

Β΄ Κλινική Αναισθησιολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Διευθυντής: Καθηγήτρια Γεωργία Γερολουκά-Κωστοπαναγιώτου

Διδακτορική διατριβή

Διερεύνηση της λειτουργίας της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο ή προποφόλη 1% για προγραμματισμένες επεμβάσεις με τη μέθοδο της "Διαχωριστικής Διαδικασίας".

Συσχέτιση με το βάθος αναισθησίας με τη χρήση του BIS.

Ο ρόλος του χειρουργικού stress, της κεντρικής θερμοκρασίας, αιμοδυναμικών παραγόντων και του τελοεκπνευστικού CO₂.

ΦΛΟΥΔΑ ΛΗΤΩ

Αναισθησιολόγος

ΑΘΗΝΑ 2013

Στοιχεία διδακτορικής διατριβής

Ημερομηνία αίτησης: 10-02-2006

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 01-03-2006

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Γ. Γερολουκά – Κωστοπαναγιώτου, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Δ. Περρέα, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής Νοσοκομείου "ΛΑΪΚΟΝ"

Α. Πανταζή, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 06-10-2006

Ημερομηνίες κατάθεσης εκθέσεων προόδου:

1^η πρόοδος: 13-06-2007

2^η πρόοδος: 11-06-2008

3^η πρόοδος: 29-05-2009

Ημερομηνία κατάθεσης-ορισμού επταμελούς επιτροπής: 11-10-2012

Επταμελής επιτροπή (μέλη τριμελούς και):

Α. Φασουλάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΝ"

Χ. Παπαγεωργίου, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ψυχιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου "ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΝ"

Π. Ματσώτα, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακού Γενικού
Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Χ. Μπατιστάκη, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β'
Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημιακού Γενικού
Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Ξενόγλωσση Δημοσίευση

Comparative effects of sevoflurane and propofol 1% based general anaesthesia for elective surgery on implicit memory

L Flouda¹, A Pandazi¹, Ch Papageorgiou², D Perrea³, E. Krepi¹, C. Batistaki¹, G. Kostopanagiou¹.

1. 2nd Department of Anaesthesiology, University General Hospital 'Attikon', School of Medicine University of Athens

2. 1st Department of Psychiatry, 'Aiginiteio' Hospital

3. Laboratory of Experimental Surgery, 'Laiko' Hospital

Accepted for publication in Archives of Medical Science, Manuscript number 01966-2011-02

March 11, 2012

Ελληνική δημοσίευση:

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΡΗΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΈΛΛΗΝΕΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΥΠΟ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.

Λ. Φλούδα¹, Χ. Λώτης², Π. Ματσώτα¹, Α. Πανατζή¹, Α. Μελά², Σ. Κωστάκη-Σγουρομάλλη²,
Χ. Παπαγεωργίου³, Γ. Κωστοπαναγιώτου¹

1. Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών

2. Αναισθησιολογικό Τμήμα ΠΓΝ 'ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ' Βούλας

3. Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ελληνική Αναισθησιολογία 2008; 41: 141-151

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

(Νόμος 5543/1932, άρθρον 202, Παράγραφος 2)

Στον άνδρα μου Νίκο και στα διδυμάκια μας Μελίνα και Άγγελο.

Ευχαριστίες

Θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Ασκληπιείο Βούλας **Μελά Αργυρώ** γιατί χάρη στη δική της προτροπή και στήριξη ξεκίνησε αυτή η μελέτη.

Στα μέλη της τριμελούς Εισηγητικής Επιτροπής, Καθηγήτρια **Γερολουκά Κωστοπαναγιώτου Γεωργία**, Καθηγήτρια **Περρέα Δέσποινα** και Επίκουρη Καθηγήτρια **Πανταζή Αγγελική** θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον **καθηγητή ψυχιατρικής Παπαγεωργίου Χαράλαμπο**, για την πολύτιμη συμβολή του στο ψυχιατρικό μέρος της μελέτης αυτής.

Είμαι υποχρεωμένη στη φίλη και συνάδελφο αναισθησιολόγο **Κρέπη Ελένη** για τη πολύτιμη βοήθεια της στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στην Διευθύντριά μου, Καθηγήτρια **Γερολουκά Κωστοπαναγιώτου Γεωργία** με την παρότρυνση της οποίας ολοκληρώθηκε η διατριβή αυτή.

Τέλος, ευχαριστώ το σύζυγό μου, ορθοπαιδικό χειρουργό, **Σεκούρη Νίκο**, για την υποστήριξή του σε ό,τι κάνω.

Φλούδα Λητώ,

Αθήνα 2012



ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗ-
ΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΗΣΕΙΜ ΚΑ-
ΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΑΣ-
ΘΑΙ ΜΕΝΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧ-
ΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΜ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗ-
ΖΟΜΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕ-
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΙΣΟΝ Ε-
ΠΙΚΡΙΜΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΜ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑ-
ΝΕΙΜ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑ-
ΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙ-

ΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙ-
ΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑ-
ΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟ-
ΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙΤΕ ΧΡΗ-
ΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΝ ΚΑΜΝΟΜΩΝ, ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΙΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΦΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕ ΜΟΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑ-
ΜΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ
ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩ-
ΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΜΕ-
ΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥ-
ΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ
ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΨΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ· ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ
ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΝ ΚΑΜΝΟΥ-
ΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ
ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ
ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, Ε-
ΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑ-
ΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕ-
ΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΜΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠ-
ΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ
ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑ-
ΡΑΒΑΙΝΟΝΤ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, Τ' ΑΝΑΝΤ Α
ΤΟΥΤΩΝ.

(ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ 430 π.Χ.)

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Χρονολογία γέννησης: 05/04/1975

Τόπος γέννησης: Καβάλα

Τίτλος Σπουδών: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, 2001

Ειδίκευση στην Αναισθησιολογία: Αναισθησιολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας
(10/07/2001-24/11/2002)
(Διευθύντρια: Μαυρίδου Μαρία)
Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο
Νότιας Αττικής "Ασκληπιείο" Βούλας
(28/11/2002–13/07/2006)
(Διευθύντρια: κ. Κωστάκη-Σγουρομάλλη
Στυλιανή)

Τίτλος ειδικότητας: 27/09/2006

Από 08/11/2006 έως 07/11/2007: Αναισθησιολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β΄,
Β΄ Αναισθησιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική
(Διευθύντρια: Καθηγήτρια κ.
Κωστοπαναγιώτου Γεωργία),
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟ».

Από 07/04/2008 έως 13/07/2009 ημερομηνία παραίτησης:
Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β΄,
Αναισθησιολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

Από 09/ 2009 έως σήμερα: ιδιώτης αναισθησιολόγος.

Από 12/04/2010 έως 31/01/2011: ιδιώτης αναισθησιολόγος στο μαιευτήριο ΙΑΣΩ.

Από 28/09/10 έως σήμερα: ιδιώτης αναισθησιολόγος, σύμβαση πλήρους
απασχόλησης στο μαιευτήριο ΡΕΑ.

Εκπαίδευση στο εξωτερικό:

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2004 – ΙΟΥΝΙΟΣ 2004 : 3μηνο στην Μαιευτική αναισθησία στην Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική του Southmead Hospital North Bristol NHS της Αγγλίας (ένα από τα μεγαλύτερα μαιευτικά τμήματα του Ηνωμένου Βασιλείου). Το Southmead Hospital, North Bristol NHS Trust διαθέτει ένα από τα μεγαλύτερα μαιευτικά τμήματα της Μεγάλης Βρετανίας, αριθμώντας περίπου 5000 τοκετούς το χρόνο και αποτελεί αναγνωρισμένο εκπαιδευτικό και ερευνητικό κέντρο της χώρας.

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2009-ΜΑΡΤΙΟΣ 2009: παρακολούθησα ως παρατηρητής (observer) αρκετές ενδιαφέρουσες παιδιατρικές περιπτώσεις στο νοσοκομείο John Radcliffe Hospital της Οξφόρδης, ως συνεργάτης του Dr. Rogers, Λέκτορα στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης και εξειδικευμένου παιδοαναισθησιολόγου στα παιδιά με σύνδρομα και συγγενείς παθήσεις, τόσο στο χειρουργείο, όσο και στην κλινική προαναισθητικής εκτίμησης των εν λόγω περιστατικών, υπό την διεύθυνση του ιδίου.

Ειδική Εμπειρία:

- i. Χορήγηση γενικής αναισθησίας για οδοντοθεραπεία σε άτομα με ειδικές ανάγκες (ΑΜΕΑ) ως ειδικευόμενη στο Π. Γ. Ν. Ασκληπιείο Βούλας, όπου εκπαιδεύτηκα και απέκτησα πολύτιμη εμπειρία σχετικά με τις ιδιαιτερότητες στη χορήγηση αναισθησίας στα άτομα αυτά.
- ii. Εκπαίδευση σε ποικιλία τεχνικών περιφερικών νευρικών αποκλεισμών για εξασφάλιση τόσο χειρουργικής αναισθησίας, όσο και μετεγχειρητικής αναλγησίας, από την κ.Αργυρώ Μελά, Διευθύντρια στο Π. Γ. Ν. Ασκληπιείο Βούλας, ειδικευθείσα σε εξειδικευμένο κέντρο της Φλωρεντίας και με τεράστια κλινική εμπειρία στην εφαρμογή πλήθους περιφερικών νευρικών αποκλεισμών.
- iii. Κάλυψη ενεργών εφημεριών του νευροχειρουργικού τμήματος του Π. Γ. Ν. Ασκληπιείο Βούλας, για αντιμετώπιση νευροχειρουργικών περιστατικών στην κλινική, στα Τ. Ε. Π, στο Νευροχειρουργικό Τμήμα Αυξημένης Φροντίδας και με συμμετοχή ως βοηθός σε κρανιοτομίες και κρανιεκτομές.

- iv. Κάλυψη εφημεριών της Καρδιοχειρουργικής Μονάδας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ" για την εξασφάλιση περιεγχειρητικής φροντίδας σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά, χειρουργηθέντα θωρακικά/θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα καθώς και στους διασωληνωμένους ασθενείς της μονάδας.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής :

με απόφαση της 06-10-2006 (ημερομηνία ορισμού θέματος) γενικής συνέλευσης της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θέμα: "Η λειτουργία της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια αναισθησίας με Σεβοφλουράνιο ή προποφόλη 1% για προγραμματισμένες επεμβάσεις με τη μέθοδο της 'Διαχωριστικής Διαδικασίας'. Συσχέτιση με το βάθος αναισθησίας με το ρόλο του BIS. Ο ρόλος του χειρουργικού stress, της κεντρικής θερμοκρασίας, αιμοδυναμικών παραγόντων, και του τελοεκπνευστικού CO₂. "

Δημοσίευση:

Comparative effects of sevoflurane and propofol 1% based general anaesthesia for elective surgery on implicit memory

L Flouda¹, A Pandazi¹, Ch Papageorgiou², D Perrea³, E. Krepi¹, C. Batistaki¹, G. Kostopanagiotou¹.

