικών

συστημάτων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, του γλουταμικού και των μονοαμινών της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης (πίνακας 2).⁷⁴⁻⁷⁵ Αλλαγές του σεροτονινεργικού τόνου συνδέθηκαν με την εμφάνιση παραληρήματος και νευρογνωσιακών διαταραχών. Παραλήρημα παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.⁷⁵ Επίσης, η ανταπόκριση στη χορήγηση αντιψυχωσικών, ανταγωνιστών των υποδοχέων της ντοπαμίνης, όπως είναι η αλοπεριδόλη, εξηγείται με την υπόθεση του αυξημένου ντοπαμινεργικού τόνου.⁷⁵ Από μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους είναι γνωστό ότι η χολινεργική νευροδιαβίβαση ρυθμίζεται από τη σεροτονίνη, η οποία και επηρεάζει γνωσιακές διαδικασίες, όπως είναι η μάθηση και η βραχυπρόθεσμη ή η μακροπρόθεσμη μνήμη.⁷⁴⁻⁷⁶

Πίνακας 2: Αλληλοεπίδραση μεταξύ ακετυλχολίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών στο παραλήρημα. Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου με τον οποίο τα μειωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στο παραλήρημα επηρεάζουν τα επίπεδα άλλων νευροδιαβιβαστών.⁷⁴



2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η γενική αναισθησία επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργίας των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, των υποδοχέων, των διαύλων ιόντων, των νευροδιαβιβαστών, της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολισμού και θεωρείται πια πιθανός εκλυτικός παράγοντας της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών. Ως μηχανισμοί δράσης της γενικής αναισθησίας στις νευρογνωσιακές διαταραχές θεωρούνται, η επαγωγή του μηχανισμού απόπτωσης των νευρικών κυττάρων, η εναπόθεση του β αμυλοειδούς (μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer, και είναι παρούσα και στο φυσιολογικά γηράζοντα εγέφαλο), όπως επίσης μέσω παρεμβολής στον τρόπο αναδίπλωσης των πρωτεϊνών και επεμβαίνοντας στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων.^{13-20,24-26}

Σκοπός της εργασίας μας είναι να μελετήσουμε εάν η επαναλαμβανόμενη αναισθησία με πτητικά αναισθητικά επηρεάζει σημαντικά τις γνωσιακές ικανότητες του ασθενή.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Η έρευνα έγινε σε 46 ασθενείς ηλικίας 60-80 ετών, μετά από έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του Νοσοκομείου και μετά από ενημέρωση των ασθενών και ενυπόγραφη δήλωση συγκατάθεσης του αρρώστου να λάβει μέρος στην έρευνα. Πρόκειται για ασθενείς που θα υποβληθούν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής με λαπαροτομή και γυναικολογικές διακοιλιακές επεμβάσεις. Οι ασθενείς θα χωριστούν τυχαία με τη μέθοδο του κλειστού φακέλου σε δύο ομάδες, την ομάδα Α και την ομάδα Β. Οι ασθενείς της ομάδας Α θα λάβουν για πρώτη φορά αναισθησία. Οι ασθενείς της ομάδας Β θα αποτελείται από ασθενείς που είχαν λάβει αναισθησία τα τελευταία 2 - 5 έτη.

Κριτήρια εισαγωγής του ασθενή στην έρευνα:

1. Είναι ηλικίας 60-80 ετών και πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις γενικής χειρουργικής με λαπαροτομή και γυναικολογικές διακοιλιακές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία.
2. Έχει ως μητρική του γλώσσα την ελληνική με άνεση στο λόγο και στη γραφή.
3. Είναι απόφοιτος τουλάχιστον Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης (6 χρόνια σπουδών).
4. Πρόκειται να παραμείνει στο νοσοκομείο μετά τη χειρουργική επέμβαση για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες.

Κριτήρια αποκλεισμού του ασθενή από την έρευνα:

1. Σημαντικού βαθμού ελάττωση της ακουστικής ικανότητας ή της οπτικής οξύτητας, καταστάσεις δηλαδή που θα δυσχέραιναν την αξιολόγησή του με τις ψυχομετρικές δοκιμασίες.
2. Αν έχει υποβληθεί ξανά στο παρελθόν σε ψυχομετρικές δοκιμασίες.

3. Αν παρουσιάζει σημαντικού βαθμού γνωσιακή έκπτωση, όπως διαπιστώνεται από το Mini-Mental State Examination⁴⁵ (βαθμολογία 22 ή μικρότερη).
4. Αν έχει ιστορικό νόσου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, περιλαμβανομένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υπάρχον νευρολογικό έλλειμμα.
5. Αν έχει ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή κάνει χρήση ηρεμιστικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.
6. Αν έχει ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων ή οινόπνεύματος.
7. Αν έχει άνοια, νόσο του Parkinson ή Alzheimer.
8. Αν παρουσιάζει διεγχειρητικά ή μετά την επέμβαση, κατά τη φάση της ανάνηψης και νοσηλείας, αιμοδυναμική αστάθεια (1 ή περισσότερα επεισόδια με κορεσμό $\leq 80\%$ για > 2 λεπτά ή ένα ή περισσότερα επεισόδια μέσης αρτηριακής πίεσης ≤ 60 mm Hg για ≥ 30 λεπτά).
9. Αν ήταν επείγον χειρουργείο.
10. Είχε υψηλότερες τιμές Hb μετεγχειρητικά.

Προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών

Ο υποψήφιος ασθενής ενημερώνεται αναλυτικά για το σκοπό και τον τρόπο διεξαγωγής της μελέτης και δηλώνει ενυπόγραφα τη συγκατάθεσή του. Η προεγχειρητική εκτίμηση θα γίνει εντός 5 ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία της επέμβασης.

Θα καταγράφονται αναλυτικά:

1. Τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή.
2. Το μορφωτικό του επίπεδο.
3. Η επαγγελματική του κατάσταση.

4. Το ιατρικό του ιστορικό.
5. Η χρήση φαρμάκων και ουσιών.
6. Η κατανάλωση οινόπνεύματος.
7. Το είδος του χειρουργείου.
8. Η ταξινόμηση κατά NYHA.⁴⁶
9. Η προεγχειρητική νοσηρότητα κατά ASA.⁴⁷ (American Society of Anesthesiologists)
10. Το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
11. Αξιολόγηση του πόνου, αριθμητική αναλογική κλίμακα. (Έντυπο 1)

Νευρογνωσικά τεστ

Ο ασθενής θα αξιολογείται προεγχειρητικά με τα παρακάτω εργαλεία:

1. **Mini-Mental State Examination**, για την αδρή αξιολόγηση της γνωσιακής του κατάστασης (Έντυπο 2).⁴⁵
2. **Beck Depression Inventory**, για την ανίχνευση διαταραχών συναισθήματος – κατάθλιψης (Έντυπο 3).⁴⁸
3. **Αριθμητική Αναλογική Κλίμακα Αξιολόγησης του Πόνου** (0 καθόλου πόνος - 10 δυνατός πόνος), για την αδρή αξιολόγηση της έντασης όποιου πόνου. (Έντυπο 1)⁵⁰
4. **Trail Making Test A και B** - Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτευσης/Ανίχνευσης (Έντυπα 5 και 6).⁵⁴
5. **Stroop Color and Word Test**. Δοκιμασία σύνθετης προσοχής. (Έντυπα 7 και 8).⁵⁵
6. **Controlled Oral Word Association Test** - Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας (Έντυπο 9).¹¹⁸

7. Three Words Three Shapes Test - Δοκιμασία Ενεργού Μνήμης (Έντυπο 10).^{56,119}

8. Clock Drawing Test, για διάκριση των ασθενών με μη αναστρέψιμη άνοια από ασθενείς με άλλες διαταραχές (Έντυπο 11).⁵⁷

Οι δοκιμασίες 1 – 8 εφαρμόστηκαν σε όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά.

Οι δοκιμασίες αυτές επαναλήφθηκαν την 8^η μετεγχειρητική μέρα, ενώ την 3^η μετεγχειρητική μέρα εφαρμόστηκε το **Confusion Assessment Method (CAM)**, για την διάγνωση του παραληρήματος (Έντυπο 4)⁵⁸

Σε περίπτωση χρήσης οπιοειδών < 24 ώρες πριν την ψυχομετρική αξιολόγηση, αυτή θα αναβάλλεται. Όταν η δοκιμασία CAM (Confusion Assessment Method) είναι θετική σε μία από τις επισκέψεις, ο ασθενείς θα θεωρείται παραληρηματικός.

Η επιλογή των ασθενών, η αναισθησία καθώς και η λήψη των στοιχείων τους έγιναν από τον αναισθησιολόγο. Τα νευρογνωσιακά τεστ από τον ερευνητή ο οποίος δεν γνώριζε την τυχαιοποίηση των ασθενών. Οι ψυχομετρικές δοκιμασίες εφαρμόζονταν στους ασθενείς τις πρωινές ώρες, σε ήσυχο δωμάτιο με την παρουσία μόνο του ασθενή και του εξεταστή, Αν οι ασθενείς δεν μπορούσαν να εξετασθούν σε δωμάτιο, υποβάλλονταν στις ψυχομετρικές δοκιμασίες σε άλλο ήσυχο χώρο στο νοσοκομείο.

Αναισθησία

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε προποφόλη με 2 mg/ Kg βάρους σώματος, για τη διασωλήνωση χορηγήθηκε Ροκουρόνιο 0,6 mg/Kg, για τη διατήρηση της αναισθησίας σεβοφλουράνιο σε δοσολογία 1 – 2% και ρεμιφεντανύλη σε δοσολογία 0,2 μg/Kg/h. Η διεγχειρητική παρακολούθηση περιλάμβανε τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, του ρυθμού και της ισχαιμίας (ηλεκτροκαρδιογράφημα 5 απαγωγών), της αρτηριακής πίεσης (βασικές τιμές, μέγιστες μεταβολές), της σφυγμικής οξυμετρίας (SpO₂), της καπνομετρίας και της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου μίγματος σε O₂ (FiO₂). Ο αερισμός των ασθενών

έγινε με 8 – 10 ml/Kg βάρους σώματος εισπνευστικό όγκο, η συχνότητα των αναπνοών 10 – 12/min, η σχέση εισπνοής / εκπνοής 1:2. Στόχος του αερισμού ήταν η διατήρηση καλής οξυγόνωσης ($SpO_2 > 97\%$) και του P_{ECO_2} σε τιμές 35%. Δεν υπήρχαν περιορισμοί στο είδος της μετεγχειρητικής αναλγησίας, στόχος της ήταν, σύμφωνα με την αριθμητική αναλογική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου, μια βαθμολογία κάτω από 3.

Σε όλους τους ασθενείς το βάθος της αναισθησίας παρακολουθήθηκε με τη βοήθεια του BIS, (Bispectral Index) με στόχο τιμές 60 – 40%).

Έντυπο 1. Στοιχεία Ταυτότητας Ασθενούς**Κωδικός:****Εξέταση:****Ημερομηνία:**☐ ☐ ☐ ☐

Ονοματεπώνυμο:

☐ Δεξιόχειρας

Όνομα Πατέρα:

☐ Αριστερόχειρας

Ημερομηνία Γέννησης:

☐ Έτη σπουδών:

Διεύθυνση Κατοικίας:

Τηλέφωνο:

Οικογενειακή κατάσταση:

Ημερομηνία Γάμου:

Αριθμός Παιδιών:

Ημερομηνίες Γέννησης και Ηλικίες Παιδιών:

Επαγγελματική Κατάσταση:

Είδος χειρουργείου:

- ☐ Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης
- ☐ Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου
- ☐ Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Ταξινόμηση

- κατά NYHA
- κατά ASA
- Αριθμητική Αναλογική Κλίμακα Αξιολόγησης του Πόνου
- **Πόνος:** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Έντυπο 2. Mini Mental State Examination.

Τι έτος έχουμε;

Τι εποχή έχουμε;

Πόσο του μηνός είναι σήμερα;

Τι ημέρα είναι σήμερα;

Τι μήνα έχουμε;

Σε ποιόν νομό βρισκόμαστε;

Σε ποιά χώρα βρισκόμαστε;

Σε ποιά πόλη βρισκόμαστε;

Πώς ονομάζεται το μέρος που βρισκόμαστε;

Σε ποιο πάτωμα του κτιρίου βρισκόμαστε;

Επανάληψη τριών λέξεων: μήλο, τραπέζι, δραχμή.

Πέντε συνεχόμενες αφαιρέσεις του 7 με έναρξη από το 100,

93, 86, 79, 72, 65 ή [Αντιστροφή γραμμάτων της λέξης ΑΣΤΡΟ] .

Επανάληψη των τριών παραπάνω λέξεων.

Εξεύρεση του ονόματος των αντικειμένων: μολύβι, ρολόι.

Επανάληψη της φράσης «χωρίς, ναι μεν, αλλά»

Εκτέλεση εντολής τριών επιπέδων:

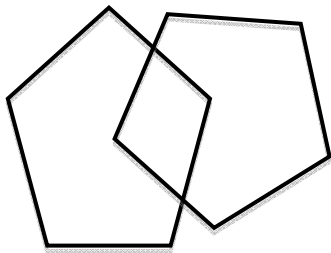
«Πάρε το χαρτί με το αριστερό σου χέρι, δίπλωσέ το στη μέση και άφης
το στο πάτωμα»

Διάβασε τις παρακάτω προτάσεις και υπάκουσε στις εντολές:

ΚΛΕΙΣΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΟΥ

ΓΡΑΨΕ ΜΙΑ ΣΚΕΨΗ ΣΟΥ

ΑΝΤΙΓΡΑΨΕ ΤΟ ΣΧΕΔΙΟ



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

Έντυπο 3. Beck Depression Inventory.

0. Δεν αισθάνομαι λυπημένος.
 1. Αισθάνομαι λυπημένος ή μελαγχολικός.
 2. α. Είμαι λυπημένος ή μελαγχολικός συνεχώς και δεν μπορώ να απαλλαγώ από αυτό.
 2. β. Είμαι τόσο μελαγχολικός ή δυστυχισμένος ώστε αυτό μου προκαλεί πόνο.
 3. Είμαι τόσο μελαγχολικός ή δυστυχισμένος ώστε δεν μπορώ να το αντέξω.
-

0. Δεν είμαι ιδιαίτερα απαισιόδοξος ή αποθαρρυνμένος για το μέλλον.
 1. Αισθάνομαι χωρίς θάρρος για το μέλλον.
 2. α. Μου φαίνεται ότι δεν έχω τίποτα καλό να περιμένω από το μέλλον.
 2. β. Μου φαίνεται ότι δε θα ξεπεράσω τις δυσκολίες μου.
 3. Μου φαίνεται ότι το μέλλον είναι χωρίς ελπίδα και ότι τα πράγματα δεν μπορεί να φτιάξουν.
-

0. Δεν αισθάνομαι αποτυχημένος.
 1. Μου φαίνεται ότι είμαι αποτυχημένος περισσότερο από τους άλλους ανθρώπους.
 2. α. Αισθάνομαι ότι έχω πετύχει στη ζωή μου πολύ λίγα πράγματα άξια λόγου.
 2. β. Καθώς σκέπτομαι τη ζωή μου μέχρι τώρα, το μόνο που βλέπω είναι πολλές αποτυχίες.
 3. Αισθάνομαι ότι είμαι τελείως αποτυχημένος σαν άτομο.
-

0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα δυσαρεστημένος.
1. Αισθάνομαι βαριεστημένος σχεδόν όλη την ώρα.

2. α. Δεν απολαμβάνω τα πράγματα όπως πρώτα.

2. β. Δε με ευχαριστεί πια τίποτα.

3. Αισθάνομαι δυσαρεστημένος με το καθετί.

0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα ένοχο τον εαυτό μου.

1. α. Πολλές φορές αισθάνομαι κακός ή χωρίς αξία.

1. β. Αισθάνομαι πολύ ένοχος.

2. Τον τελευταίο καιρό αισθάνομαι κακός ή χωρίς αξία σχεδόν όλη την ώρα.

3. Αισθάνομαι ότι είμαι πολύ κακός ή ανάξιος.

0. Δεν αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι.

1. Αισθάνομαι ότι κάτι κακό μπορεί να μου συμβεί.

2. Αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι ή ότι θα τιμωρηθώ.

3. α. Αισθάνομαι ότι μου αξίζει να τιμωρηθώ.

3. β. Θέλω να τιμωρηθώ.

0. Δεν αισθάνομαι απογοητευμένος από τον εαυτό μου.

1. α. Αισθάνομαι απογοητευμένος από τον εαυτό μου.

1. β. Δε μου αρέσει ο εαυτός μου.

2. Σιχαίνομαι τον εαυτό μου.

3. Μισώ τον εαυτό μου.

0. Δεν αισθάνομαι ότι είμαι χειρότερος από τους άλλους.

1. Είμαι αυστηρός με τον εαυτό μου για τις αδυναμίες μου.

2. α. Κατηγορώ τον εαυτό μου για τα λάθη μου.

2. β. Κατηγορώ τον εαυτό μου για κάθε κακό που συμβαίνει.

-
0. Δε μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου.
1. Μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου, αλλά ποτέ δε θα έκανα κάτι τέτοιο.
2. α. Μου φαίνεται ότι θα ήταν καλύτερα να πέθαινα.
2. β. Μου φαίνεται ότι η οικογένειά μου θα ήταν καλύτερα αν πέθαινα.
2. γ. Έχω συγκεκριμένα σχέδια αυτοκτονίας.
3. Θα αυτοκτονούσα αν μπορούσα.

-
0. Δεν κλαίω περισσότερο από το συνηθισμένο.
1. Κλαίω περισσότερο από ότι συνήθως.
2. Κλαίω συνεχώς, δεν μπορώ να το σταματήσω.
3. Άλλοτε μπορούσα να κλάψω, αλλά τώρα μου είναι αδύνατο να κλάψω αν και το θέλω.

-
0. Δεν είμαι περισσότερο εκνευρισμένος από ότι συνήθως.
1. Ενοχλούμαι ή εκνευρίζομαι περισσότερο από ότι συνήθως.
2. Αισθάνομαι διαρκώς εκνευρισμένος.
3. Δεν εκνευρίζομαι τώρα για πράγματα που με νευρίαζαν συνήθως.

-
0. Δεν έχω χάσει το ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους.
1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για τους άλλους ανθρώπους από ότι παλαιότερα.
2. Έχω χάσει το περισσότερο ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και τα αισθήματά μου για αυτούς έχουν λιγοστέψει.
3. Έχω χάσει το περισσότερο ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και δε νοιάζομαι καθόλου για αυτούς.

0. Είμαι το ίδιο αποφασιστικός όπως πάντα.

1. Τελευταία αναβάλλω το να παίρνω αποφάσεις.
2. Έχω μεγάλη δυσκολία στο να παίρνω αποφάσεις.
3. Δεν μπορώ να πάρω καμιά απόφαση.

0. Δε μου φαίνεται ότι η εμφάνισή μου είναι χειρότερη από άλλοτε.

1. Ανησυχώ μήπως μοιάζω γερασμένος και αντιπαθητικός.
2. Αισθάνομαι ότι έγινε κάποια αλλαγή επάνω μου, ώστε να φαίνομαι αντιπαθητικός.
3. Μου φαίνεται ότι είμαι άσχημος και αποκρουστικός.

0. Τα καταφέρνω στη δουλειά μου όπως και πρώτα.

1. α. Χρειάζεται να κάνω ιδιαίτερη προσπάθεια για να αρχίσω κάποια δουλειά.
1. β. Δεν τα καταφέρνω στη δουλειά μου όπως πρώτα.
2. Χρειάζεται να πιέσω πολύ τον εαυτό μου για να κάνω κάτι.
3. Μου είναι αδύνατο να εργαστώ.

0. Κοιμάμαι καλά όσο συνήθως.

1. Ξυπνώ το πρωί πιο κουρασμένος από άλλοτε.
2. Ξυπνώ το πρωί 2 - 3 ώρες νωρίτερα από άλλοτε και δυσκολεύομαι να ξανακοιμηθώ.
3. Ξυπνώ νωρίς κάθε μέρα και δεν μπορώ να κοιμηθώ πάνω από 5 ώρες το 24ωρο.

0. Δεν κουράζομαι ευκολότερα από ότι συνήθως.

1. Κουράζομαι τώρα ευκολότερα από πρώτα.
2. Κουράζομαι με το παραμικρό που κάνω.

3. Κουράζομαι τόσο εύκολα ώστε δεν μπορώ να κάνω τίποτα.

0. Η όρεξή μου είναι χειρότερη από άλλοτε.

1. Η όρεξή μου δεν είναι τόσο καλή όσο άλλοτε.

2. Η όρεξή μου είναι πολύ χειρότερη τώρα.

3. Δεν έχω πια καθόλου όρεξη.

0. Δεν έχω χάσει σχεδόν καθόλου βάρος τον τελευταίο καιρό.

1. Έχω χάσει περισσότερο από 2 κιλά.

2. Έχω χάσει περισσότερο από 4 κιλά.

3. Έχω χάσει περισσότερο από 7 κιλά.

0. Με απασχολεί η υγεία μου περισσότερο από άλλοτε.

1. Με απασχολούν πολύ οι πόνοι ή βαρυστομαχιά ή δυσκοιλιότητα.

2. Με απασχολεί τόσο πολύ το πώς αισθάνομαι ή το τι αισθάνομαι, ώστε μου είναι αδύνατο να σκεφθώ τίποτα άλλο.

3. Είμαι εντελώς απορροφημένος με το τι αισθάνομαι

0. Δεν έχω προσέξει τελευταία καμιά αλλαγή στο ενδιαφέρον μου για το σεξ

1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για το σεξ.

2. Ενδιαφέρομαι πολύ λιγότερο τώρα για το σεξ.

3. Έχω χάσει τελείως το ενδιαφέρον μου για το σεξ.