1. 2nd Department of Anaesthesiology, University General Hospital 'Attikon', School of Medicine University of Athens

2. 1st Department of Psychiatry, 'Aiginiteio' Hospital

3. Laboratory of Experimental Surgery, 'Laiko' Hospital

Accepted for publication in Archives of Medical Science,

Manuscript number 01966-2011-02

March 11, 2012

2. Είκοσι πέντε Ελεύθερες Ανακοινώσεις –Posters σε συνέδρια

3. Δημοσιεύσεις

I) ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΜΕ ΡΕΜΙΦΕΝΤΑΝΥΛΗ-ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΕΙ ΤΗΝ ΑΦΥΠΝΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΗΡΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΙΑΣ.

Σκάρπα Ν, Σκλήκα Ε, Φλούδα Λ, Κέντρου Α, Λώτης Χ, Παναγιώτου Ε, Κωστάκη-Σγουρομάλλη Σ.

Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας,

Περιοδικό "ΠΝΕΥΜΩΝ", Τετράμηνη Ιατρική Έκδοση της Ελληνικής Βρογχολογικής και Πνευμονολογικής Εταιρείας, Συμπληρωματικό Τεύχος- Περιλήψεις Εργασιών 12^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος, Δεκέμβριος 2003

II) ANESTESIA SUBARACNOIDEA CON SOMMINISTRAZIONE DI ROPIVACAINA ISOBARICA (0, 5%) NELLA CHIRURGIA ORTOPEDICA DI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO.

Scarpa N, Flouda L, , Lotis Ch, Lekka N, Iannelli F, Kanna E, Kostaki-Sgouromalli S, Divisione di Anestesiologia dell'Ospedale Generale "Asklipiion" Voulas, Atene, Grecia, MINERVA ANESTESIOLOGICA, Vol.71, Suppl. 2, N. 10, p. 84, Ottobre 2005,

59 Congresso Nazionale SIAARTI, Comunicazioni Libere- Poster,

Bari, Ottobre 2005

III) BLOCCO COMPINATO DEI NERVI SCIATICO E FEMORALE IN PAZIENTI ORTOPEDICI AD ALTO RISCHIO.

Scarpa N, Sklika I, Kentrou A, Flouda L, Iannelli F, Paisogloy A, Kostaki-Sgouromalli S, Divisione di Anestesiologia dell'Ospedale Generale "Asklipiion" Voulas, Atene, Grecia, MINERVA ANESTESIOLOGICA, Vol.71, Suppl. 2, N. 10, p.84, Ottobre 2005,

59 Congresso Nazionale SIAARTI, Comunicazioni Libere- Poster,

Bari, Ottobre 2005

IV) **ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΡΗΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΈΛΛΗΝΕΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΥΠΟ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.**

Λ. Φλούδα¹, Χ. Λώτης², Π. Ματσώτα¹, Α. Πανταζή¹, Α. Μελά², Σ. Κωστάκη-Σγουρομάλλη², Χ. Παπαγεωργίου³, Γ. Κωστοπαναγιώτου¹

1. Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Ιατρική Σχολή Παν/μίου Αθηνών

2. Αναισθησιολογικό Τμήμα ΠΓΝ 'ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ' Βούλας

3. Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ελληνική Αναισθησιολογία 2008; 41: 141-151

V) Comparative effects of sevoflurane and propofol 1% based general anaesthesia for elective surgery on implicit memory

L Flouda¹, A Pandazi¹, Ch Papageorgiou², D Perrea³, E. Krepi¹, C. Batistaki¹, G. Kostopanagiotou¹.

1. 2nd Department of Anaesthesiology, University General Hospital 'Attikon', School of Medicine University of Athens

2. 1st Department of Psychiatry, 'Aiginiteio' Hospital

3. Laboratory of Experimental Surgery, 'Laiko' Hospital

Accepted for publication in Archives of Medical Science,

Manuscript number 01966-2011-02

March 11, 2012

4. Παρακολούθηση Συνεδρίων

I) 1^η Επιστημονική Ημερίδα, "Η Αντιμετώπιση του Αεραγωγού- Η Ελληνική Πραγματικότητα". Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης- Ιατρική Σχολή- Αναισθησιολογική Κλινική, Αλεξανδρούπολη, Σεπτέμβριος 2001.

II) 2^ο Ιατρικό Συνέδριο Ιατρικής Εταιρείας Καβάλας, Ιατρική Εταιρεία Καβάλας, Καβάλα, Μάϊος 2002.

III) 7^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος, Καλλιθέα- Χαλκιδική, Σεπτέμβριος 2002.

IV) Συνέδριο ΘΩΡΑΚΑΣ- ΚΑΡΔΙΑ- ΠΟΝΟΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2002. Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης(Ε.Ε.Κ.Α.Α), Βουλιαγμένη, Αθήνα, Δεκέμβριος 2002

V) 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία Χερσόνησος Κρήτης, Μάϊος 2003.

VI) 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής,

European Society of Regional Anaesthesia- Α' Αναισθησιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Κέντρο Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής- Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2004.

VII)) 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος, Κασσάνδρα- Χαλκιδική, Σεπτέμβριος 2004.

VIII) 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας. Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία- Τμήμα Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας. Αθήνα, Ιανουάριος 2005

IX) FAST TRACK ANESTHESIA,
1ST DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY- SCHOOL OF MEDICINE-NATIONAL & KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS-MEDICAL COLLEGE OF WISCONSIN-CME PROGRAM,
Athens, March 2005.

X) 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία Μύκονος, Μάιος 2005.

XI) 3^ο Συμπόσιο Επείγουσας & Εντατικής Ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων, Η Θεραπεία είναι Τέχνη- The Art of Treating, Critical Care Department, Αθήνα, Ιούνιος 2005.

XII) 3^ο Συμπόσιο Παιδιατρικής Αναισθησίας, Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία- Τμήμα Παιδιατρικής Αναισθησίας, Πόρτο Χέλι, Ιούνιος 2006.

XIII) 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πόνου, Ελληνική Εταιρεία Αλγολογίας-Ελληνικό Τμήμα IASP & EFIC, Χανιά Κρήτης, Οκτώβριος 2006.

XIX) Ημερίδα με θέμα "Ο ρόλος του αναισθησιολόγου στη Φαρμακευτική και Μηχανική Υποστήριξη της Καρδιακής Ανεπάρκειας".

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα , 10 Μαρτίου 2007

5. Παρακολούθηση Σεμιναρίων

I) 5° Σεμινάριο Εντατικής Θεραπείας- Αέρια Αίματος- Οξεοβασική Ισορροπία
Πανεπιστήμιο Αθηνών- Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Νοσηλείας (ΜΕΘ), Νοσοκομείο Γ.Ν.Α "ΚΑΤ",
Νοέμβριος 2002

II) Νοέμβριος 2002: 3° Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Αναισθησιολογία (FEEA).

III) Οκτώβριος 2003: 4° Σεμινάριο FEEA.

IV) Νοέμβριος 2003: Σεμινάριο Advanced Trauma Life Support (ATLS), Committee on Trauma- American College of Surgeons,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

V) Νοέμβριος 2004: 5° Σεμινάριο FEEA.

VI) Φεβρουάριος 2005: Advanced Life Support Course (ALS), European Resuscitation Council (ERC),
Πανεπιστήμιο Κρήτης- Τμήμα Ιατρικής,
Ηράκλειο, Κρήτη

VI) Νοέμβριος 2005: 6° Σεμινάριο FEEA.

VII) Νοέμβριος 2005: Advanced Paediatric Life Support Course (APLS),
Advanced Life Support Group, Agia Sofia Children's Hospital, Athens.

VIII) Σεμινάριο ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ & ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών- Ιατρική Σχολή- Αρεταίειο Νοσοκομείο- Α' Κλινική Αναισθησιολογίας, Ιατρείο Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής,
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Α. Φασουλάκη, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Απρίλιος 2006.

IX) Απρίλιος 2006: Prehospital Trauma Life Support (PHTLS), National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT) & American College of Surgeons- Hellenic Chapter,

Κέντρο Ιατρικής Προσομοίωσης SimuLand, Athens.

X) Σεπτέμβριος 2006: BLS/AED (Basic Life Support-Automated External Defibrillation) European Resuscitation Council (ERC)

Διοργάνωση ΕΚΑΒ-Ε.Σ.Υ, Resuscitation Teaching Council of Greece, Αθήνα

XI) Νοέμβριος 2006: 1^ο Σεμινάριο FEEA.

6. Κλινικά Φροντιστήρια

I) Κλινικό Φροντιστήριο Αεραγωγού,^{1^η} Επιστημονική Ημερίδα, "Η Αντιμετώπιση του Αεραγωγού- Η Ελληνική Πραγματικότητα".

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης- Ιατρική Σχολή- Αναισθησιολογική Κλινική, Αλεξανδρούπολη, Σεπτέμβριος 2001.

II) Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα "Διοισοφάγειος Υπερηχοκαρδιογραφία"(Μέρος Α' & Β'), 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας.

Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία- Τμήμα Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας.

Αθήνα, Ιανουάριος 2005

III) Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα "Ινοπτική Διασωλήνωση – Εκλεκτική Διασωλήνωση ενός Βρόγχου",

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών- Ιατρική Σχολή

Ελληνική Εταιρεία Καρδιοθωρακικής & Αγγειακής Αναισθησίας,

Αθήνα, Φεβρουάριος 2005

IV) Κλινικό Φροντιστήριο με πρακτικό και θεωρητικό μέρος με θέμα: " Κλινική Εφαρμογή Εισπνευστικής Αναισθησίας.

Αναισθησιολογική Μονάδα Αρεταίειου Νοσοκομείου,

Αθήνα, 30-1-2007

V) 10ο Κλινικό Φροντιστήριο με πρακτικό και θεωρητικό μέρος με θέμα την εφαρμογή Περιφερικών Νευρικών Αποκλεισμών σε πτώματα, X CADAVER WORKSHOP, NEURAL BLOCKADES ON CADAVERS υπό την αιγίδα της ESRA, Innsbruck, Austria, February 22-24, 2007

7. Ενέργειες Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης

I) Ενέργεια Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης, "Αντιμετώπιση Πόνου", συνολικής διάρκειας 60 ωρών, 12- 30 Ιουνίου 2003, Ασκληπιείο Βούλα.

II) Ενέργεια Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης, "Εξειδικευμένη Προνοσοκομειακή Αντιμετώπιση του Τραυματία", συνολικής διάρκειας 50 ωρών, 13- 29 Σεπτεμβρίου 2004, Γ. Ν Ασκληπιείου Βούλας.

8. Μετεκπαιδευτικά Προγράμματα

I) 11^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ του ΕΚΑΒ ΑΘΗΝΩΝ Ετήσιας διάρκειας, 2005-2006, Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας, Μετεκπαιδευτικό Κέντρο Ιατρών για την Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική (Ν. 2345/95).

9. Επιμέλεια - Παρουσίαση μαθημάτων

I) στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος των ειδικευομένων και ειδικευμένων του αναισθησιολογικού τμήματος του Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας και του Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ.

II) στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος του επιλεγόμενου μαθήματος της "Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής " στους φοιτητές της ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Χειμερινό εξάμηνο 2006-2007, Εαρινό εξάμηνο 2007.

10. Ομιλία

με θέμα τις " Διαδερμικές τεχνικές υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο " στα πλαίσια του 3^{ου} επιστημονικού σεμιναρίου με θέμα " Η αναισθησία στην ορθοπαιδική Χειρουργική ", 2-3 Φεβρουαρίου 2007, Αμφιθέατρο ΠΓΝ "ΚΑΤ"

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Εκπαιδεύτρια των διασωστών και των πληρωμάτων ασθενοφόρων στο Ι.Ε.Κ του Ε.Κ.Α.Β Καβάλας, με σύμβαση ιδιωτικού δικαίου ορισμένου χρόνου, για το εαρινό εξάμηνο κατάρτισης και για σύνολο 13 διδακτικών ωρών από 18-2-2002 ως 11-6-2002. Ελληνική Δημοκρατία Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας- Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας Ι.Ε.Κ Ε.Κ.Α.Β Καβάλας.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

EUROPEAN DIPLOMA IN ANAESTHESIOLOGY & INTENSIVE CARE

European Society of Anaesthesiology,

Λήψη Part I,

Brussels, 28/10/2005

Candidate No. 55029, Venue Athens, Date of Examination 1-10-2005

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά, Proficiency of Cambridge

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

I) Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

II) Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών ΑΜ: 055131

III) General Medical Council, UK. Reference no. 6095155

IV) ESA (European Society of Anesthesiology)

V) ESRA (European Society of Regional Anesthesia)

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

* Γιατράκου Μαρία, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΡΕΑ. Τηλ. 6977902838

* Κωστοπαναγιώτου Γεωργία, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών-Διευθύντρια της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας στο Π.Γ.Ν " ΑΤΤΙΚΟΝ ". Τηλ. γραφείου 2105832371.

* Μελά Αργυρώ, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος ΠΓΝ Ασκληπιείου Βούλας. Τηλ.6973846973

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| |
|--|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....σελ. 22 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....σελ. 24 |
| I. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....σελ. 25 |
| A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ.25 |
| B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ.....σελ.26 |
| Γ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.....σελ.29 |
| 1. ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ.....σελ.29 |
| α. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ.....σελ.30 |
| β. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ.....σελ.30 |
| γ. ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ.....σελ.32 |
| δ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟΥ.....σελ.32 |
| 2. ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ.....σελ.35 |
| α. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗΣ.....σελ.35 |
| β. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗΣ.....σελ.36 |
| γ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗΣ.....σελ.39 |
| II. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΝΗΜΗ.....σελ.41 |
| A. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΝΗΜΗΣ.....σελ.41 |
| B. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΜΝΗΜΗΣ.....σελ.44 |
| Γ. ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....σελ.46 |
| 1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....σελ.46 |

| | |
|--|--|
| 2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....σελ.47 | |
| 3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΜΝΗΣΙΑ.....σελ.48 | |
| 4. ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΝΗΜΗΣ.....σελ.51 | |
| III. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ (MONITORING) ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ - ΔΙΦΑΣΜΑΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ (BISPECTRAL INDEX SCALE).....σελ. 53 | |
| A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ.53 | |
| B. ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....σελ.53 | |
| Γ. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....σελ.55 | |
| Δ. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....σελ.56 | |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....σελ. 57 | |
| I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ. 58 | |
| II. ΣΚΟΠΟΣ.....σελ.61 | |
| III. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....σελ.61 | |
| A. ΥΛΙΚΟ.....σελ. 62 | |
| B. ΜΕΘΟΔΟΣ.....σελ.66 | |
| IV. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....σελ.74 | |
| A. ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ.....σελ.74 | |
| B. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....σελ.74 | |
| V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....σελ. 77 | |
| VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....σελ.85 | |
| A. ΒΑΣΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ.....σελ.86 | |
| B. ΑΜΕΣΗ ΜΝΗΜΗ.....σελ.87 | |

| | |
|----------------------------------|----------------|
| Γ. ΕΜΜΕΣΗ ΜΝΗΜΗ..... | σελ.88 |
| VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | σελ. 95 |
| VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | σελ. 94 |
| IX. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | σελ. 96 |
| X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | σελ.98 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αρχική σκέψη για την πραγματοποίηση αυτής της κλινικής μελέτης προέκυψε από την ανάγκη αξιολόγησης της λειτουργίας της μνήμης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό γενική αναισθησία. Η διεγχειρητική λειτουργία της μνήμης αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα για τον αναισθησιολόγο. Άλλωστε, η αμνησία αποτελεί ποιοτικά χαρακτηριστικό της γενικής αναισθησίας.

Σήμερα διαθέτουμε πολύπλοκα συστήματα ηλεκτρονικής παρακολούθησης (monitors) των επιπτώσεων των αναισθητικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, καθώς και στη νευρομυϊκή λειτουργία. Παραδόξως η τεχνολογία υπολείπεται ως προς την παρακολούθηση του βασικότερου όργανου-στόχου της αναισθησίας, δηλαδή, του εγκεφάλου.

Η εφαρμογή του διφασματικού δείκτη ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (Bispectral Index-BIS) και των ακουστικών προκλητών δυναμικών (Auditory Evoked Potentials-AEPs) στην κλινική αναισθησιολογική πρακτική, επιτρέπει τη σχετικά αξιόπιστη εκτίμηση του επιπέδου ύπνου των ασθενών, αλλά μόνο έμμεση συσχέτιση με τη λειτουργία της συνειδητής ή άμεσης μνήμης (explicit memory).¹⁻⁶

Σε ό,τι αφορά την ασυνείδητη ή έμμεση μνήμη (implicit memory) δεν υπάρχει κανένα ηλεκτρονικό σύστημα αξιολόγησης της. Η παρούσα μελέτη σκοπεύει στην αξιολόγηση της λειτουργίας της μνήμης και πιο συγκεκριμένα των επιμέρους συστατικών της, της συνειδητής άμεσης και της ασυνείδητης έμμεσης μνήμης, σε Έλληνες ασθενείς υπό γενική αναισθησία.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Β' Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ", ενώ όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν άνηκαν στις Πανεπιστημιακές Χειρουργικές Κλινικές (Γενική, Γυναικολογική, ΩΡΛ, Ορθοπαιδική, Ουρολογική) του ίδιου νοσοκομείου.

Η διδακτορική διατριβή διαιρείται σε δύο μέρη: το Γενικό και το Ειδικό.

Στο Γενικό μέρος παρουσιάζεται η υπάρχουσα γνώση σχετικά με τη γενική αναισθησία και τους αναισθητικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση γενικής αναισθησίας στην παρούσα μελέτη. Ένα ξεχωριστό κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στις βασικές γενικές γνώσεις σχετικά με τις κατηγορίες, τις δοκιμασιές

ελέγχου της μνήμης, μια πολύ αδρή νευροτοπογραφία των κέντρων της μνήμης καθώς και την επίδραση της αναισθησίας και του χειρουργικού stress σε αυτήν.

Στο Ειδικό μέρος μετά από μια σύντομη εισαγωγή παρουσιάζεται το υλικό, η μεθοδολογία της μελέτης, τα αποτελέσματα και η συζήτηση πάνω σε αυτά. Ακολουθούν η περίληψη στην ελληνική και την αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία στην οποία στηριχτήκαμε.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γενική αναισθησία αποτελεί μια εκτροπή από την φυσιολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αντιστρεπτή απώλεια της συνείδησης, αναλγησία ολόκληρου του σώματος, αμνησία και κάποιο βαθμό χάλασης των σκελετικών μυών. Διακρίνεται σε τρεις φάσεις: (1) εισαγωγή, (2) διατήρηση και (3) αφύπνιση. Τα γενικά αναισθητικά αποτελούν μια ομάδα φαρμάκων ικανών να καταστέλλουν την αντίληψη και την πρόσληψη των σωματικών και σπλαχνικών αισθητικών ερεθισμάτων δρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με τρόπο αντιστρεπτό.⁷ Παρότι έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες, ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γενικών αναισθητικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη.

Ο ιδανικός αναισθητικός παράγοντας που να επιτρέπει ταχεία εισαγωγή και ανάνηψη χωρίς επιπλοκές, απώλεια της συνείδησης – ύπνο, αμνησία, αναλγησία και κάποιου βαθμού μυοχάλαση κατά τη συντήρηση της αναισθησίας, με ελάχιστη καταστολή του αναπνευστικού και κυκλοφορικού συστήματος και χωρίς να είναι τοξικός ή να προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις, δεν έχει ακόμη ανακαλυφθεί. Έτσι, είναι αναγκαία η χορήγηση «εξισορροπημένης αναισθησίας» όπου κάθε παράγοντας χρησιμοποιείται για τη συγκεκριμένη φαρμακολογική του δράση στη μικρότερη δυνατή δοσολογία. Οι αναισθητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι:

1. Γενικά αναισθητικά. Αυτά, ανάλογα με το εάν εισέρχονται στον οργανισμό από τους πνεύμονες ή την κυκλοφορία χωρίζονται σε εισπνεόμενα (αέρια και πτητικά) και ενδοφλέβια, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εισαγωγή και συντήρηση της αναισθησίας.
2. Οπιοειδή και
3. Μυοχαλαρωτικά φάρμακα.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Έχουν περάσει 160 χρόνια από τότε που τα πρώτα εισπνεόμενα αναισθητικά καθιερώθηκαν στην κλινική πρακτική και παρόλα αυτά ο μηχανισμός της δράσης τόσο αυτών όσο και των ενδοφλέβιων αναισθητικών παραμένει ακόμα αβέβαιος. Ξεκινώντας από τις θεωρία κοινού τρόπου δράσης όλων των αναισθητικών παραγόντων των Meyer και Overton και την ενιαία υπόθεση (Unitary Hypothesis) του Claude Bernard, σήμερα η έρευνα για το μηχανισμό δράσης των αναισθητικών φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο έχει απομακρυνθεί από τις λιπιδικές θεωρίες προς τα κανάλια ιόντων και τους υποδοχείς, η ενεργοποίηση των οποίων μεταβάλλει ταχέως την κατάσταση διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων.

Διακρίνουμε τρεις ομάδες αναισθητικών φαρμάκων με βάση το μηχανισμό δράσης αυτών: (α) ομάδα 1: στην οποία ανήκουν τα βαρβιτουρικά, η προποφόλη και η ετομιδάτη, περιλαμβάνει ενδοφλέβια φάρμακα με ισχυρή κατασταλτική και υπνωτική δράση που προκαλούν ήπια ακινητοποίηση, (β) ομάδα 2: στην οποία ανήκουν το πρωτοξειδίο του N₂ (N₂O), η κεταμίνη, το Xenon (Xe) και το κυκλοπροπάνιο, περιλαμβάνει φάρμακα που προκαλούν ήπια ύπνωση και ακινητοποίηση, αλλά ικανοποιητική αναλγησία, καρδιαγγειακή σταθερότητα και συχνή αναφορά ονειρικών εμπειριών και (γ) ομάδα 3: των πτητικών αναισθητικών που διακρίνονται για την ικανότητά τους να προκαλούν ικανοποιητική αμνησία, ύπνωση και ακινησία.⁸

Ομάδα 1

Οι υποδοχείς γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A (GABA_A) είναι τα κύρια ανασταλτικά συνδεδεμένα με νευροδιαβιβαστές κανάλια ιόντων του εγκεφάλου. Τα αναισθητικά της ομάδας 1 προκαλούν αναισθησία ελαττώνοντας τη διεγερσιμότητα των νευρώνων μέσω της ενίσχυσης της δραστηριότητας των ανασταλτικών GABA_A υποδοχέων.