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

Έντυπο 4. Μέθοδος εκτίμησης σύγχυσης (Confusion Assessment Method).**1. Οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία**

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

και

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

2. Αδυναμία συγκέντρωσης

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

3. Αποδιοργανωμένη σκέψη

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

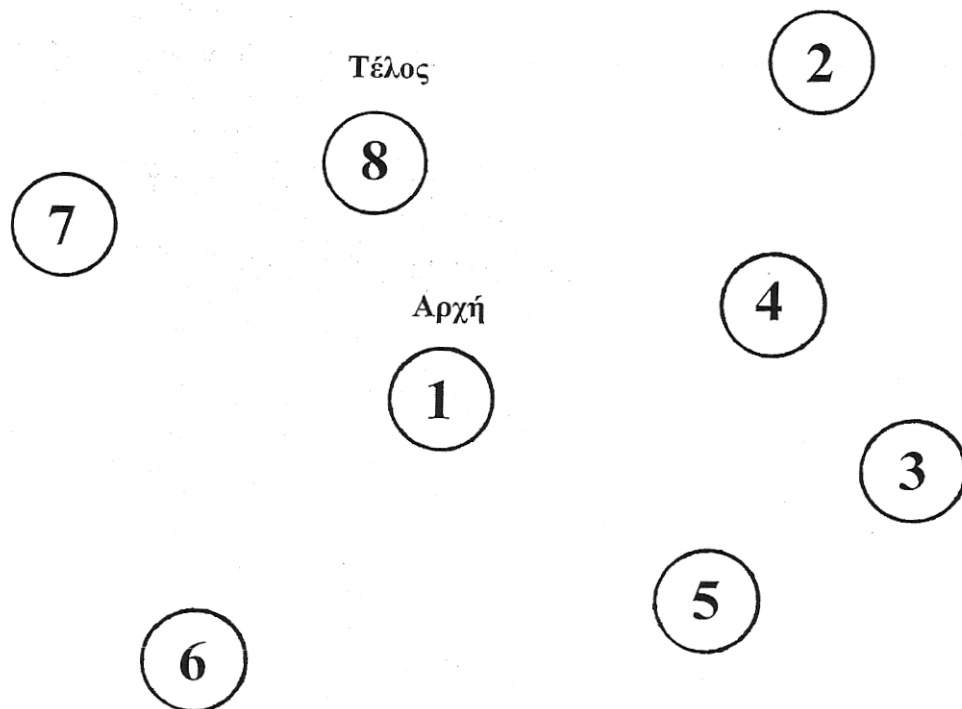
4. Αλλαγή του επιπέδου συνείδησης

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

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

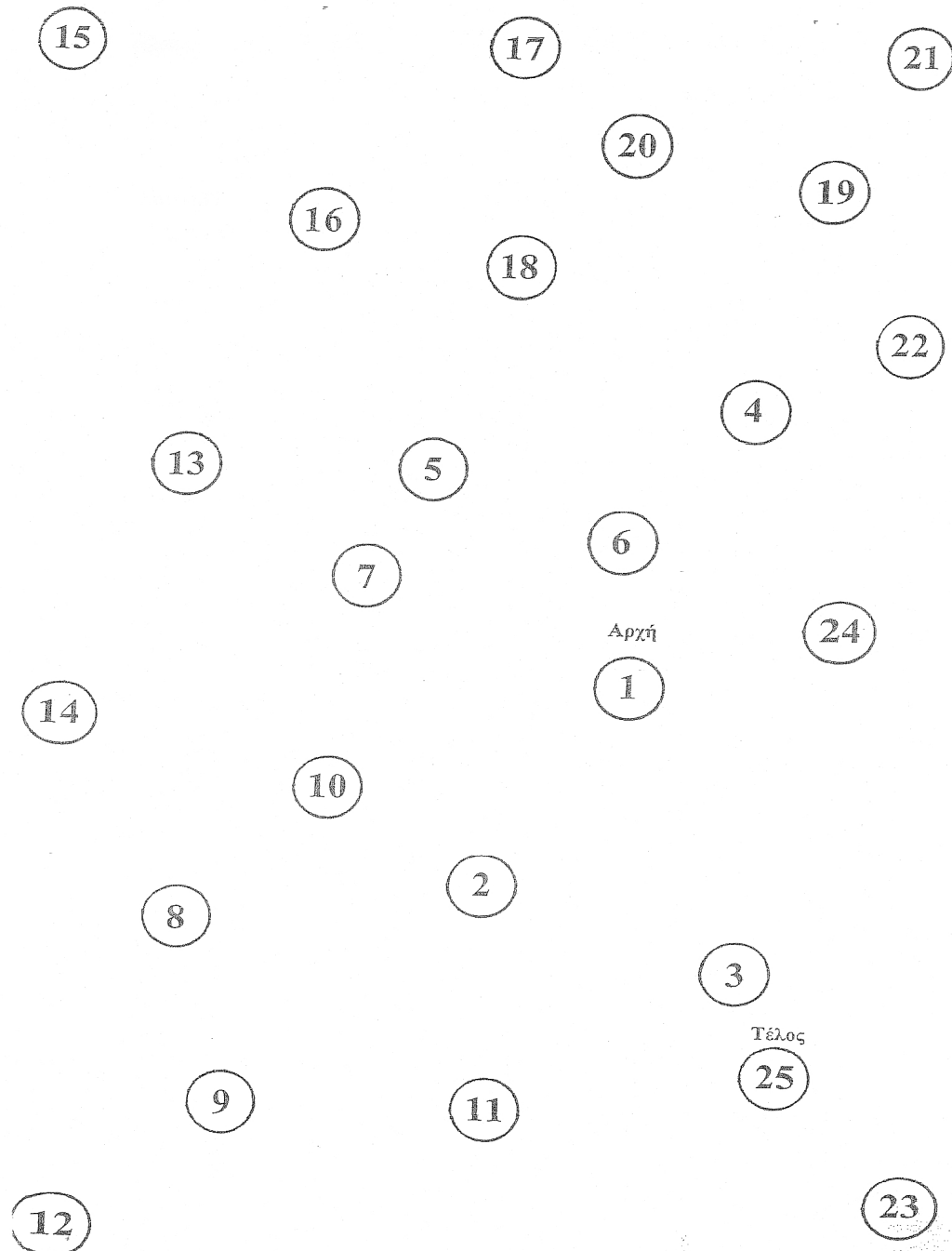
Έντυπο 5. Trail Making - Part A.**Σελίδα 1**

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



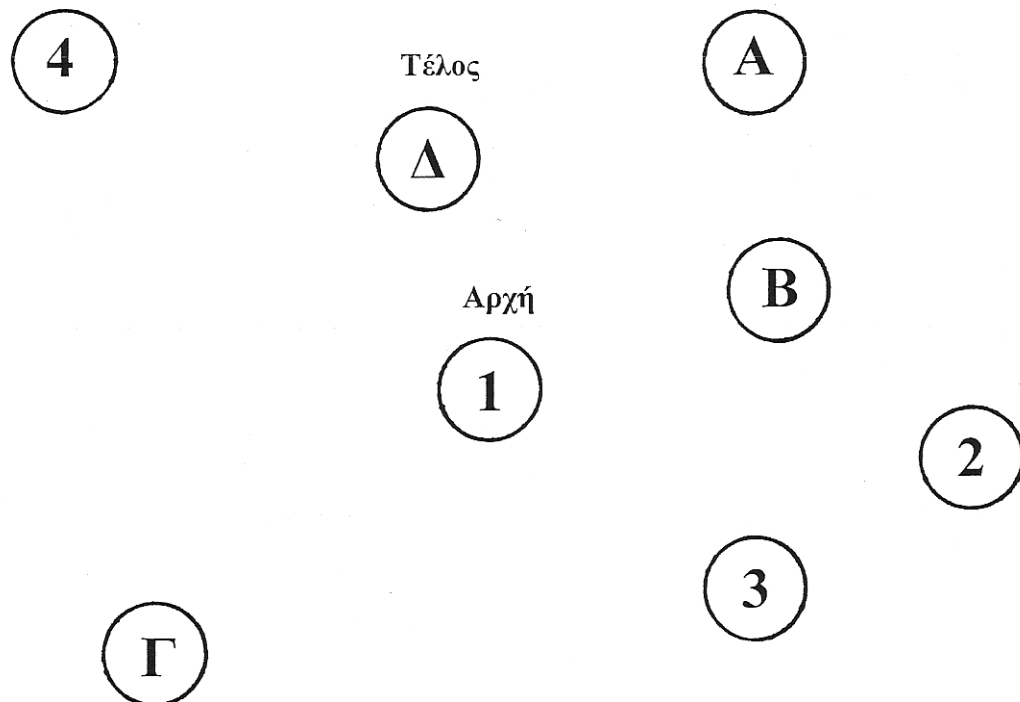
Έντυπο 5. Trail Making - Part A.

Σελίδα 2



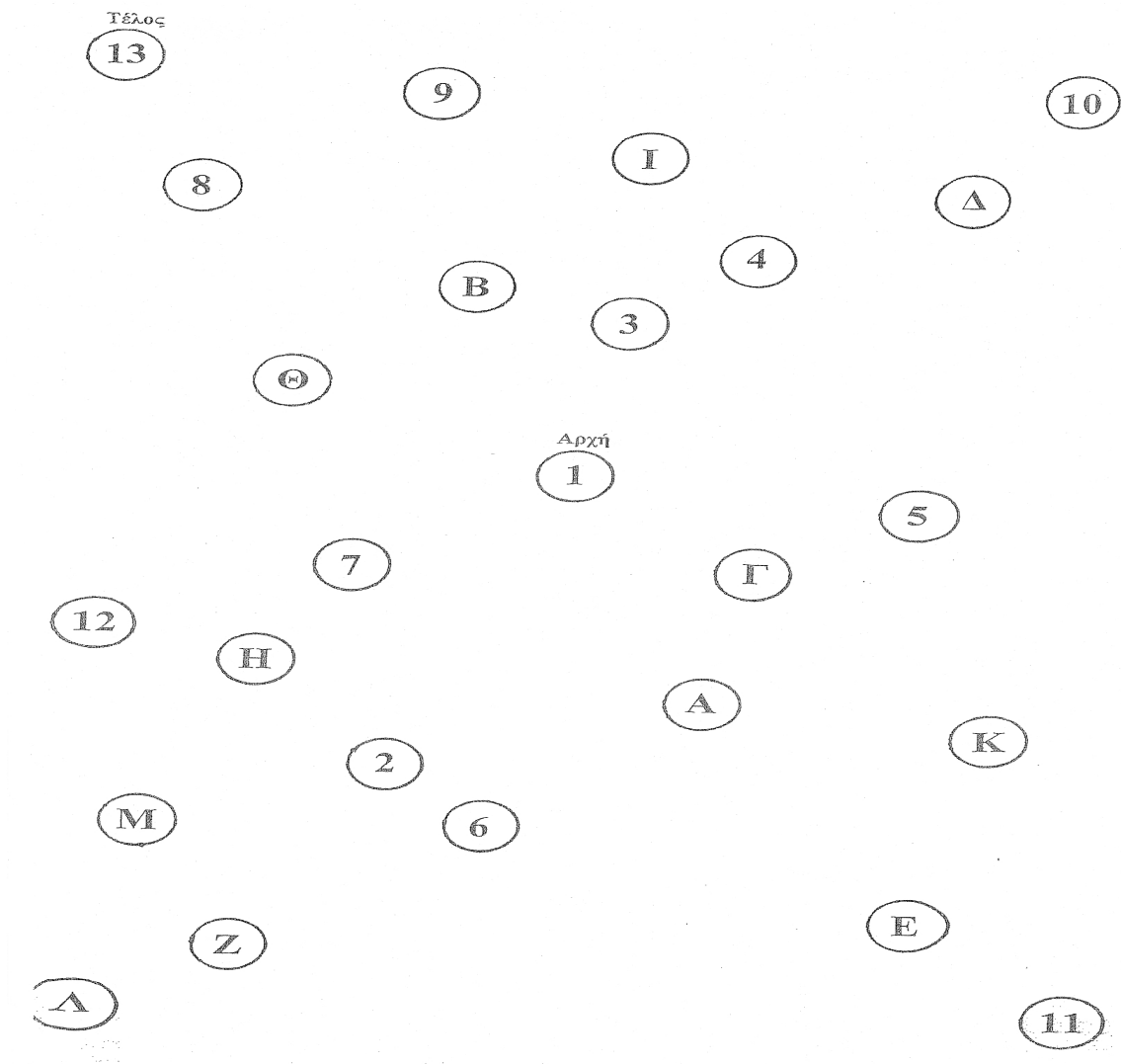
Έντυπο 6. Trail Making - Part B.**Σελίδα 1**

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



Έντυπο 6. Trail Making - Part B.