Πιο συγκεκριμένα, μοριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπνωση και η ακινησία που προκαλείται κατόπιν χορήγησης προποφόλης, ετομιδάτης ή βαρβιτουρικών διενεργείται μέσω της αλληλεπίδρασής τους με συγκεκριμένους GABA_A υποδοχείς

που περιέχουν την υποομάδα β_3 , ενώ η καταστολή μέσω $GABA_A$ υποδοχέων που περιέχουν τη υποομάδα β_2 .⁸

Οι $GABA_A$ υποδοχείς που περιέχουν την υποομάδα α_5 υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται με την ικανότητα της ετομιδάτης να προκαλεί αμνησία, αλλά όχι ύπνο.⁹

Οι $GABA_A$ υποδοχείς που περιέχουν τη υποομάδα β_3 υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται με κάποιες ανεπιθύμητες δράσεις της προποφόλης και της ετομιδάτης όπως η αναπνευστική καταστολή.⁸

Άλλες σημαντικές δράσεις της προποφόλης και της ετομιδάτης διενεργούνται μέσω διαφορετικών από τους $GABA_A$ υποδοχείς, π.χ η καρδιαγγειακή σταθερότητα και η αναστολή σύνθεσης της κορτιζόλης στα επινεφρίδια που χαρακτηρίζουν την ετομιδάτη και η αντιεμετική δράση της προποφόλης.

Ομάδα 2

Σε αντίθεση με τα φάρμακα της ομάδας 1, το N_2O , η κεταμίνη, το Xenon και το κυκλοπροπάνιο έχουν ελάχιστη επίδραση στους $GABA_A$ υποδοχείς στις συγκεντρώσεις που τα χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη. Όλα τα φάρμακα αυτής της ομάδας είναι ισχυροί αναστολείς των N-μέθυλο-D-ασπαρτικών υποδοχέων NMDA (N-methyl-D-aspartate). Οι NMDA υποδοχείς ανήκουν σε μια οικογένεια διεγερτικών γλουταμικών (glutamate) υποδοχέων που περιλαμβάνει επίσης τους υποδοχείς AMPA και kainate. Οι γλουταμικοί υποδοχείς αποτελούν τα κύρια διεγερτικά συνδεδεμένα με νευροδιαβιβαστές κανάλια ιόντων του εγκεφάλου. Τα αναισθητικά της ομάδας 2 αναστέλλουν τα διεγερτικά μετασυναπτικά ρεύματα των νευρώνων μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τους NMDA υποδοχείς.⁸

Ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα έχουν δείξει ότι το N_2O και το Xenon αναστέλλουν τόσο τους NMDA, όσο και τους AMPA υποδοχείς.¹⁰

Τα αναισθητικά της ομάδας 2 φαίνεται ότι αναστέλλουν και τους $\alpha_4\beta_2$ νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης των νευρώνων.^{11,12} Αυτοί οι υποδοχείς ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο στην αμνησία που προκαλείται από τα φάρμακα αυτής της ομάδας.¹³

Το N_2O , το Xenon και το κυκλοπροπάνιο ενεργοποιούν επίσης τα TREK 1 κανάλια K^+ .¹⁴ Αυτά τα κανάλια ανήκουν στην οικογένεια των δίπορων καναλιών διαρροής K^+ που εκφράζονται ιδιαίτερα στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό ως ρυθμιστές του δυναμικού ηρεμίας της νευρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίησή τους

"κλειδώνει" το δυναμικό των νευρικών μεμβράνων στο δυναμικό ηρεμίας και έτσι ελαττώνει τη διεγερσιμότητά τους.

Ομάδα 3

Τα αλογονομένα πτητικά αναισθητικά αυτής της ομάδας, παρά τις φαρμακοκινητικές διαφορές τους έχουν κοινά χαρακτηριστικά δράσης όπως η πρόκληση ικανοποιητικής ύπνωσης, ακινησίας και αμνησίας. Έτσι είναι λογικό να υποθέσουμε ότι έχουν και κοινούς τόπους δράσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι αν και προφανώς όλα τα αναισθητικά ασκούν την υπνωτική και "αμνησιακή" τους δράση στον εγκέφαλο, τα πτητικά προκαλούν ακινησία δρώντας στο νωτιαίο μυελό.¹⁵ Οι αλογονομένοι εθέρεις και τα αλκάνια αποτελούν μια ομάδα αναισθητικών που χαρακτηρίζονται από έλλειψη ειδικότητας μοριακών στόχων προκειμένου να ασκήσουν τις δράσεις τους. Δρουν στους GABA_A υποδοχείς, αλλά με χαμηλότερη ειδικότητα από τα αναισθητικά φάρμακα της ομάδας 1 και επίσης δρουν στους στόχους των φαρμάκων της ομάδας 2.⁸ Τα πτητικά αναισθητικά ενισχύουν τη λειτουργία πολλών τύπων υποδοχέων GABA_A και γλυκίνης.¹⁶ Παρόλα αυτά, φαρμακολογικές και γενετικές μελέτες έδειξαν ότι οι GABA_A υποδοχείς έχουν περιορισμένο ρόλο σε ότι αφορά τις αναισθητικές δράσεις των πτητικών.¹⁷ Οι υποδοχείς γλυκίνης παίζουν κάποιο ρόλο στην ακινησία που προκαλούν τα πτητικά αναισθητικά.¹⁸

Πολλά από τα δίπορα κανάλια K⁺ ενεργοποιούνται από τα πτητικά αναισθητικά στις συνήθεις κλινικές τους συγκεντρώσεις.¹⁹

Τα πτητικά αναισθητικά αναστέλλουν τους διεγερτικούς υποδοχείς του γλουταμικού στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά σε συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε 1 MAC τα αλογονομένα αναισθητικά αναστέλλουν τους υποδοχείς NMDA περισσότερο από τα αέρια.²⁰

Μια ποικιλία καναλιών ιόντων είναι ευαίσθητα στα πτητικά αναισθητικά (νευρικοί νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 3, κανάλια Na⁺, μιτοχονδριακά ATP-ευαίσθητα κανάλια K⁺ κ.ο.κ) και φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ύπνωση, την ακινησία την αμνησία, την προστασία από την ισχαιμία, αλλά και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αυτά προκαλούν.⁸

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ

Το σεβοφλουράνιο είναι ένας φθόριο - μεθυλ - πολυφθοριο - ισοπροπυλ αιθέρας που αποτελεί μαζί με το δεσφλουράνιο τους νέας γενιάς αναισθητικούς παράγοντες και χρησιμοποιείται ευρέως από το 1990.

1. **Φυσικοχημικές ιδιότητες:** άχρωμο, με ευχάριστη οσμή, όχι εύφλεκτο.
2. **Διαλυτότητα στους ιστούς:** Ο συντελεστής διαλυτότητάς του στο αίμα και το λίπος είναι χαμηλότερος από το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο, αλλά όχι από το δεσφλουράνιο, ενώ είναι λιγότερο διαλυτό από το αλοθάνιο στους ιστούς του σώματος, αλλά όχι από το δεσφλουράνιο και το ισοφλουράνιο.
3. **Αναισθητική ισχύς.** Οι μεταβολές στην ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση ή MAC (Minimum Alveolar Concentration) του σεβοφλουρανίου, δηλαδή την κυψελιδική συγκέντρωση των πτητικών αναισθητικών που απαιτείται για να προληφθεί η αντανάκλαστική κίνηση μετά από ένα επώδυνο ερέθισμα (π.χ. τομή δέρματος) στο 50% των ατόμων, ανάλογα με την ηλικία των ασθενών και τη χρήση N₂O φαίνονται στον πίνακα 1.²¹

Η συγκέντρωση στην οποία οι ασθενείς αντιδρούν σε λεκτικές εντολές MAC_{awake} κυμαίνεται από 0.6-0.68% και μεταβάλλεται και αυτή με την ηλικία.

| Ηλικία | Σε O ₂ | Σε N ₂ O 60% |
|---------------|-------------------|-------------------------|
| < 28 μέρες | 3,3 | |
| 1 - 6 μήνες | 3,2 | |
| 6 - 12 μήνες | 2,8 | |
| 1 - 12 χρόνια | 2,4 - 2,6 | 2,0 |
| 18 - 35 έτη | 2,2 - 2,8 | 1,2 - 1,4 |
| 35 - 65 έτη | 1,6 - 2,2 | 0,8 - 1,2 |
| > 65 έτη | 1,3 - 1,5 | 0,7 - 0,8 |

Πίνακας 1. Μεταβολές της MAC του σεβοφλουρανίου ανάλογα με την ηλικία των ασθενών και τη χρήση N₂O.

Φαρμακοκινητική

Πρόσληψη: ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητάς του σεβοφλουρανίου στο αίμα επιτρέπει ταχεία πρόσληψη του φαρμάκου από τον οργανισμό. Τριάντα λεπτά μετά την έναρξη χορήγησής του ολοκληρώνεται κατά 85% η κυψελιδική εξισορρόπηση (εξίσωση της τελοεκπνευστικής με την εισπνεόμενη συγκέντρωσή). Ο ρυθμός εξισορρόπησης του σεβοφλουρανίου είναι βραδύτερος από του δεσφλουρανίου και του N₂O, αλλά ταχύτερος από του ισοφλουρανίου και του αλοθανίου.

Κατανομή και αποβολή: η κατανομή του σεβοφλουρανίου χαρακτηρίζεται από το μοντέλο 5 διαμερισμάτων (πνεύμονες, όργανα με πλούσια αιμάτωση, μυς, λίπος γύρω από τα όργανα με πλούσια αιμάτωση και περιφερικό λίπος), με το μυϊκό ιστό να δέχεται το μεγαλύτερο μέρος του παράγοντα. Η απομάκρυνση, όπως και η πρόσληψη του σεβοφλουρανίου από τον οργανισμό, καθορίζεται από το συντελεστή διαλυτότητάς του στο αίμα, άρα αναμένεται να είναι ταχεία. Είναι ταχύτερη από του ισοφλουρανίου²² και του αλοθανίου, αλλά όχι από του δεσφλουρανίου.²¹

Μεταβολισμός: περίπου 1 - 5% της ποσότητας του σεβοφλουρανίου που απορροφάται (ανάλογα με τη δόση), μεταβολίζεται στο ήπαρ, με τη συμμετοχή του κυτοχρώματος P450 - 2^E1, σε οργανικό (εξαφθόριο - ισοπροπανόλη), ανόργανο φθόριο και διοξείδιο του άνθρακα. Το οργανικό φθόριο, αμέσως μετά το σχηματισμό του, συνδέεται ταχύτατα με γλυκουρονικό οξύ και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Οι συγκεντρώσεις του ανόργανου φθορίου παρουσιάζουν μέτρια αύξηση, η οποία εξαρτάται από τη δόση ή τη διάρκεια χορήγησης του σεβοφλουρανίου, φθάνουν στη μέγιστη τιμή τους 2 ώρες μετά το τέλος της αναισθησίας και επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα 48 ώρες μετά. Τέλος, το σεβοφλουράνιο, υφίσταται ελάχιστη αποφθορίωση στους νεφρούς.²³

Φαρμακοδυναμική

Το σεβοφλουράνιο (όπως όλα τα πτητικά αναισθητικά) έχει δόσοεξαρτώμενη δράση στο νευρικό, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό σύστημα και τη νευρομυϊκή σύναψη.