Σελίδα 2



Έντυπο 7. Stroop Color and Word Test.

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

Form C Stimulus Sheet

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

Έντυπο 8. Stroop Color and Word Test.

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

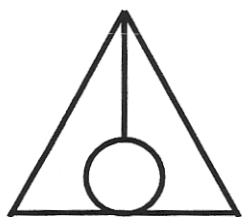
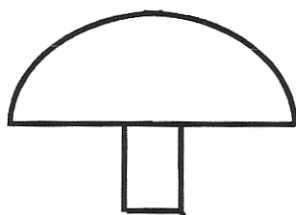
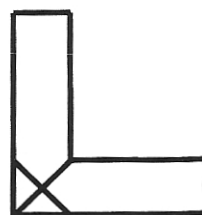
Form C-W Stimulus Sheet

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

Έντυπο 9. Controlled Oral Word Association Test.

Έντυπο 10. Three Words – Three Shapes Test

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

**ΤΟΛΜΗ****ΟΡΕΞΗ****ΣΤΑΘΜΟΣ**

Έντυπο 11. Clock Drawing Test.

Ζητείται από τον ασθενή να σχεδιάσει τους αριθμούς από το 1 μέχρι το 12, σε έναν προσχεδιασμένο κύκλο έτσι ώστε να μοιάζει με την επιφάνεια ενός ρολογιού. Χωρίζουμε τον κύκλο σε τεταρτημόρια με δυο γραμμές, η πρώτη περνάει από το κέντρο του κύκλου και από τον αριθμό 12 και η δεύτερη κάθετα στην πρώτη. Μετράμε τον αριθμό των ψηφίων σε κάθε τεταρτημόριο σε ωρολογιακή φορά ξεκινώντας από το 12. Κάθε ψηφίο προσμετράτε μια φορά μόνο. Αν κάποιο ψηφίο πέσει πάνω σε κάποια γραμμή συμπεριλαμβάνεται στο τεταρτημόριο που ακολουθεί. Οποιαδήποτε 3 ψηφία σε ένα τεταρτημόριο θεωρείται ως σωστή απάντηση. Για κάθε λάθος στα τρία πρώτα τεταρτημόρια η βαθμολογία είναι 1, στο τέταρτο είναι 4.

Βαθμολογία: Φυσιολογικό αποτέλεσμα 0-3

Παθολογικό αποτέλεσμα 4-7(άνοια)

Βαθμολογία:	0-3	Φυσιολογικό αποτέλεσμα
	4-7(άνοια)	Παθολογικό αποτέλεσμα

4. Στατιστική Ανάλυση

Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS. Όλοι οι έλεγχοι γίνανε σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Τα πειραματικά δεδομένα της μελέτης αποτελούνται από κατηγορικές, ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές. Σε πρώτη φάση έγινε έλεγχος για ελλιπή στοιχεία (missing/no response) καθώς και έλεγχος των κατανομών για κανονικότητα. Για τους εξαρτημένους πληθυσμούς χρησιμοποιήσαμε τον παραμετρικό έλεγχο t (για δύο εξαρτημένα δείγματα) όταν ίσχυε η υπόθεση της κανονικότητας στους υπό μελέτη πληθυσμούς και τον έλεγχο του Wilcoxon όταν δεν ίσχυε η υπόθεση της κανονικότητας σε αυτούς. Για τους ανεξάρτητους πληθυσμούς χρησιμοποιήσαμε τον παραμετρικό έλεγχο t (για δύο ανεξάρτητα δείγματα) όταν ίσχυε η υπόθεση της κανονικότητας στους υπό μελέτη πληθυσμούς και τον έλεγχο του Mann-Whitney όταν δεν ίσχυε η υπόθεση της κανονικότητας σε αυτούς. Τέλος, ο έλεγχος για την κανονικότητα έγινε με το Shapiro-Wilk test.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 46 ασθενείς ηλικίας $70,09 \pm 7,099$ έτη, 20 άρρενες και 26 θήλυς. Από τους 46 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στους 17 το χειρουργείο διήρκησε λιγότερο από 120 λεπτά ενώ στους υπόλοιπους 29 το χειρουργείο διήρκησε 120 - 240 λεπτά. Από το σύνολο των ασθενών, 25 ασθενείς ανήκουν στην ομάδα Α (ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε άλλη εγχείριση) και 21 ασθενείς στην ομάδα Β (ασθενείς που έχουν υποβληθεί και σε άλλη εγχείριση τα τελευταία 5 χρόνια).

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές, τις τυπικές αποκλίσεις και το εύρος των τιμών για την ηλικία, την κατάταξη των ασθενών στις κατηγορίες κινδύνου ASA και NYHA και την αιμοσφαιρίνη προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά των ασθενών της ομάδας Α και Β.

Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο στην αιμοσφαιρίνη προεγχειρητικά (Wilcoxon $p = 0,006$). Ειδικότερα παρατηρείται ότι η αιμοσφαιρίνη προεγχειρητικά για την ομάδα Α είναι μικρότερη από αυτήν της ομάδας Β.

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

		Ομάδα Α N = 25	Ομάδα Β N = 21	P =
Ηλικία (έτη)	X	68,960	71,429	0,174
	STD	7,050	7,089	
	Range	20	20	
ASA	X	1,320	1,476	0,285
	STD	0,476	0,512	
	Range	1	1	
NYHA	X	1,080	1,190	0,273
	STD	0,277	0,402	
	Range	1	1	
Hb προεγχειρητικά	X	12,208	13,438	0,006
	STD	1,440	1,060	
	Range	5,5	3,8	
Hb μετεγχειρητικά	X	12,424	13,195	0,056
	STD	1,285	0,908	
	Range	4,2	4,2	

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις συχνότητες και τα ποσοστά των συνοδών νόσων (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερτροφία προστάτη) των ασθενών της ομάδας Α και Β. Μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 4. Συχνότητες και ποσοστά εμφάνισης των νόσων (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και υπερτροφία προστάτη) στους ασθενείς της ομάδας Α και Β.

	Ομάδα Α N = 25		Ομάδα Β N = 21		P=
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Αρτηριακή υπέρταση	10	40%	8	38,095%	0,896
Σακχαρώδης διαβήτης	4	16%	2	9,524%	0,521
Υπερτροφία προστάτη	2	8%	3	14,286%	0,500

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις συχνότητες και τα ποσοστά των κατηγοριών των χειρουργείων που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας Α και Β.

Πίνακας 5. Ποσοστά λαπαροτομών και διακοιλιακών γυναικολογικών χειρουργείων.

	Ομάδα Α N = 25		Ομάδα Β N = 21	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent
Διακοιλιακές γυναικολογικές επεμβάσεις	9	36%	2	9%
Λαπαροτομές	16	64%	19	91%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ ΠΟΝΟΥ

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου για τους ασθενείς της ομάδας A και B. Μεταξύ των ομάδων A και B δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον πόνο (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

Πίνακας 6. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών της Αναλογικής Κλίμακας Πόνου των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
Πόνος προεγχειρητικά	X	0,120	0,190	0,512
	STD	0,332	0,402	
Πόνος μετεγχειρητικά	X	3,68	3,619	0,669
	STD	0,476	0,498	

Παρατηρούνται όμως στατιστικά σημαντική διαφορές μεταξύ των προεγχειρητικών και μεταεγχειρητικών τιμών της VAS στους ασθενείς της ομάδας A με ($p = 0,000$) όπως επίσης στους ασθενείς της ομάδας B με $p = 0,000$. (πίνακας 5)

Πίνακας 7. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον πόνο των ασθενών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για την ομάδα A και B ξεχωριστά).

Ομάδα A		Ομάδα B	
Test Statistics^a		Test Statistics^a	
	pain_after_surgery - pain_before_surgery		pain_after_surgery - pain_before_surgery
Z	-4,513 ^b	Z	-4,144 ^b
Asymp. Sig. (2- tailed)	,000	Asymp. Sig. (2- tailed)	,000
a. group = A		a. group = B	
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		b. Wilcoxon Signed Ranks Test	
c. Based on negative ranks.		c. Based on negative ranks.	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ MMS TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις του MMSE των ασθενών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο μετεγχειρητικά ($p = 0,000$). Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι η απόδοση των ασθενών (μετεγχειρητικά) της ομάδας A στο MMS test είναι υψηλότερη από αυτή της ομάδας B.

Πίνακας 8. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του MMS test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
MMS test προεγχειρητικά	X	28,240	27,714	0,181
	STD	1,165	1,454	
MMS test μετεγχειρητικά	X	28,200	25,476	0,000
	STD	1,384	1,078	

Score στο MMS test: κυμαίνεται από 0 έως 30

Score: 24-30 φυσιολογικές τιμές, 20-23 μικρού, 10-19 μέσου, 0-19 σοβαρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του MMSE προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για τους ασθενείς της ομάδας A, όπως επίσης της ομάδας B. Μεταξύ των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών του MMSE παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα B ($p = 0,000$).

Πίνακας 9. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο score των ασθενών στο MMS test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για την ομάδα A και B ξεχωριστά).

Ομάδα A		Ομάδα B	
Test Statistics ^{a,b}		Test Statistics ^{a,b}	
	after – before		after - before
Z	-,247 ^c	Z	-3,754 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,805	Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
a. group = A		a. group = B	
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		b. Wilcoxon Signed Ranks Test	
c. Based on positive ranks.		c. Based on positive ranks.	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ BECK DEPRESSION INVENTORY TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις συχνότητες και τα ποσοστά του Beck Depression Inventory test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά). Μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του Beck Depression Inventory test προεγχειρητικά. Αντίθετα μετεγχειρητικά οι ασθενείς της ομάδας B παρουσίασαν υψηλότερες τιμές του Beck Depression Inventory test σε σχέση με εκείνες της ομάδας A ($p = 0,041$).

Πίνακας 10. Συχνότητες και ποσοστά του Beck Depression Inventory test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25		Ομάδα B N = 21		P =
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Προεγχειρητικά	0-9	22	88%	20	95,2%	0,391
	10-15	3	12%	1	4,8%	
Μετεγχειρητικά	0-9	22	88%	13	61,9%	0,041
	10-15	3	12%	8	38,1%	

CONFUSION ASSESMENT METHOD(CAM)

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις συχνότητες και τα ποσοστά των ασθενών (της ομάδας A και B) που παρουσίασαν σύγχυση μετά την εγχείρηση. Μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές παρόλο το διπλάσιο ποσοστό παραληρήματος των ασθενών της ομάδας B σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας A, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών.

Πίνακας 11. Συχνότητες και ποσοστά εμφάνισης των ασθενών της ομάδας A και B που παρουσίασαν σύγχυση-παραλήρημα μετά την εγχείρηση.

	Ομάδα Α N = 25		Ομάδα Β N = 21		P=
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	
Σύγχυση	5	20%	9	42,857%	0,097

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ TMT PART A TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του TMT part A test της ομάδας A και B. Ειδικότερα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις του χρόνου που χρειάστηκαν (σε sec) οι ασθενείς για να ολοκληρώσουν το τεστ προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές προεγχειρητικά ($p = 0,029$). Η απόδοση των ασθενών (προεγχειρητικά) της ομάδας A στο TMT part A test είναι καλύτερη από αυτή της ομάδας B.