Επιδράσεις στο νευρικό σύστημα

Προκαλεί διαστολή στα εγκεφαλικά αγγεία, με συνέπεια την αύξηση στην εγκεφαλική αιματική ροή (EAP) και την ενδοκράνιο πίεση, ενώ ελαττώνει τον ρυθμό μεταβολισμού του εγκεφάλου.^{21, 24}

Η ικανότητα αυτορύθμισης της EAP και η απάντησή της στις μεταβολές της συγκεντρώσεως του CO₂ στο αίμα διατηρούνται.

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δόσοεξαρτώμενες μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) του ανθρώπου και καταστολή των σωματοαισθητικών προκλητών δυναμικών, όπως το δεσφλουράνιο ή το ισοφλουράνιο, ενώ δεν φαίνεται να συνδέεται με επιληπτοειδή δραστηριότητα.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό

Η χορήγηση σεβοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,4 - 1,2 MAC συνοδεύεται γενικά με σταθερή καρδιακή συχνότητα,^{21,25} δε διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και τα επίπεδα κατεχολαμινών του πλάσματος, δεν ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στις ενδογενείς ή εξωγενείς κατεχολαμίνες, αλλά μειώνει τη λειτουργία των τασεοϋποδοχέων, προκαλεί αγγειοδιαστολή με απευθείας δράση στους λείους μύες των αγγείων, άρα μειώνει τις περιφερικές και πνευμονικές αντιστάσεις και την πίεση, τόσο στη συστηματική, όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία. Το σεβοφλουράνιο έχει αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο και αμελητέα επίδραση στην στεφανιαία κυκλοφορία.

Χορηγούμενο σε συγκέντρωση μέχρι 1 MAC διατηρεί την αιματική ροή στην ηπατική (ηπατική αρτηρία και φλέβα και πυλαία φλέβα) και την νεφρική κυκλοφορία. Επίσης, στην παραπάνω συγκέντρωση μειώνει την ικανότητα για ρύθμιση της θερμοκρασίας (μειώνει το όριο για αγγειοσύσπαση σε < 35,5° C στον άνθρωπο).

Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δόσοεξαρτώμενη καταστολή του αναπνευστικού συστήματος που οδηγεί σε αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας, μείωση του αναπνεόμενου και του κατά λεπτού όγκου αερισμού, αύξηση του αρτηριακού

διοξειδίου του άνθρακα και μείωση του pH του αίματος. Ακόμη καταστέλλει την καμπύλη απάντησης του αναπνευστικού κέντρου στην αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα.^{21, 26} Προκαλεί αμελητέο ερεθισμό του αναπνευστικού και δεν πυροδοτεί τα αντανακλαστικά του βήχα. Εμποδίζει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση.

Επίδραση στη νευρομυϊκή σύναψη

Το σεβοφλουράνιο δρα στη νευρομυϊκή σύναψη και προκαλεί επαρκή μιοχάλαση για αρκετές χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ παρατείνει τη δράση των μιοχαλαρωτικών φαρμάκων.

Επιτρέπει διασωλήνωση της τραχείας και εισαγωγή λαρυγγικής μάσκας χωρίς χρησιμοποίηση μιοχαλαρωτικού παράγοντα.

Σεβοφλουράνιο και κλινική πράξη

Εισαγωγή στην αναισθησία

Χρησιμοποιείται για εισαγωγή στην αναισθησία μόνο του ή σε συνδυασμό με N₂O τόσο με την μέθοδο του «αναπνεόμενου όγκου» όσο και με αυτήν της «ζωτικής χωρητικότητας». Η ταχεία εισαγωγή με σεβοφλουράνιο με την μέθοδο της «ζωτικής χωρητικότητας», αξιολογήθηκε από τους ασθενείς ως πιο ευχάριστη σε σχέση με την εισαγωγή με ισοφλουράνιο.²⁷ Η εισαγωγή στην αναισθησία και η διασωλήνωση αποδείχθηκε ταχύτερη με τη χρήση προποφόλης σε σχέση με το σεβοφλουράνιο, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν σεβοφλουράνιο εμφάνισαν φαινόμενα διέγερσης κατά την εισαγωγή.²⁸

Σύγκριση με ισοφλουράνιο

Στις περισσότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί ταχύτερη αφύπνιση (της τάξεως των 1 - 2 λεπτών) και προσανατολισμός (της τάξεως των 2 - 3 λεπτών) των ασθενών μετά από αναισθησία με σεβοφλουράνιο από ότι με ισοφλουράνιο, ενώ οι χρόνοι εξόδου των ασθενών από το νοσοκομείο παρουσιάζονται παρόμοιοι.^{21,29} Η απουσία σημαντικής διαφοράς στο χρόνο εξόδου των ασθενών, πιθανώς οφείλεται στην

χρησιμοποίηση διαφορετικών κριτηρίων καταλληλότητας για έξοδο από τους διάφορους ερευνητές. Ο ρυθμός επανόδου της ψυχοκινητικής δραστηριότητας βρέθηκε παρόμοιος μετά από τη χρήση σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου.³⁰

Σύγκριση με δεσφλουράνιο

Η αφύπνιση και η αποσωλήνωση φαίνεται να είναι ταχύτερες μετά από αναισθησία με δεσφλουράνιο, σε σχέση με το σεβοφλουράνιο, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν διαφορές στο χρόνο εξόδου από το νοσοκομείο.³¹

Σύγκριση με προποφόλη

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα διχάζονται όσον αφορά την ανάνηψη των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μιας ημέρας. Υπάρχουν μελέτες που εμφανίζουν ταχύτερη ανάνηψη μετά από χορήγηση σεβοφλουρανίου^{28,29} και άλλες που δεν βρίσκουν καμία διαφορά ανάμεσα στο σεβοφλουράνιο και την προποφόλη.^{32, 33}

Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου είναι αυξημένη στους ασθενείς που έλαβαν σεβοφλουράνιο.^{21, 34}

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση του σεβοφλουρανίου

Εισαγωγή στην αναισθησία

Γενικά το σεβοφλουράνιο είναι καλά ανεκτό από τους ασθενείς και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (κράτημα της αναπνοής, βήχας, διέγερση, λαρυγγικός σπασμός) φαίνεται να είναι μικρή και εύκολα αντιμετωπίσιμη.²¹ Υπόταση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο εμφανίζεται συχνά, αλλά είναι λιγότερο σοβαρή από αυτήν που προκαλεί η εισαγωγή με προποφόλη.³⁴

Διατήρηση της αναισθησίας

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά την αναισθησία με δεσφλουράνιο,³⁰ ισοφλουράνιο²⁵ και προποφόλη.³⁴ Διεγχειρητικά καρδιαγγειακά

προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο περιλαμβάνουν: υπόταση (11%), βραδυκαρδία (5%), υπέρταση (2%) και ταχυκαρδία (2%).³⁵

Μετεγχειρητική περίοδος

Η ναυτία (2 - 74%) και ο έμετος (2 - 50%) αποτελούν γνωστά ανεπιθύμητα μετεγχειρητικά συμβάματα κατά την ανάνηψη των ασθενών μετά από χρήση σεβοφλουρανίου.³⁶ Επίσης, πιθανή είναι η εμφάνιση διέγερσης κατά την αφύπνιση σε ασθενείς, κυρίως παιδιά, που έλαβαν αναισθησία με σεβοφλουράνιο.³⁷ Η τελευταία μπορεί να αποδοθεί στην γρήγορη αποβολή του αναισθητικού από τον οργανισμό. Έτσι, ο ασθενής αντιλαμβάνεται τον πόνο νωρίς, αν δεν του έχει χορηγηθεί επαρκής αναλγησία. Ο βήχας (11%), η υπνηλία (9%), η ανησυχία (9%), η ζάλη (4%), το ρίγος (6%) και η αυξημένη σιελόρροια (4%) μπορεί να αποτελέσουν επίσης προβλήματα κατά την ανάνηψη των ασθενών.³⁵

Νεφροτοξικότητα

Πολυουρική νεφρική ανεπάρκεια μετά από χορήγηση σεβοφλουρανίου δεν έχει παρατηρηθεί, παρά τον σχηματισμό ανόργανου φθορίου κατά το μεταβολισμό του.^{38,39} Το συστατικό Α, προϊόν αντίδρασης του γλυκουρονιωμένου οργανικού φθορίου με τις ουσίες που κατακρατούν το CO₂, φέρεται να είναι τοξικό για τους νεφρούς των επιμύων, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί για τον άνθρωπο.³⁹

Κακοήθης υπερθερμία δυνατόν να εμφανιστεί μετά από τη χορήγηση σεβοφλουρανίου.²¹

Χορήγηση και δοσολογία

Εισπνεόμενες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου από 1 - 8% έχουν χρησιμοποιηθεί για εισαγωγή στην αναισθησία, ενώ χειρουργική αναισθησία μπορεί να διατηρηθεί με 1,5 - 3% σεβοφλουράνιο χωρίς N₂O ή 0,5 - 3% σεβοφλουράνιο σε συνδυασμό με N₂O.²¹

ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

Η προποφόλη (2,6 - διΐσοπροπυλφαινόλη) αποτελεί ενδοφλέβιο υπνωτικό παράγοντα χημικά διαφορετικό από τους άλλους και άρχισε να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1989.⁴⁰ Η προποφόλη είναι ελάχιστα διαλυτή στο νερό (συντελεστής διαλυτότητας οκτανόλη/νερό: 5012/1) και κυκλοφορεί σε μορφή διαλυμάτων 1% (10mg/ml) και 2% (20mg/ml - συνίσταται μόνο για συνεχή ΕΦ έγχυση).

Φαρμακοκινητική

Το μοντέλο των τριών διαμερισμάτων έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγραφούν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της προποφόλης.⁴¹ Σύμφωνα με αυτό, η προποφόλη χαρακτηρίζεται από ταχεία κατανομή από το αίμα στους ιστούς, ταχεία μεταβολική κάθαρση από το αίμα και βραδεία επιστροφή του φαρμάκου από το περιφερικό διαμέρισμα.⁴²

Συγκεντρώσεις αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση

Μετά από χορήγηση μιας bolus δόσης προποφόλης διαπιστώνεται ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Ομοίως, μετά από την έναρξη χορήγησης προποφόλης σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με σταθερό ρυθμό παρατηρείται ταχεία αύξηση της συγκέντρωσής της στο αίμα στην αρχή, αλλά χαμηλός ρυθμός αύξησης στη συνέχεια.

Κατανομή

Η προποφόλη είναι εξαιρετικά λιπόφιλος παράγοντας, γεγονός που διευκολύνει την ταχεία διανομή της από το αίμα στον εγκέφαλο και τους περιφερικούς ιστούς (μετά από bolus δόση: $t_{1/2}$ αίματος - εγκεφάλου = 2,9 min, $t_{1/2}$ κατανομής = 1,8 - 4,1 min). Κατά την αρχική φάση κατανομής, η προποφόλη διανέμεται ευρέως στους ιστούς με πλούσια αιμάτωση, στη συνέχεια περνά στο λείο μυϊκό ιστό και τέλος φτάνει στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζεται από μεγάλο όγκο

κατανομής. Η προποφόλη περνά τον πλακούντα και ανιχνεύεται σε αμελητέες ποσότητες στο γάλα των γυναικών που θηλάζουν. Τέλος, η προποφόλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (96 - 99%).

Μεταβολισμός και αποβολή

Η προποφόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και αποβάλλεται στα ούρα συζευγμένη με γλυκουρονίδιο ή θειικό. Λόγω της μεγάλης κάθαρσής της (77 - 156 L/H), η οποία ξεπερνά τη φυσιολογική ηπατική ροή αίματος, θεωρείται πιθανός ο εξωηπατικός μεταβολισμός της. Μικρό ποσοστό αποβάλλεται με τα ούρα χωρίς να έχει μεταβολιστεί, ενώ η αποβολή της μέσω των πνευμόνων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης, ο $t_{1/2}$ κατανομής είναι ταχύς (1,8 - 9,5 min) και ακολουθεί μία φάση ταχείας μεταβολικής κάθαρσης (21 - 56 min). Ο τελικός χρόνος απέκκρισης είναι μεγάλος ($t_{1/2} = 1,5 - 28,6$ h) και οφείλεται στην βραδεία επιστροφή του φαρμάκου από το λίπος κυρίως. Στην κλινική πράξη, ωστόσο, σημασία έχει ο χρόνος ημιζωής έγχυσης, ο οποίος είναι κατά πολύ μικρότερος (25 min για έγχυση < 3 h και 50 min για έγχυση > 3 h).

Παράγοντες που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους

Ο όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση του φαρμάκου από τον οργανισμό είναι μικρότερα στους ηλικιωμένους και μεγαλύτερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Επίσης, η μέση κάθαρση και ο όγκος σταθερής κατάστασης είναι μεγαλύτερα στους παχύσαρκους, ενώ η ηπατική ή νεφρική νόσος δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της προποφόλης.

Φαρμακοδυναμική.

Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης της προποφόλης, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι διευκολύνει την μεταβίβαση του γ - αμινοβουτυρικού οξέος στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί να δρα ως ανταγωνιστής ντοπαμίνης και γλυκίνης ή να αλληλεπιδρά με τους διαύλους νατρίου του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{40,41}

Αναισθητικές ιδιότητες

Η προποφόλη εξασφαλίζει αποτελεσματική και ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία. Ο μέσος χρόνος για εισαγωγή υπολογίζεται σε 30,8 sec αν χορηγηθούν 2,5 mg/kg σε 20 sec. Αν η ίδια δόση χορηγηθεί με βραδύτερο ρυθμό αυξάνει ο χρόνος εισαγωγής, αλλά μειώνονται οι αιμοδυναμικές μεταβολές. Επίσης, πιθανώς να απαιτείται μικρότερη δόση για το ίδιο αποτέλεσμα.⁴³ Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της προποφόλης που απαιτούνται για την επίτευξη διαφόρων στόχων στην κλινική αναισθησία φαίνονται στον πίνακα 2.⁴⁴

| Στόχος | Cp50 (mg/L) |
|--|-------------|
| Απώλεια του αντανεκλαστικού του βλεφάρου | 2,1 |
| Απώλεια συνείδησης (δηλ. απώλεια απάντησης σε λεκτικό ή απτικό ερέθισμα) | 2,7 - 3,4 |
| Όχι κίνηση στην τομή του δέρματος | 15,2 |

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις πλάσματος προποφόλης για την επίτευξη διαφόρων στόχων στην κλινική αναισθησία. (Cp50= η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα που απαιτείται για να επιτευχθεί ο στόχος στο 50% των ασθενών)

Αιμοδυναμικές μεταβολές

Η εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης των ασθενών. Πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για το παραπάνω είναι: περιφερική αγγειοδιαστολή, μείωση του καρδιακού προφορτίου, της συμπαθητικής δραστηριότητας και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.^{40,41} Παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης διατηρείται χαμηλός καρδιακός ρυθμός. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην καταστολή του αντανεκλαστικού των τασεοϋποδοχέων. Επίσης, η προποφόλη συνδέεται με την εμφάνιση βραδυκαρδίας (< 50 σφύξεις/λεπτό) στα πρώτα 10 λεπτά μετά την εισαγωγή σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2%), καθώς φαίνεται να μειώνει τον τόνο του συμπαθητικού σε μεγαλύτερο βαθμό από τον τόνο του παρασυμπαθητικού.

Η προποφόλη είναι αποτελεσματική στην καταστολή της υπερτασικής απάντησης στην λαρυγγοσκόπηση και διασωλήνωση,⁴⁵ στην εισαγωγή λαρυγγικής

μάσκας και στη βρογχοσκόπηση, ιδίως όταν συνδυάζεται με παράλληλη χορήγηση οπιοειδών.

Μεταβολές στο αναπνευστικό σύστημα

Η προποφόλη σε αναισθητικές δόσεις προκαλεί μείωση του αναπνεόμενου όγκου και άπνοια στο 83% των ασθενών.^{40,41} Επίσης, σε δόση 2,5 mg / kg καταστέλλει τα φαρυγγικά αντανακλαστικά και εξασφαλίζει χάλαση της γνάθου ικανοποιητική για διασωλήνωση. Τέλος, φαίνεται να προκαλεί βρογχοδιαστολή χορηγούμενη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα.

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Η προποφόλη προκαλεί αγγειοσύσπαση και μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά 26 - 51%, συνοδευόμενη από μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας και των απαιτήσεων σε οξυγόνο κατά 18 - 36%. Τα παραπάνω συνεπάγονται τη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης. Η αυτορύθμιση στην εγκεφαλική κυκλοφορία διατηρείται, παρά τη μείωση της πίεσης αιμάτωσης του εγκεφάλου, που προκαλείται από την πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Όσον αφορά την επίδραση στο ΗΕΓ, αναισθητικές δόσεις της προποφόλης αυξάνουν την δραστηριότητα των αργών κυμάτων στην περιοχή συχνοτήτων που αντιστοιχεί στα κύματα δ.

Αξιοσημείωτο είναι ότι τόσο σε κλινικές μελέτες, όσο και σε μελέτες σε πειραματόζωα, η προποφόλη φαίνεται να εμφανίζει ανιεπιληπτική αλλά και νευροδιεγερτική δράση. Η πρώτη καταδεικνύεται από την αποτελεσματικότητά της σε επιληψία ανθεκτική σε άλλους ανιεπιληπτικούς παράγοντες, καθώς και από τη μείωση της διάρκειας των επιληπτικών σπασμών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Ωστόσο, η χορήγηση προποφόλης συνδέεται και με φαινόμενα διέγερσης του νευρικού συστήματος όπως σπασμούς, μυοκλονίες και οπισθότονο. Ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται για τα παραπάνω φαινόμενα δεν έχει αποδειχθεί ακόμη.

Άλλες δράσεις

Η προποφόλη φαίνεται να μειώνει την ηπατική αιματική ροή διεγχειρητικά, χωρίς όμως να επηρεάζει τις τιμές των ηπατικών ενζύμων μετεγχειρητικά. Η ενδοφθάλμια πίεση μειώνεται κατά 31 - 60% μετά από εισαγωγή με προποφόλη και το αποτέλεσμα διατηρείται κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης.

Η εμφάνιση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου μετά από αναισθησία με προποφόλη είναι μειωμένη.⁴⁶ Η προποφόλη φαίνεται επίσης να έχει αντιεμετική δράση χορηγούμενη bolus ΕΦ δόση 10 mg.⁴⁰

Μερικές εργασίες δείχνουν ότι υποαναισθητικές δόσεις προποφόλης (10 - 20 mg) μειώνουν τον κνησμό που εμφανίζεται μετά από ραχιαία χορήγηση αναλγητικής δόσης μορφίνης ή σε χολοστατική νόσο του ήπατος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση της προποφόλης

Πόνος κατά την ΕΦ χορήγηση

Αποτελεί την πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χορήγηση της προποφόλης (εμφανίζεται στο 25 - 75% των ασθενών). Ο πόνος αυτός μπορεί να μειωθεί κυρίως με συγχορήγηση ξυλοκαΐνης 1 - 2%.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί σε 0,2% των ασθενών.

Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Η προφόλη είναι ικανή να ευνοήσει την ανάπτυξη βακτηριδίων. Έτσι, απαιτείται σχολαστική αντισηψία κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση της προποφόλης.

Δοσολογία

Στους περισσότερους ενήλικες επιτυγχάνεται εισαγωγή στην αναισθησία με χορήγηση 2 - 2,5 mg/kg προποφόλης (περίπου 40 mg/ 10sec). Στα παιδιά

απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις. Η συντήρηση της αναισθησίας γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (4 - 12 mg/kg/h).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΝΗΜΗ

Όλη μας η ζωή είναι αναμνήσεις εκτός από το μικρό κομμάτι του παρόντος. Η μνήμη είναι το απαραίτητο συστατικό της πνευματικής και φυσικής μας ύπαρξης. Όλες οι άλλες γνωστικές λειτουργίες θα ήταν άχρηστες και αδύνατες χωρίς την ικανότητα καταγραφής και ανάκλησης προηγούμενων εμπειριών. Ακόμα περισσότερο η μνήμη ασυνείδητα επηρεάζει τη συμπεριφορά μας και αποτελεί το συνδετικό κρίκο με τον εαυτό μας και τους άλλους. Είναι επόμενο, λοιπόν, η έρευνα της μνήμης να αποτελεί ένα από τα πιο ενεργά και συναρπαστικά επιστημονικά πεδία της ψυχολογίας, της νευρολογίας, της μοριακής βιολογίας, της φαρμακολογίας, της ψυχιατρικής και σχετικά πιο πρόσφατα της αναισθησιολογίας.