Πίνακας 12. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του TMT part A test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
TMT part A test προεγχειρητικά	X	78,200	116,238	0,029
	STD	41,369	73,055	
TMT part A test μετεγχειρητικά	X	84,320	120,476	0,069
	STD	47,038	79,910	

*Χρόνος σε sec που χρειάστηκαν οι ασθενείς για την ολοκλήρωση του test

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο που χρειάστηκαν οι ασθενείς για την ολοκλήρωση του TMT part A test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για τους ασθενείς της ομάδας A, όπως επίσης μεταξύ των ασθενών της ομάδας B. Μεταξύ των τιμών του TMT part A δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στους ασθενείς της ομάδας A, όπως επίσης της ομάδας B.

Πίνακας 13. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο που χρειάστηκαν οι ασθενείς για την ολοκλήρωση του TMT part A test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για την ομάδα A και B ξεχωριστά).

Ομάδα A		Ομάδα B	
Test Statistics ^{a,b}		Test Statistics ^{a,b}	
	after – before		after – before
Z	-1,952 ^c	Z	-1,044 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,051	Asymp. Sig. (2-tailed)	,297
a. group = A		a. group = B	
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		b. Wilcoxon Signed Ranks Test	
c. Based on negative ranks.		c. Based on negative ranks.	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ του TMT PART B TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις τιμές του TMT part B test της ομάδας A και B. Ειδικότερα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις του χρόνου που χρειάστηκαν (σε sec) οι ασθενείς για να ολοκληρώσουν το τεστ προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μετεγχειρητικά ($p = 0,032$). Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι η απόδοση των ασθενών (μετεγχειρητικά) της ομάδας A στο TMT part B test είναι καλύτερη από αυτή της ομάδας B.

Πίνακας 14. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του TMT part B test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
TMT part B test προεγχειρητικά	X	202,760	253,952	0,081
	STD	96,696	97,074	
TMT part B test μετεγχειρητικά	X	197,040	286,048	0,032
	STD	106,761	154,109	

*Χρόνος σε sec που χρειάστηκαν οι ασθενείς για την ολοκλήρωση του test

Οι πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζουν τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του TMT part B προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για τους ασθενείς της ομάδας A, ως επίσης των ασθενών της ομάδας B.. Μεταξύ των τιμών του TMT part B δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στους ασθενείς της ομάδας A, όπως επίσης της ομάδας B.

Πίνακας 16. Στατιστικός έλεγχος Paired Samples t test για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο TMT part B test που πραγματοποίησαν οι ασθενείς της ομάδας B.

Ομάδα Β									
Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	before – after	-32,095	98,897	21,581	-77,113	12,922	-1,487	20	,153

a. group = Β

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ COLOR TASK TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις του Color Task Test των ασθενών της ομάδας A και B, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με ($p = 0,010$) και ($p = 0,001$) αντίστοιχα.

Πίνακας 17. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Color task test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
Color task test προεγχειρητικά	X	110,600	97,000	0,010
	STD	2,398	20,830	
Color task test μετεγχειρητικά	X	108,200	88,000	0,001
	STD	8,631	24,856	

*Score στο Color Task test

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον στατιστικό έλεγχο των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών του Color Task Test της ομάδας A, όπως εκείνων της ομάδας B. Μεταξύ των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα B ($p = 0,023$).

Πίνακας 18. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο score των ασθενών στο Color task test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για την ομάδα A και B ξεχωριστά).

Ομάδα A		Ομάδα B	
Test Statistics^a		Test Statistics^a	
	after_score - before_score		after_score - before_score
Z	-1,519 ^b	Z	-2,274 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	,129	Asymp. Sig. (2-tailed)	,023
a. group = A		a. group = B	
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		b. Wilcoxon Signed Ranks Test	
c. Based on positive ranks.		c. Based on positive ranks.	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ COLOR-WORD TASK TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις του Color – Word Task Test των ασθενών της ομάδας Α και Β, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά με ($p = 0,001$) και ($p = 0,002$) αντίστοιχα.

Πίνακας 19. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Color word task test των ασθενών της ομάδας Α και Β (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα Α N = 25	Ομάδα Β N = 21	P =
Color-word task test προεγχειρητικά	X	77,240	57,810	0,001
	STD	19,873	18,589	
Color-word task test μετεγχειρητικά	X	80,280	59,762	0,002
	STD	21,642	20,445	

*Αριθμός λέξεων που έγραψαν στο Color-Word Task test σε 2 λεπτά

Οι πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζουν τον στατιστικό έλεγχο των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών του Color – Word Task Test για τους ασθενείς της ομάδας Α, όπως επίσης της ομάδας Β. Μεταξύ των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 21. Στατιστικός έλεγχος Paired Samples t test για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο Color word task test που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς της ομάδας B.

[illegible]

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CONTROLLED ORAL-WORD ASSOCIATION TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις του Controlled oral word association test για τους ασθενείς της ομάδας Α και Β. μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 22. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Controlled oral word association test των ασθενών της ομάδας Α και Β (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα Α N = 25	Ομάδα Β N = 21	P =
Λέξεις που ξεκινάνε από Χ προεγχειρητικά	X	6,680	7,143	0,947
	STD	2,897	2,393	
Λέξεις που ξεκινάνε από Χ μετεγχειρητικά	X	6,200	6,762	0,671
	STD	2,754	2,998	
Λέξεις που ξεκινάνε από Σ προεγχειρητικά	X	7,120	6,095	0,277
	STD	2,833	3,447	
Λέξεις που ξεκινάνε από Σ μετεγχειρητικά	X	6,520	5,524	0,122
	STD	3,190	3,444	
Λέξεις που ξεκινάνε από Α προεγχειρητικά	X	7,120	5,667	0,175
	STD	3,700	3,381	
Λέξεις που ξεκινάνε από Α μετεγχειρητικά	X	6,040	4,667	0,140

*Επιτυχής αριθμός λέξεων

Οι πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζουν τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των λέξεων που βρήκαν επιτυχώς οι ασθενείς στο Controlled oral word association test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ του αριθμού των λέξεων που βρήκαν οι ασθενείς προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα Α αλλά και στην ομάδα Β στις λέξεις που ξεκινούσαν από Α με ($p = 0,028$) και ($p = 0,015$) αντίστοιχα.

Πίνακας 23. Στατιστικός έλεγχος Paired Samples t test για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο Controlled oral word association test που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς της ομάδας A.

Ομάδα Α

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	before_X - after_X	,480	2,452	,490	-,532	1,492	,979	24	,337
Pair 2	before_S - after_S	,600	1,871	,374	-,172	1,372	1,604	24	,122
Pair 3	before_A - after_A	1,080	2,308	,462	,127	2,033	2,340	24	,028

a. group = A

Πίνακας 24. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο Controlled oral word association test που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς της ομάδας B.

Ομάδα B			
Test Statistics^a			
	after_X - before_X	after_S - before_S	after_A - before_A
Z	-,725 ^b	-,514 ^b	-2,434 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,469	,607	,015

a. group = B
b. Wilcoxon Signed Ranks Test
c. Based on positive ranks.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ THREE WORDS – THREE SHAPES TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις του Three Words – Three Shapes test των ασθενών της ομάδας Α και Β. Μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο στο incidental recall test προεγχειρητικά ($p = 0,045$) και μετεγχειρητικά ($p = 0,002$).

Πίνακας 25. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Three Words – Three Shapes test των ασθενών της ομάδας Α και Β (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα Α N = 25	Ομάδα Β N = 21	P =
Initial encoding προεγχειρητικά	X	30	30	1
	STD	0	0	
Initial encoding μετεγχειρητικά	X	29,60	30	0,190
	STD	1,384	0	
Incidental recall προεγχειρητικά	X	24,4	20,48	0,045
	STD	6,007	6,875	
Incidental recall μετεγχειρητικά	X	28,2	22,14	0,002
	STD	2,834	7,676	
Drill προεγχειρητικά	X	27,5	25	0,122
	STD	2,673	2,357	
Delay stage προεγχειρητικά	X	22,4	20,71	0,345
	STD	3,851	4,818	
Delay stage μετεγχειρητικά	X	24,6	22,38	0,082
	STD	4,546	3,398	
Recognition testing προεγχειρητικά	X	30	30	1
	STD	0	0	

*Score στο Three Words-Three Shapes test που κυμαίνεται από 0 έως 30

Οι πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζουν τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόδοση των ασθενών στο Three Words – Three Shapes test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Στην ομάδα Β δεν φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στην ομάδα Α παρατηρείται αύξηση της απόδοσης των ασθενών στο incidental recall test και στο delay stage μετά την εγχείρηση με ($p = 0,006$) και ($p = 0,008$) αντίστοιχα.

Πίνακας 26. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο Three Words – Three Shapes test που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς της ομάδας A.

Ομάδα A			
Test Statistics^{a,b}			
	initial_enconding_ after_surgery - initial_enconding_ before_surgery	incidental_recall_ after_surgery - incidental_recall_ before_surgery	delay_stage_ after_surgery - delay_stage_ before_surgery
Z	-1,414 ^c	-2,737 ^d	-2,668 ^d
Asymp. Sig. (2- tailed)	,157	,006	,008
a. group = A			
b. Wilcoxon Signed Ranks Test			
c. Based on positive ranks.			
d. Based on negative ranks.			

Πίνακας 27. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο Three Words – Three Shapes test που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς της ομάδας B.

Ομάδα B			
Test Statistics^{a,b}			
	initial_enconding_ after_surgery - initial_enconding_ before_surgery	incidental_recall_ after_surgery - incidental_recall_ before_surgery	delay_stage_ after_surgery - delay_stage_ before_surgery
Z	,000 ^c	-1,033 ^d	-1,493 ^d
Asymp. Sig. (2- tailed)	1,000	,301	,135
a. group = B			
b. Wilcoxon Signed Ranks Test			
c. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.			
d. Based on negative ranks.			

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ CLOCK DRAWING TEST

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις του Clock Drawing test των ασθενών της ομάδας A και B. Μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

Πίνακας 28. Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση των τιμών του Clock Drawing test των ασθενών της ομάδας A και B (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά).

		Ομάδα A N = 25	Ομάδα B N = 21	P =
Clock drawing test προεγχειρητικά	X	3,160	3,810	0,231
	STD	2,749	2,926	
Clock drawing test μετεγχειρητικά	X	3,400	4,667	0,230
	STD	2,799	1,683	

* Αρνητικό Score στο Clock Drawing test

Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τον στατιστικό έλεγχο που διεξήχθη για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο score των ασθενών στο Clock Drawing test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Μεταξύ του score των ασθενών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 29. Στατιστικός έλεγχος Wilcoxon για το αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο score των ασθενών στο Clock Drawing test προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (για την ομάδα A και B ξεχωριστά).

Ομάδα A		Ομάδα B	
Test Statistics^{a,b}		Test Statistics^{a,b}	
	after_error_score - before_error_score		after_error_score - before_error_score
Z	-,787 ^c	Z	-1,671 ^c
Asymp. Sig. (2- tailed)	,431	Asymp. Sig. (2- tailed)	,095
a. group = A		a. group = B	
b. Wilcoxon Signed Ranks Test		b. Wilcoxon Signed Ranks Test	
c. Based on negative ranks.		c. Based on negative ranks.	

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στην έρευνά μας για την ανίχνευση του μετεγχειρητικού παραληρήματος και των μεταβολών της νευρογνωσιακής κατάστασης των ασθενών χρησιμοποιήσαμε τις δοκιμασίες: Mini Mental State Examination, Beck Depression Inventory (BDI), Confusion Assessment Method (CAM), Trail Making Test A και B (TMT) Controlled Oral Word Association Test και Stroop Color and Word Test, Three Words- Three shapes test, Clock drawing test Έτσι κατέστη δυνατή η πλήρης αξιολόγηση του παραληρήματος και των νευρογνωσιακών διαταραχών. Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις γνωσιακές δοκιμασίες και την αξιολόγηση η οποία επιτυγχάνεται με τις δοκιμασίες αυτές.

Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει περιληπτικά τις νευρογνωσιακές λειτουργίες και την αξιολόγηση, η οποία καθίσταται δυνατή με αυτές

Πίνακας 30: Νευρογνωσιακές δοκιμασίες και αξιολόγηση

Δοκιμασία	Αξιολόγηση
MMSE	Αδρή αξιολόγηση της γνωσιακής κατάστασης
BDI	Αξιολόγηση διαταραχών - κατάθλιψης
CAM	Αξιολόγησης της σύγχυσης
Trail Making Test A και B	Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτευσης/Ανίχνευσης
Stroop Color Test	Δοκιμασία άμεσης προσοχής
Stroop Color and Word Test	Δοκιμασία σύνθετης προσοχής
Three Words – Three Shapes test	Δοκιμασία ενεργού μνήμης
Clock Drawing Test.	Δείκτης άνοιας
Controlled oral – Word Association test	Δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας

Η δοκιμασία Mini-Mental State Examination, εξετάζει την ικανότητα προσανατολισμού, εγχώραξης, προσοχής και ικανότητας υπολογισμών, ανάκλησης, καθώς και γλωσσικών ικανοτήτων (Ονομασία, Επανάληψη, Εντολές, Ανάγνωση, Γραφή και Αντιγραφή). Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 24 – 30. Τιμές 20 – 23 δείχνουν μικρού βαθμού γνωσιακή έκπτωση. Τα αποτελέσματα του M.M.S.E είναι σε εξάρτηση από την ηλικία. Σε άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης έχει βρεθεί χαμηλή βαθμολογία στο M.M.S.E. χωρίς όμως να έχουν γνωστικές βλάβες. Αντίθετα, άτομα με υψηλή εκπαίδευση και υψηλό MMSE score μπορεί να έχουν νευρογνωσιακές βλάβες παρά τις φυσιολογικές τιμές (Folstein MF).⁴⁵ Είναι προφανές ότι μια τιμή του MMSE αποτελεί μόνο μια αδρή εκτίμηση της νευρογνωσιακής κατάστασης, αφού επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ενώ η αξιολόγηση σε τακτά χρονικά διαστήματα μπορεί να ανιχνεύσει νευρογνωσιακές βλάβες.

Η δοκιμασία Beck Depression Inventory (BDI) είναι ένα ερωτηματολόγιο για την ανίχνευση διαταραχών συναισθήματος – κατάθλιψης

Βαθμολογία

0 – 9 = φυσιολογικό εύρος τιμών

10-15 = ελάχιστου βαθμού κατάθλιψη,

16-19= μικρού - μέσου βαθμού κατάθλιψη,

20-29 = μέσου - σοβαρού βαθμού κατάθλιψη,

30-63 = σοβαρού βαθμού κατάθλιψη

Το υψηλό score στη δοκιμασία Beck Depression Inventory σε μερικές έρευνες είναι αντίστροφος ανάλογο με το επίπεδο της εκπαίδευσης του αρρώστου και δεν επηρεάζεται από το φύλο, τη φυλή ή την ηλικία.⁴⁸

Η δοκιμασία Confusion Assessment Method (CAM) αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της. Επιλέχθηκε μεταξύ άλλων σχετικών εργαλείων, γιατί είναι αυτό που χρησιμοποιείται συχνότερα στις μελέτες για τη διάγνωση του παραληρήματος,

πραγματοποιείται σε σύντομο χρονικό διάστημα (<5 λεπτά) και χαρακτηρίζεται από 90%–95% ειδικότητα, 94%–100% ευαισθησία.⁵⁸

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

Η δοκιμασία Trail Making Test αποτελεί μία νευροψυχολογική δοκιμασία εκτίμησης της οπτικής προσοχής μέτρο εκτίμησης της ταχύτητας προσοχής και αντανakλαστικών όπως και της αλλαγής από την ανάκληση της αναγνώριση στην οργάνωση, απαραίτητα στοιχεία για την επιτυχή απόδοση. Μια φτωχή απόδοση σχετίζεται με πολλούς τύπους διαταραχών λειτουργιών τού εγκεφάλου.(πρόσθιο λοβό.) Σύμφωνα με τον Reitan¹²⁰ η υψηλή βαθμολογία σχετίζεται με πολύ καλή νευρογνωσιακή κατάσταση και υψηλές γνωσιακές αποδόσεις. Η ηλικία η εκπαίδευση και το επίπεδο νοημοσύνης των ασθενών έχουν σημαντική επίδραση στην απόδοση του Trail Making Test. Σε διάφορες δύσκολες συνθήκες, οι ηλικιωμένοι με χαμηλές επιδόσεις στη δοκιμασία διαπιστώθηκε ότι δίνουν προτεραιότητα στην γνωστική εργασία εις βάρος της ταχύτητας. Αυτό δείχνει ότι η κακή γνωστική ευελιξία και η εργασιακή μνήμη, συνδέονται άμεσα με αλλοιωμένη ιεράρχηση προτεραιοτήτων.⁵⁴

Η δοκιμασία Controlled Oral Word Association Test αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της λεκτικής ευχέρειας. Τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι σε εξάρτηση από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης του εξεταζόμενου. Οι μεταβολές στην λεκτική ευχέρεια των αρρώστων χαρακτηρίζουν σοβαρές ψυχολογικές διαταραχές.¹¹⁸

Η δοκιμασία Stroop Color and Word Test αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης της σύνθετης προσοχής. Η δοκιμασία αυτή αποτελεί μία γρήγορη και εύκολη μέθοδο που χρησιμοποιείται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) εγκεφαλικής βλάβης, διαταραχών της επιλεκτικής προσοχής και γνωστικής ευελιξίας. Η ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, επηρεάζουν αντιστρόφως ανάλογα τη βαθμολογία της δοκιμασίας. Αυτή δοκιμή αυτή αξιολογεί επιλεκτικά την προσοχή, την γνωστική ικανότητα, την ευελιξία και την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και

χρησιμοποιείται ως εργαλείο στην αξιολόγησή της εκτελεστικής λειτουργίας. Χαμηλή βαθμολογία σχετίζεται με εγκεφαλική βλάβη, άνοια και άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες με ελλειμματική προσοχή, με υπερκινητικότητα ή με διάφορες ψυχικές διαταραχές, όπως σχιζοφρένεια, εξάρτηση και κατάθλιψη.⁵⁵

Η δοκιμασία Three Words-Three Shapes είναι μια μέθοδος για αξιολόγηση των λεκτικών και μη λεκτικών ικανοτήτων. Είναι σχεδιασμένη για να αποδίδεται εύκολα δίπλα στον ασθενή (bed side) και να αξιολογεί τη μάθηση, τη μνήμη, ανάκληση και αναγνώριση.¹¹⁹

Η δοκιμασία Clock Drawing με την τοποθέτηση των ψηφίων ένα έως δώδεκα σε ένα προσχεδιασμένο κύκλο είχε τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση των ασθενών με μη αναστρέψιμη άνοια από ασθενείς με άλλες διαταραχές που δεν πληρούν τα κριτήρια NINCDS-ADRDA για πιθανή άνοια. Φυσιολογικές θεωρούνται τιμές από 0 – 3, ενώ τιμές 4- 7 δείχνουν μη αναστρέψιμη άνοια.⁵⁷

6.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Στην έρευνά μας, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα ευρύ φάσμα νευρογνωσιακών δοκιμασιών⁸⁰, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ιστορικό αναισθησίας πριν 2 – 5 χρόνια είχαν προεγχειρητικά χειρότερη επίδοση από τους ασθενείς που δεν έλαβαν αναισθησία στις δοκιμασίες για την άμεση και τη σύνθετη προσοχή, όπως την οπτική προσοχή και ικανότητα εναλλαγής εργασιών (Trail Making test part A). Η αδρή νευρογνωσιακή κατάσταση των ασθενών (MMSE) και η λεκτική ευχέρεια όπως επίσης ο βαθμός κατάθλιψης δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές, ενώ η μάθηση και η μνήμη επηρεάζονται μόνο μερικώς (incidental recall test του Three Words – Three Shapes test). Μετεγχειρητικά οι ασθενείς με ιστορικό αναισθησίας πριν 2 - 5 χρόνια είχαν χειρότερη επίδοση σε όλες τις δοκιμασίες, με εξαίρεση τη δοκιμασία της λεκτικής ευχέρειας. Η δοκιμασία οπτικής προσοχής και ικανότητας εναλλαγής εργασιών παρουσίασε χειρότερα αποτελέσματα στο Trail Making test part B). Το Trail making test part B αποτελεί μια ευαίσθητο μέθοδο για την ανίχνευση εγκεφαλικής βλάβης ή δυσλειτουργίας και έχει επανειλημμένα αποδειχθεί.¹¹⁷ Σύμφωνα με τον Corrigan JD et al¹¹⁵, η διαφορά των τιμών του Trail making Test part B – part A βρέθηκε να συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη νοημοσύνη και τη σοβαρότητα της αναπηρίας και σε μικρότερο βαθμό, με την ηλικία, την εκπαίδευση, και τη λειτουργία της μνήμης.¹¹⁵ Στην έρευνά μας η διαφορά των τιμών του Trail making test part B – part A αυξήθηκε στους ασθενείς της ομάδας B από 137 προεγχειρητικά σε 166 μετεγχειρητικά. ($p = 0,05$)

Τα αποτελέσματα αυτά συνδυάζονται με αυξημένα ποσοστά ήπιας κατάθλιψης (Beck Depression Inventory και παθολογικές τιμές του Clock Drawing test ($4,67 \pm 1,68$), μιας δοκιμασίας που είχε τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση των ασθενών με μη αναστρέψιμη άνοια¹¹¹⁻¹¹² Ωστόσο το MMSE score αν και μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς της ομάδας B παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων με τιμές $25 \pm 1,1$). Σύμφωνα με τους Juby A et al¹¹⁶ παθολογικές τιμές του MMSE score σχετίζονται με τη δυνατότητα γνωσιακής δυσλειτουργίας. Αντίθετα σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές MMSE score, το clock-drawing test, αποτελεί ένα συμπλήρωμα με μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση γνωσιακής δυσλειτουργίας.¹¹⁶

Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας από την προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών με ιστορικό αναισθησίας πριν 2 – 5 χρόνια δείχνουν μια ήπια γνωστική εξασθένηση σε τομείς της οπτικοχωρικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με τις παρατηρήσεις ότι οι οπτικοχωρικές λειτουργίες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες ακόμα και σε κανονική γήρανση, και αποτελούν τα πρώτα σημάδια της ήπιας γνωστικής εξασθένησης⁸¹⁻⁸². Μετά από επαναλαμβανόμενη αναισθησία οι λειτουργίες αυτές επιδεινώνονται σημαντικά, με εξαίρεση την ενεργό μνήμη και την λεκτική ευχέρεια.

Μια διάκριση έχει γίνει πρόσφατα μεταξύ αγγειακής και μη αγγειακής ήπιας γνωστικής εξασθένησης. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται σημαντική επιδείνωση στις λειτουργίες της οπτικής αντίληψης του χώρου, ενώ στη δεύτερη επιδείνωση κυρίως στη λεκτική μνήμη. Περιπτώσεις αγγειακής ήπιας γνωστικής βλάβης είναι πιο πιθανό να εξελιχθούν σε αγγειακή ή μικτή αγγειακή νόσο του Αλτσχάιμερ. Επιπλέον, κυρίως η οπτικοχωρική δυσλειτουργία έχει δείξει να σχετίζεται με μικροαλλοιώσεις σε βλάβες της λευκής ουσίας και άλλων υποφλοιωδών αγγειακών αλλαγών.⁸⁴ Αυτό υποδεικνύει ότι η αναισθησία μπορεί να ξεκινήσει ή να επιταχυνθεί λεπτές αγγειακές βλάβες που οδηγούν σε πιο μόνιμες συνέπειες.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που θέτουν το ερώτημα εάν η επαναλαμβανόμενη αναισθησία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα. Στην έρευνα των Chen CW et al¹¹³ το ιστορικό έκθεσης σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία, ιδίως σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε περισσότερες από μία αναισθησίες μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας.¹¹³ Πιθανή σχέση με τον κίνδυνο άνοιας είχαν επίσης ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και, αθηροσκλήρυνση.. Αντίθετα στην έρευνα των Sprung J et al¹¹⁴, σε ασθενείς ηλικίας περισσότερο από 45 έτη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε χειρουργική επέμβαση και αναισθησία.¹¹⁴ Έτσι το κύριο μεθοδολογικό πρόβλημα για την έρευνα στο τομέα των μετεγχειρητικών νευρογνωσιακών διαταραχών, έγκειται στο γεγονός ότι αυτές παρουσιάζονται με ιδιαίτερη συχνότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ πολλές άλλες αιτίες νοητικής δυσλειτουργίας

μπορεί να συνυπάρχουν και να επηρεάζουν τα αποτελέσματα, ιδίως η προεγχειρητική νοσηρότητα και η γενετική ευπάθεια.

Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν οι νευρογνωσιακές αλλαγές που έχουν παρατηρηθεί μπορεί να αποδοθούν άμεσα στους ίδιους τους παράγοντες αναισθησίας. Πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια που έλαβαν αναισθησία με πτητικά αναισθητικά έδειξαν ότι ενισχύεται η απόπτωση των νευρικών κυττάρων όσο και η ανάπτυξη του αμυλοϊδούς, πρωτεΐνης που σχετίζεται με την εκδήλωση της νόσου του Alzheimer και της άνοιας.^{20,25} Επίσης η συγκέντρωση των πτητικών αναισθητικών και η διάρκεια χορήγησής των μπορεί να έχουν επίπτωση στη γνωσιακή κατάσταση των ασθενών. Στην έρευνα των Liu J et al⁹⁷ η υψηλή συγκέντρωση ισοφλουρανίου με διάρκεια χορήγησης 4 ώρες μπορεί να προκαλέσει μείωση της NR2B και της σχέσης pERK1 / 2 προς tERK1 / 2, και να οδηγήσει σε γνωστική εξασθένηση. Αντίθετα χαμηλή συγκέντρωση ισοφλουρανίου με διάρκεια 2 ώρες μπορεί να προκαλέσει μια ειδική αύξηση συγκέντρωσης της υπομονάδας NR2B στον ιππόκαμπο και της σχέσης των pERK1 / 2 ως προς το συνολικό tERK1 / 2, παράγοντας γνωστικής βελτίωσης εξαρτώμενης από τον ιππόκαμπο.⁹⁷

Ορισμένα άτομα μπορεί να είναι γενετικά πιο ευαίσθητα στην αναισθησία. Το αλληλόμορφο της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) E4 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο του Αλτσχάιμερ και με χειρότερη έκβαση μετά από εγκεφαλική κάκωση και επιταχυνόμενη μείωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους.⁹⁹⁻¹⁰⁵

Σημαντικό ρόλο μπορεί ωστόσο να παίζει η χειρουργική επέμβαση. Το πλήθος των διαβιβαστών της φλεγμονής που εκλύονται κατά τη διάρκεια αυτής έχει βρεθεί ότι επιδεινώνουν τις γνωσιακές λειτουργίες.³⁴⁻³⁹ Συσχέτιση μεταξύ εξασθένησης των γνωσιακών λειτουργιών και περιεγχειρητικής έκλυσης γλυκοκορτικοστεροειδών έχει βρεθεί επίσης.⁸⁵⁻⁹⁰

Γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να είναι επίσης συχνή σε ηλικιωμένα άτομα που δεν υποβάλλονται σε αναισθησία, έτσι ώστε οι ομάδες ελέγχου να μπορούν να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση της επίπτωσης της αναισθησίας, ιδίως όταν εξετάστηκαν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.¹⁰⁵ Στην έρευνα των Goldsten et al,⁹⁸ μία μακροχρόνια μελέτη για γνωσιακές διαταραχές σε μη καρδιοχειρουργικούς

ασθενείς στην οποία γίνεται σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μετεγχειρητική γνωσιακή διαταραχή (POCD) μετά από 10 μήνες παρακολούθησης.⁹⁸

Αντίθετα στην έρευνα των Moller Jt et al⁸ σε 1218 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία παρατηρήθηκε στο 26% των ασθενών μετά από 1 βδομάδα, 10% μετά από 3 μήνες, ενώ μετά από 1 έτος το ποσοστό παρέμεινε ίδιο. Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 321 υγιείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και στην οποία το ποσοστό γνωσιακής δυσλειτουργίας ανήλθε στο 3% σε όλες τις μετρήσεις.⁸ Τέλος στην έρευνα των Ancelin ML et al¹⁰⁵ σε σύγκριση με υγιή άτομα, καταγράφηκε έως και 13 μήνες μετά την επέμβαση, ένα σαφές αποτέλεσμα απόκλισης σε διάφορους τομείς της οπτικοχωρικής λειτουργίας. Αυτό το αποτέλεσμα βρέθηκε να είναι ανεξάρτητο του γονότυπου της απολιποπρωτεΐνης E και μοιάζει πολύ με αυτό που πρόσφατα έχει ονομαστεί αγγειακή ήπια γνωστική εξασθένηση, το οποίο με τη σειρά του συνδέεται με λεπτές υποφλοιώδεις αγγειακές αλλαγές.¹⁰⁵

Ένα ιδιαίτερο εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αναισθησία και χειρουργική επέμβαση τα τελευταία 2-5 χρόνια (ομάδα Β) παρουσίασαν διπλάσιο ποσοστό παραληρήματος σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Α, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σημαντικές διαφορές, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Σύμφωνα με τον Beker AY et al¹¹⁰ η αιτιολογία του παραληρήματος και μετεγχειρητικών γνωσιακών διαταραχών είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να περιλαμβάνει παράγοντες όπως η ηλικία, η προεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία, οι συνοδοί νόσοι και, ενδεχομένως, ενδογενεσιουργά αίτια.¹¹⁰ Η εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς νευρογνωσιακές διαταραχές συνδυάζεται με χειροτέρευση της νευρογνωσιακής έκβασης και αυξημένο κίνδυνο για άνοια.⁷³

Τα υψηλά ποσοστά παραληρήματος που καταγράφηκαν είναι σε συμφωνία με άλλους ερευνητές. Στην έρευνα του Marcantonio et al¹⁰⁶ η επίπτωση του παραληρήματος σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών που υποβλήθηκαν σε μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση ήταν 9%.¹⁰⁶ Στην έρευνα των

Papadopoulos et al⁸⁰ η επίπτωση του παραληρήματος σε ασθενείς μέσης ηλικίας 70 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα ισχίου ήταν 53%.⁸⁰ Στην έρευνα των Bitsch M et al¹⁰⁸ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση ισχίου η επίπτωση του παραληρήματος κυμάνθηκε από 16 – 62% (μέσος όρος 35%).¹⁰⁸ Αντίθετα η επίπτωση του παραληρήματος σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στην ΜΕΘ ήταν 70 – 87%.⁶⁸

Στην έρευνα των Bryson GL et al⁴ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του παραληρήματος και των γνωσιακών διαταραχών μεταξύ των ασθενών που έλαβαν γενική ή περιοχική αναισθησία.⁴

Το παραλήρημα αποτελεί ένα πολύπλοκο φαινόμενο που σχετίζεται με πολυπαραγοντικά αίτια. Αποτελεί μια διαταραχή της συμπεριφοράς που σχετίζεται με δυσλειτουργία του φλοιού, και παρουσιάζεται με ποικιλία διαταραχών των νευροδιαβιβαστών.¹⁰⁹ Στην έρευνα των Papadopoulos et al⁸⁰ η επίπτωση του παραληρήματος στην ομάδα των ασθενών που έλαβε οντασεντόνη (επίδραση στη χολινεργική οδό) ήταν σημαντικά χαμηλότερη και είχε μικρότερη διάρκεια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.⁸⁰

7. Συμπεράσματα

1. Οι ασθενείς που έλαβαν αναισθησία τα τελευταία 2 - 5 χρόνια είχαν χειρότερη επίδοση από τους ασθενείς που δεν έλαβαν αναισθησία στις οπτικοχωρικές λειτουργίες, οι οποίες επιδεινώνονται σε επιπρόσθετη αναισθησία.
2. Παράλληλα, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο μια φορά σε αναισθησία, βελτίωση στη ενεργό μνήμη.

Περισσότερες μελέτες με μακροπρόθεσμη έκβαση είναι αναγκαίες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περισσότερες από μία χειρουργική επέμβαση και αναισθησία και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είναι αναγκαίες

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Μικρός αριθμός των ασθενών, δεν υπάρχει έλεγχος της γνωσιακής κατάστασης των ασθενών πριν την πρώτη αναισθησία και χειρουργική επέμβαση, δεν υπάρχει σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αναισθησία.

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της εργασίας μας είναι να μελετήσουμε εάν η επαναλαμβανόμενη αναισθησία με πτητικά αναισθητικά επηρεάζει σημαντικά τις γνωσιακές ικανότητες του ασθενή.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου και ενυπόγραφη δήλωση συγκατάθεσης των ασθενών μελετήθηκαν 46 ασθενείς ηλικίας $70,09 \pm 7,1$ έτη, που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση με λαπαροτομία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, την ομάδα Α, (25 ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε άλλη αναισθησία) και στην ομάδα Β (21 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αναισθησία τα τελευταία 2-5 χρόνια). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά την 8^η ημέρα με μια σειρά νευρογνωσιακών δοκιμασιών. Στατιστική: μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, παραμετρικός έλεγχος t, Wilcoxon test, Shapiro Wilk test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Προεγχειρητικά οι δυο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους σε ότι αφορά τα βασικά τους χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν σημαντικές διαφορές από τους ασθενείς της ομάδας Α στις δοκιμασίες που αξιολογούν, την άμεση και τη σύνθετη προσοχή, την οπτική προσοχή και ικανότητα εναλλαγής εργασιών και μερικώς στη μάθηση και μνήμη (Three Words - Three Shapes test στο incidental recall test), ενώ η λεκτική ευχέρεια ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Μετεγχειρητικά στους ασθενείς της ομάδας Β παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές - στις δοκιμασίες αυτές όπως επίσης στο MMSE (Mini Mental State Examination Test). Η επιδείνωση αυτή συνδυάστηκε με αυξημένα επίπεδα κατάθλιψης (Beck Depression Inventory) και παθολογικές τιμές του (Clock Drawing Test) που αξιολογεί την άνοια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση αναισθησίας φαίνεται να επιδεινώνει την γνωσιακή λειτουργία ηλικιωμένων ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

9. Summary

Goal of study: Our objective is to investigate whether repeated anesthesia with volatile anesthetics significantly affects cognitive abilities.