Συστήματα μνήμης

Τα δομικά στοιχεία ή συστήματα της μνήμης περιγράφονται ως "γνωστικές αποθήκες". Η σύγχρονη διάκριση της μνήμης δέχεται τη νευροψυχολογική οργάνωση αυτής σε 3 τέτοιες "αποθήκες", την *αισθητηριακή*, τη *βραχείας διάρκειας* και τη *μακράς διάρκειας*.⁴⁷

Η *αισθητηριακή μνήμη* αντιπροσωπεύει τις πληροφορίες που για πρώτη φορά εισβάλλουν στο γνωστικό σύστημα του ατόμου από τις αισθήσεις και διατηρείται για βραχείες χρονικές περιόδους (διάρκειας μικρότερης των 100 χιλιοστών του δευτερολέπτου) που αντιστοιχούν στο χρόνο για την αναγνώριση μιας πληροφορίας. Πρόκειται για νευρωνικό σύστημα αισθητηριακής αποταμίευσης (κατά κύριο λόγο στα προβλητικά αισθητηριακά πεδία), με μεγάλη χωρητικότητα που συμβάλλει στην απομνημόνευση των προσλαμβανομένων ερεθισμάτων και στην αποκωδικοποίησή τους με βάση τη σπουδαιότητά τους.⁴⁷

Η *μνήμη βραχείας διάρκειας* συνιστά νευρωνικό σύστημα επεξεργασίας πληροφοριών σε διαρκή αλληλεξάρτηση με τη μνήμη μακράς διάρκειας. Η χωρητικότητά της είχε υπολογιστεί αρχικά σε 7 ± 2 στοιχεία, αλλά νεότερα δεδομένα φανερώνουν ότι είναι μεγαλύτερη, ιδίως όταν τα επεξεργαζόμενα ερεθίσματα διαμορφώνουν σύμπλοκα με σημασιολογική σπουδαιότητα και η διάρκειά της μερικά δευτερόλεπτα ως 1 λεπτό.⁴⁸ Η *μνήμη βραχείας διάρκειας* προσλαμβάνει

πληροφορίες από τις αισθητηριακές καταγραφές του ατόμου και αποτελεί στην ουσία μια προσωρινή αποθήκη πληροφοριών που στη συνέχεια, αφού υποστούν συνειδητή γνωστική προεργασία αναφορικά με την κωδικοποίηση (priming), ανάλογα με την ποσότητα, την πολυπλοκότητα και τη σημασία τους, άλλες θα χαθούν και άλλες θα προωθηθούν στη μνήμη μακράς διάρκειας. Το 1974 οι Baddeley και Hitch πρότειναν τον όρο *λειτουργούσα μνήμη* (*working memory*) αντί της μνήμης βραχείας διάρκειας και όρισαν 3 συστατικά αυτής ικανά το καθένα να αποθηκεύσει, αλλά και να επεξεργαστεί πληροφορίες: (α) το *φωνολογικό κύκλωμα* (*phonologic loop*) για τις λεκτικές πληροφορίες, (β) το *χωρο-οπτικό σχεδιάγραμμα* (*visuospatial sketch pad*) για πρόσωπα και χωροταξία και (γ) τον *κεντρικό αντιπρόσωπο* (*central executive*) που ελέγχει τα προηγούμενα.⁴⁸ Πιο πρόσφατα ο Baddeley πρόσθεσε και ένα τέταρτο συστατικό τον *επεισοδικό ρυθμιστή* (*episodic buffer*) που λειτουργεί ως προσωρινή αποθήκη πληροφοριών από το φωνολογικό κύκλωμα και το χωρο-οπτικό σχεδιάγραμμα, συνδέεται με τη μνήμη μακράς διάρκειας και ελέγχεται από τον κεντρικό αντιπρόσωπο ενσυνείδητα.⁴⁹ Σχετικά με τη νευροανατομία της μνήμης βραχείας διάρκειας φαίνεται ότι ο ιππόκαμπος προσλαμβάνει πληροφορίες από τα συνειρμικά πεδία του νεοφλοιού και ταυτόχρονα τις επενδύει συναισθηματικά μέσω πληροφόρησης από άλλα τμήματα του μεταχιακού συστήματος (πρόσθιος θάλαμος, μαστία, έλικα του προσαγωγίου, παραϊπποκάμπος έλικα). Διαμορφώνεται έτσι η μνήμη βραχείας διάρκειας.⁴⁷

Η *μνήμη μακράς διάρκειας* αποτελεί το υπόλοιπο τμήμα του γνωστικού συστήματος της μνήμης και θεωρείται μια μόνιμη αποθήκη στην οποία πληροφορίες σχετικές με γενικές γνώσεις και προσωπικές εμπειρίες μπορούν να διατηρηθούν για πάντα ή να υποστούν ασυνείδητη αποσύνθεση.⁴⁷ Η *μνήμη μακράς διάρκειας* περιλαμβάνει τρία υποσυστήματα, την *επεισοδική μνήμη*, τη *σημαντική μνήμη* και τη *διαδικαστική μνήμη*. Η *επεισοδική μνήμη* αναφέρεται σε συγκεκριμένα γεγονότα και εμπειρίες, στο χωρο-χρονικό πλαίσιο αυτών (π.χ. το πάρτυ των 10^{ωv} γενεθλίων ενός ατόμου ή τί έφαγε το πρωί) και μπορεί να συνοδεύεται από ένα τύπο συνείδησης επενδεδυμένο με συναισθήματα και σκέψεις που καλείται αυτονοητική συνείδηση και αντιστοιχεί στην *αυτοβιογραφική μνήμη*. Η *σημαντική μνήμη* αναφέρεται σε γενικές γνώσεις και πληροφορίες σχετικές με γεγονότα (π.χ ποιός είναι ο Einstein ή ποιά είναι η πρωτεύουσα της Γαλλίας, ποιό κρέας προτιμά κάποιος). Η *διαδικαστική μνήμη* ή *αντανακλαστική μνήμη* ή *μνήμη συνηθειών* αναφέρεται στην μνήμη που είναι υπεύθυνη για την εκτέλεση αλληλουχίας πράξεων για τη διεκπεραίωση μιας

δραστηριότητας (π.χ. η οδήγηση ποδηλάτου). Ο Schacter εισήγαγε τη περαιτέρω διχοτόμηση της μνήμης μακράς διάρκειας σε άμεση και έμμεση.⁵⁰

Η *άμεση ή συνειδητή ή ρητή ή δηλωτική μνήμη (explicit memory)* αναφέρεται στη σκόπιμη και συνειδητή ανάκληση προηγούμενων εμπειριών τις οποίες το άτομο είναι σε θέση να εκφράσει και αξιολογείται με δοκιμασίες ανάκλησης ή αναγνώρισης κατά τις οποίες γίνεται αναφορά στην αρχική εμπειρία της οποίας την ανάκληση επιδιώκουμε (δοκιμασίες ρητές ή άμεσες). Η *επεισοδική* και η *σημαντική μνήμη* ανήκουν στην *άμεση μνήμη*.

Η *έμμεση ή ασυνείδητη ή άρρητη ή μη δηλωτική μνήμη (implicit memory)* αντιστοιχεί στη διαδικαστική μνήμη, αναφέρεται στη μεταβολή στην απόδοση σε δοκιμασίες ή στη συμπεριφορά λόγω προηγούμενων εμπειριών και αξιολογείται με δοκιμασίες που δεν απαιτούν συνειδητή ή σκόπιμη ανάκληση αυτών (έμμεσες δοκιμασίες). Η οδήγηση ποδηλάτου είναι αντιπροσωπευτικό παράδειγμα τέτοιας εμπειρίας. Η δεξιότητα αυτή δε χάνεται ακόμα και με τη πάροδο ετών χωρίς εξάσκηση. Το άτομο μπορεί να έχει κάποιες αναμνήσεις σχετικά με την αρχική εμπειρία, αλλά η διατήρηση της δεξιότητας είναι ανεξάρτητη από οποιαδήποτε συνειδητή ανάκληση της εμπειρίας ή από την ικανότητα του ατόμου να περιγράψει τη δεξιότητα.

Ένα άλλο μνημονικό σύστημα που θεωρείται υποκατηγορία της έμμεσης μνήμης είναι η *προεργασία (priming)*. Η *προεργασία* αφορά μια μεταβολή στην ικανότητα αναγνώρισης ή αναπαραγωγής μιας πληροφορίας ως αποτέλεσμα προηγούμενης έκθεσης σ'αυτήν. Αν π.χ. κάποιος ακούσει μια λίστα με λέξεις στην οποία περιλαμβάνεται η λέξη πατάτα και μετά από ένα διάστημα του ζητηθεί να συμπληρώσει το θέμα πατ- με την πρώτη λέξη που του έρχεται στη σκέψη η απάντηση πατάτα θα πρέπει να διευκολυνθεί από την προεργασία. Σ'αυτή την περίπτωση μάλιστα πρόκειται για *προεργασία επανάληψης (repetition or perceptual priming)*, σε αντιδιαστολή με την *προεργασία συσχέτισης (associative priming* – η προηγούμενη παρουσίαση της λέξης ψωμί διευκολύνει την απάντηση βούτυρο) και την *προεργασία σύλληψης (conceptual priming* – η προηγούμενη παρουσίαση της λέξης μέταλλο διευκολύνει την απάντηση χρώμιο).

Οι εγκεφαλικές δομές που σχετίζονται με το σύστημα της *μνήμης μακράς διάρκειας* είναι ο ιππόκαμπος, ο μέσος κροταφικός λοβός και ο διεγκέφαλος για την *άμεση μνήμη (επεισοδική και σημαντική)*, τα βασικά γάγγλια, ο κινητικός φλοιός και η

παρεγκεφαλίδα (κυρίως για τη χρονική οργάνωση του σχετικού μνημονικού υλικού) για τη *διαδικαστική έμμεση μνήμη* και ο νεοφλοιός για την προεργασία.⁵¹

Εκτός από τα παραπάνω μνημονικά συστήματα έχουν περιγραφεί και κάποιες μνημονικές διαδικασίες: (1) η *κωδικοποίηση* (encoding), (2) η *σταθεροποίηση* (consolidation) και (3) η *ανάκληση* (retrieval). Η *κωδικοποίηση* αντιπροσωπεύει το πρώτο στάδιο των μνημονικών διαδικασιών όταν το άτομο πρωτοέρχεται σε επαφή με την πληροφορία. Αισθητηριακά ερεθίσματα παίρνουν μορφή τέτοια ώστε να τοποθετηθούν στη μνήμη και το υλικό τους αποκτάται ή μαθαίνεται. Η *σταθεροποίηση* είναι ένα ενδιάμεσο στάδιο κατά το οποίο ο πυρήνας της ανθεκτικής, μόνιμης πληροφορίας σχηματίζεται με σταδιακή αναδιοργάνωση. Η *ανάκληση* είναι η διαδικασία της ανάσυρσης της πληροφορίας από την αποθήκη της και η μετατροπή της σε ανάμνηση και αποτελεί το τελευταίο στάδιο της μνήμης.