Material and methods: After approval of the Scientific Committee of the Hospital, and a signed patient consent form were studied 46 patients aged $70,09 \pm 7,1$ years, who were about to undergo surgery by laparotomy. Patients were randomly divided into two groups, group A (25 patients who have not undergone any anesthesia) and group B (21 patients submitted to anesthesia in the last five years). The patients were assessed preoperatively and postoperatively on day 8 with a series of neurocognitive tests. Statistics: Mean values, standard deviations, parametric t, Wilcoxon test, Shapiro Wilk test.

Results: Preoperatively, the two groups did not differ significantly from each other in terms of their basic characteristics. The Group B patients had significant differences from group A patients in tests that assess the immediate and complex attention, visual attention and ability switching operations and partially in learning and memory (Three Words - Three Shapes test in incidental recall test), verbal fluency was the same in both groups.

Postoperatively in group B patients observed substantial differences - in these tests as well as the Mini Mental State Examination Test (MMSE). This deterioration was associated with elevated levels of depression (Beck Depression Inventory) and abnormal values (Clock Drawing Test) that evaluates dementia.

Conclusion: Repeated anesthesia seems to aggravates, cognitive function of elderly patients who will undergo surgery.

10. Βιβλιογραφία

1. Gustafson Y, Berggren D, Brännström B, et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 525–30.
2. O'Keefe ST, Chonchubhair ÁN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673–87.
3. Bedford PD. Adverse effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;ii: 259–63.
4. Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 669–77.
5. Fong HK, Sands LP, Leung JM et al. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255–66.
6. Moller JT: Cerebral dysfunction after anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110: 13–16.
7. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, et al. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495–500.
8. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857–61.
9. Dijkstra JB, Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol Rev* 2002; 12(1): 1–14.
10. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.

11. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth* 1998; 81(3): 449–462.
12. Rasmussen LS, Siersma VD. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48(9): 1137–1143.
13. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 607–14.
14. Butterfield NN, Graf P, Ries CR, et al. The effect of repeated isoflurane anesthesia on spatial and psychomotor performance in young and aged mice. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1305–1311.
15. Culley DJ, Yukhananov R, Baxter MG, et al. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg* 2003; 96(4): 1004–1009.
16. Culley DJ, Yukhananov R, Baxter MG, et al. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats. *Anesthesiology* 2004; 100: 309–314.
17. Culley DJ, Baxter MG, Crosby G et al. Impaired acquisition of spatial memory two weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth Analg* 2004; 99: 1393–1397.
18. Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A, et al. Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100(2): 302–308.
19. Anand KJ, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology* 2004; 101(2): 527–530.
20. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 703–709.
21. Todd MM. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine. *Anesthesiology* 2004; 101(2): 272–273.

22. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, et al. Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 93–97.
23. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 360–66.
24. Zhongcong Xie, Yuanlin Dong, Uta Maeda, et al. The Common Inhalation Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis and Increases Amyloid Protein Levels, *Anesthesiology* 2006; 104:988–94.
25. Huafeng Wei, Ge Liang, Hui Yang,, et al. The Common Inhalational Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis via Activation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate, *Anesthesiology* 2008; 108: 251– 60.
26. Andreas Wiklund, Sylvie Granon, Isabelle Cloez-Tayarani, et al. Sevoflurane Anesthesia Alters Exploratory and Anxiety-like Behavior in Mice Lacking the $\alpha 5$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit, *Anesthesiology* 2008; 109:790 – 8.
27. Yanjie Wan, Jing Xu, Daqing Ma, et al. Postoperative Impairment of Cognitive Function in Rats, A Possible Role for Cytokine-mediated Inflammation in the Hippocampus, *Anesthesiology* 2007; 106: 436 – 43.
28. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(3): 260–266.
29. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96(6): 1351–1357.
30. Acquaviva R, Campisi A, Murabito P, et al. Propofol attenuates peroxynitrite-mediated DNA damage and apoptosis in cultured astrocytes: an alternative protective mechanism. *Anesthesiology* 2004 Dec; 101(6):1363-71.

31. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology* 2004 Oct;101(4):912-7.

32. Wang B, Luo T, Chen D, et al. Propofol reduces apoptosis and up-regulates endothelial nitric oxide synthase protein expression in hydrogen peroxide-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Anesth Analg* 2007 Oct; 105(4): 1027-33.

33. Iijima T, Mishima T, Akagawa K, et al. Neuroprotective effect of propofol on necrosis and apoptosis following oxygen-glucose deprivation--relationship between mitochondrial membrane potential and mode of death. *Brain Res* 2006 Jul 12; 1099 (1):25-32. Epub 2006 Jun 9.

34. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006; 104: 403–10.

35. Kalman J, Bogats G, Babik B, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Intern* 2006; 48: 177–80.

36. Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: A possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007; 106: 436–43.

37. Dantzer R, Kelley KW: Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; 21:153–60.

38. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003; 61:76–80.

39. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, et al. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines

in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2008 Jan; 36 (1): 74-78.

40. ΦΕΚ 1973/30-12-2003

41. Directive 2001/20/EC April 2001, 2005/28 April

42. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

43. Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας, ΦΕΚ 287/28 Νοεμβρίου 2005, Άρθρο 25.

44. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al for the ISPOCD2 Investigators: Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351–1357.

45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975: 189–198.

46. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.

47. ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists.

48. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.

49. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–383.

50. Acute Pain Management Guideline Panel: Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, 1992. AHCPR publication 92-0032.
51. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179–186.
52. Theotoka I, Kapaki E, Vagenas V, et al. Preliminary report of a validation study of Instrumental Activities of Daily Living in a Greek sample. *Percept Mot Skills.*, 104(3 Pt 1): 958-960.
53. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, et al. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Archiv Clin Neuropsychol.*, 22(6): 739-52.
54. Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI, et al. A normative study of the Trail Making Test A and B in Greek adults. *Clin Neuropsychol.*, 22 (5): 842-50.
55. Zalonis I, Christidi F, Bonakis A, et al. The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Arch Clin Neuropsychol.*, 24(1): 81-8.
56. Weintraub S & Mesulam MM, Mental state assessment of young and elderly adults in behavioural neurology. In: M.M. Mesulam, Editor, *Principles of behavioral neurology*, FA Davis, Philadelphia (1985), pp. 71–123.
57. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. (1993). Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 41(11): 1235-1240.
58. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–948.
59. Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4–10.

60. Bosworth HB, Schaie KW, Willis SL: Cognitive and sociodemographic risk factors for mortality in the Seattle Longitudinal Study. *J Gerontol B Psychol SciSoc Sci* 1999; 54:273–282.
61. Schupf N, Tang MX, Albert SM, et al. Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in non demented elderly. *Neurology* 2005; 65:1218–1226.
62. Bruce ML, Hoff RA, Jacobs SC, et al. The effects of cognitive impairment on 9-year mortality in a community sample. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995; 50: P289–296.
63. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF: Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 676–88.
64. Nguyen HT, Black SA, Ray LA, et al. Cognitive impairment and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:178-183
65. Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1570-1575.
66. Litaker D, Locala J, Franco K, et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23:84–89.
67. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1092-1097.
68. Pisani, M. A., McNicoll, L. & Inouye, s. K. Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 24, 727–737 (2003).
69. Olin K, Eriksdotter-Jonhagen M, Jansson A, et al. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92:1559–1564.
70. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:643-649.

71. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2010;38):2311-2318.
72. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;168:27-32.
73. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, et al. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:221-227.
74. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:764 –772.
75. Mantz J, Hemmings HC Jr, Boddaert J. Case scenario: postoperative delirium in elderly surgical patients. *Anesthesiology*. 2010 Jan;112(1):189-195.
76. Meneses A. Do serotonin(1-7) receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*. 2007 May;87(4):561-572. Epub 2007 Jan 16.
77. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010;65:388–395.
78. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1426–1432.
79. Run X, Liang Z, Zhang L, et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:619–626.
80. Papadopoulos G, Pouangare M, Papathanakos G, et al. The effect of ondansetron on postoperative delirium and cognitive function in aged orthopedic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Apr;80(4):444-451.

81. Iachini I, Iavarone A, Senese VP, et al. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Curr Aging Sci.* 2009;2:43–59.
82. Howieson DB, Carlson NE, Moore MM, et al. Trajectory of mild cognitive impairment onset. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:192–198.
83. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, et al. Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology.* 2007;21:706–712.
84. Shim YS, Yoon B, Shon YM, et al. Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:552–561.
85. Greendale GA, Kritz-Silverstein D, Seeman T, et al. Higher basal cortisol predicts verbal memory loss in postmenopausal women: Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1655–1658.
86. Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, et al. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol Aging.* 2006;27:1705–1714.
87. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, et al. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2458–2465.
88. Beluche I, Carriere I, Ritchie K, et al. A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychol Med.* 2010;40:1039–1050.
89. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, et al. Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761:400–402.
90. Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, et al. The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;145:260–266.

91. Lelis RG, Krieger JE, Pereira AC, et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:451–456.
92. Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2005;20:501–505.
93. Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1934–1942.
94. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, et al. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:855–861.
95. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive Function after Major Noncardiac Surgery, Apolipoprotein E4 Genotype, and Biomarkers of Brain Injury. *Anesthesiology.* 2010;112:852–859.
96. Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology.* 2007;106:572–590.
97. Liu J, Wang P, Zhang X, et al. Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Aug 15;7(9):5828-5836.
98. Goldstein MZ, Young BL, Fogel BS, et al. Occurrence and predictors of short-term mental and functional changes in older adults undergoing elective surgery under general anesthesia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6:42–52.
99. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261:921–923.

100. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993;342:697–699.

101. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:1977–1981.

102. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. *Nat Med*. 1995;1:135–137.

103. Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet*. 1997;350:1069–1071.

104. Horsburgh K, McCarron MO, White F, et al. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiol Aging*. 2000;21:245–255.

105. Marie-Laure Ancelin, Guilhem De Roquefeuil, Jacqueline Scali, et al. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents *J Alzheimers Dis*. 2010; 22 Suppl 3: 105–113.

106. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*. 1994 Nov 16;272(19):1518-1522

107. Seymour DG, Pringle R. Post-operative complications in the elderly surgical patient. *Gerontology*. 1983;29(4):262-270.

108. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, et al. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand*. 2004 Aug;75(4):378-389.

109. Deiner S, Silverstein JHJ. H. Silverstein. Postoperative delirium and cognitive dysfunction *Brit J Anesth* 2009; 104 (Suppl I): 141 - 146
110. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003 Jun;17(2):259-272.
111. Kirby M, Denihan A, Bruce I, et al. The clock drawing test in primary care: sensitivity in dementia detection and specificity against normal and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:935-940.
112. Richardson HE, Glass JN. A comparison of scoring protocols on the clock drawing test in relation to ease of use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:169-173.
113. Chen CW, Lin CC, Chen KB, et al. Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: a nationwide population-based case-control study. *Alzheimers Dement.* 2014 Mar;10(2):196-204.
114. Sprung J, Jankowski CJ, Roberts RO, et al. Anesthesia and incident dementia: a population-based, nested, case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jun;88(6):552-561.
115. Corrigan JD, Hinkeldey NS Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987 Jul;43(4):402-409.
116. Juby A, Tench S, Baker V. The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ.* 2002 Oct 15;167(8):859-864.
117. Reitan R.M, Wolfson D. The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children *Archives of Clinical Neuropsychology* Volume 19, Issue 2, March 2004, Pages 281–288
118. Benton, A. L., Hamsher, K., Sivan, A. B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination* (3rd ed.) Iowa City. AJA Associates. *Multilingual Aphasia Screening Test (MAE).*

119. Weintraub S., Rogalski E., Mesulam M.M. Verbal and nonverbal memory in primary progressive aphasia: The Three Words- Three Shapes test. *Behavioural Neurology* 2013;26:67-76.

120. Reitan R. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills* 1958;8:271-276