Δοκιμασίες μνήμης

Οι περισσότερες δοκιμασίες μνήμης έχουν τρεις φάσεις:

1. *Φάση της εκμάθησης ή της κωδικοποίησης (study or encoding or learning phase)*, κατά το οποίο οι εξεταζόμενοι εκτίθενται στο υλικό π.χ. λίστα λέξεων.
2. Μια ενδιάμεση *φάση διατήρησης της πληροφορίας (retention interval)* που ποικίλει σε διάρκεια και μπορεί να περιλαμβάνει την απόδοση σε άσχετη δοκιμασία.
3. *Φάση της εξέτασης (test phase)* κατά την οποία ο εξεταζόμενος εξετάζεται στο υλικό στο οποίο έχει εκτεθεί στην πρώτη φάση.

Οι δοκιμασίες που αξιολογούν την άμεση μνήμη ονομάζονται *άμεσες* και διαφέρουν από αυτές που αξιολογούν την έμμεση μνήμη και καλούνται *έμμεσες*, τόσο σε ό,τι αφορά τις οδηγίες που δίδονται στον εξεταζόμενο, όσο και στην ίδια τη φύση της δοκιμασίας. Για τις δοκιμασίες αξιολόγησης της άμεσης μνήμης ζητάμε από τον εξεταζόμενο να μελετήσει/ακούσει προσεκτικά το υλικό της φάσης παρουσίασης, ενώ κατά το στάδιο της εξέτασης γίνεται αναφορά στο υλικό αυτό του οποίου την ανάκληση/αναγνώριση επιδιώκουμε και το οποίο ο εξεταζόμενος κάνει συνειδητή προσπάθεια να ανακαλέσει. Αντίθετα για τις δοκιμασίες αξιολόγησης της έμμεσης μνήμης ο ασθενής αγνοεί ότι συμμετέχει σε δοκιμασία μνήμης τόσο κατά τη φάση της παρουσίασης, όσο και κατά τη φάση της εξέτασης κατά την οποία καμιά αναφορά δε γίνεται στη φάση παρουσίασης. Παρά όλα αυτά, υπάρχει πάντα το ενδεχόμενο η

απόδοσης σε μια έμμεση δοκιμασία να οφείλεται στη συμβολή τόσο της έμμεσης, όσο και της άμεσης μνήμης (φαινόμενο "δηλητηρίασης" έμμεσης δοκιμασίας μνήμης από τη άμεση μνήμη.)

Στη συνέχεια παραθέτουμε συνοπτικά τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες αξιολόγησης των διαφόρων συστημάτων μνήμης.

1. *Δοκιμασία ακολουθίας στοιχείων (Digit span)* για την αξιολόγηση του φωνολογικού κυκλώματος της μνήμης βραχείας διάρκειας: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται μια ακολουθία στοιχείων και ερωτώνται άμεσα να ανακαλέσουν την ακολουθία αυτή. Εφόσον επιτύχουν εξετάζονται σε νέα ακολουθία αυξανόμενου αριθμού στοιχείων.

2. *Δοκιμασία ακολουθίας χωροταξίας (Spatial location span)* για την αξιολόγηση του χωρο-οπτικού σχεδιαγράμματος της μνήμης βραχείας διάρκειας: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται ένας πίνακας με τετραγωνάκια κάποια από τα οποία είναι μαυρισμένα. Οι εξεταζόμενοι ερωτώνται άμεσα να υποδείξουν τη θέση των μαυρισμένων τετραγώνων ο αριθμός των οποίων αυξάνει μετά από κάθε επιτυχημένη προσπάθεια.

3. *Δοκιμασία ελεύθερης ανάκλησης (Free recall)* για την αξιολόγηση της επεισοδικής μνήμης μακράς διάρκειας: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται μια λίστα λέξεων (π.χ. 16-24 λέξεις, με ρυθμό 1 λέξη/δευτερόλεπτο). Αμέσως μετά το τέλος της τελευταίας λέξης, οι εξεταζόμενοι ερωτώνται να ανακαλέσουν όσες περισσότερες λέξεις μπορούν σε 2 λεπτά. Μια παραλλαγή προκειμένου να διαχωριστεί η συμβολή της μνήμης βραχείας διάρκειας στην απόδοση στη δοκιμασία, είναι να υποβληθεί ο εξεταζόμενος σε μια δοκιμασία αντιπερισπασμού κατά την οποία ερωτάται να μετρήσει ανάποδα ξεκινώντας από έναν τυχαίο τριψήφιο αριθμό και αφαιρώντας κάθε φορά 3, πριν να εξεταστεί στη λίστα των λέξεων που άκουσε. Μια άλλη παραλλαγή είναι να υποβάλλουμε τον εξεταζόμενο στη φάση της εξέτασης καθυστερημένα (20 λεπτά ή παραπάνω) μετά τη φάση παρουσίασης και σε αυτό το διάστημα να απασχολήσουμε τον εξεταζόμενο με άλλες δοκιμασίες.

4. *Δοκιμασία αναγνώρισης (Recognition)* για την αξιολόγηση της επεισοδικής μνήμης μακράς διάρκειας: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται μια λίστα λέξεων παρόμοια με την προηγούμενη. Με καθυστέρηση παρουσιάζουμε στον εξεταζόμενο τις λέξεις τις οποίες άκουσε προηγουμένως ανάμικτες με νέες λέξεις. Οι εξεταζόμενοι ερωτώνται να αναγνωρίσουν ποιες λέξεις είναι παλιές και ποιες καινούριες.

5. *Δοκιμασία δημιουργίας κατηγορίας (category generation)*: οι εξεταζόμενοι ερωτώνται να ονομάσουν σε 1 λεπτό όσα περισσότερα ζώα ή όσες περισσότερες λέξεις που να ξεκινούν από το γράμμα π.χ Τ μπορούν.

6. *Δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος λέξεως (word stem completion)* για την αξιολόγηση της προεργασίας επανάληψης της έμμεσης μνήμης: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται μια λίστα λέξεων. Μετά από ένα διάστημα διατήρησης, κατά το στάδιο της εξέτασης, δίδεται στους εξεταζόμενους μια λίστα θεμάτων με τρία γράμματα που άλλες αντιστοιχούν σε λέξεις από τη φάση παρουσίασης και άλλες όχι. Οι εξεταζόμενοι ερωτώνται να συμπληρώσουν τα θέματα που τους δίδονται με την πρώτη λέξη που τους έρχεται στη σκέψη και ξεκινά από το αντίστοιχο θέμα.

7. *Δοκιμασία συσχετίσεων με περιορισμούς* για την αξιολόγηση της προεργασίας σύλληψης της έμμεσης μνήμης: στους εξεταζόμενους παρουσιάζεται μια λίστα από παραδείγματα μιας συγκεκριμένης κατηγορίας πραγμάτων. Μετά από ένα διάστημα διατήρησης, κατά το στάδιο της εξέτασης, δίδεται στους εξεταζόμενους μια λίστα από κατηγορίες πραγμάτων και ερωτώνται να ονομάσουν τα 8 πρώτα παραδείγματα που τους έρχονται στη σκέψη, για κάθε κατηγορία.

ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ιστορική αναδρομή

Η ιδέα ότι διάφορα φάρμακα επηρεάζουν τη μνήμη είναι τόσο παλιά όσο και η προσπάθεια συστηματικής μελέτης της ανθρώπινης μνήμης. Πρώτος ο Sir Hamphrey Davy περιέγραψε την επίδραση του N_2O στη μνήμη το 1799 (cited από τους Cherkin και Harroun, 1971).⁵² Στη συνέχεια το 1848 ο John Snow κατέγραψε την αμνησία που προκαλεί η εισπνοή διεθουλ-αιθέρα.⁵³ Το 1925 ο Davidson κατέγραψε την πρώτη ελεγχόμενη πειραματική μελέτη σχετικά με την επίδραση ενός φαρμάκου στη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία χρησιμοποιώντας N_2O και ακετυλένιο.^{54,55} Και οι δύο ουσίες έβλαψαν τη μνήμη και η βλάβη σχετιζόταν τόσο με τη δυσκολία της δοκιμασίας μνήμης, όσο και με τη συγκέντρωση του χορηγούμενου φαρμάκου. Ο McKinney το 1932 και ο Marshall το 1937 υποστήριξαν τη χρήση του N_2O για τη μελέτη της ψυχολογίας της μνήμης.^{56, 57}

Τη δεκαετία του 1950 οι Steinberg et al. επέκτειναν αυτά τα πρώιμα ευρήματα με μια σειρά μελετών για να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι το N₂O προκαλεί προσωρινή αμνησία, προκαλώντας βλάβη στην ικανότητα αποθήκευσης νέων πληροφοριών και επομένως δεν επιδρά στις πληροφορίες που αποκτώνται πριν τη χορήγηση του φαρμάκου.^{58,59} Σύμφωνα με τις ίδιες μελέτες ο τρόπος χορήγησης και η δόση του φαρμάκου αναγνωρίστηκαν ως σπουδαίοι παράγοντες.

Τη δεκαετία του 1960 κλινικές μελέτες των αναισθησιολόγων Dundee et al. και Hardy and Wakely πάνω στις αμνησιακές ιδιότητες διάφορων φαρμάκων που χορηγούνταν για προνάρκωση, αναγνώρισαν αυτές τις ιδιότητες των βενζοδιαζεπινών και της σκοπολαμίνης.^{60,61}

Στη δεκαετία του 1970 υπήρξε μια έκρηξη των ψυχολογικά και θεωρητικά προσανατολισμένων μελετών των φαρμάκων. Ο Ghoneim με μια μεγάλη σειρά μελετών, ερεύνησαν την επίδραση των βενζοδιαζεπινών, της σκοπολαμίνης, των οπιοειδών, της προπρανολόλης, υποαναισθητικών συγκεντρώσεων N₂O, της κεταμίνης, της χειρουργικής αναισθησίας, της μαριχουάνας, της πολυφαρμακίας, της καφεΐνης και άλλων φαρμάκων στη μνήμη.⁶²⁻⁶⁸ Η διατήρησης της μαθησιακής ικανότητας όπως και μαρτυρίες καταγραφής διεγχειρητικών συμβάντων από τους ίδιους τους ασθενείς κατατρέχουν την ιστορία της αναισθησιολογίας. Οι πρώιμες παρατηρήσεις των Cheek (1959),⁶⁹ Wolfe and Millet (1960)⁷⁰ και του Levinson (1965)⁷¹ σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία, προηγήθηκαν των κλασικών μελετών της έμμεσης μνήμης των Warrington and Weiskrantz (1968)⁷² και του Milner (1968)⁷³ σε αμνησικούς ασθενείς.

Φαρμακολογικοί παράγοντες

Σχέση δόσης – αποτελέσματος

Δεν ισχύει πάντα ότι μεγαλύτερη δόση φαρμάκου προκαλεί μεγαλύτερη επίδραση στη μνήμη. Για παράδειγμα μέσες δόσεις φυσιοστιγμίνης έχουν θετική επίδραση στην απόδοση της μνήμης, ενώ μεγάλες και μικρές δόσεις την επηρεάζουν αρνητικά.^{74,75} Άλλα φάρμακα που ενισχύουν τη μνήμη, όπως η επινεφρίνη και άλλες ενδογενείς ορμόνες του stress έχουν κι αυτά παρόμοιες καμπύλες δόσης – αποτελέσματος σχήματος ανεστραμμένου U.⁷⁶⁻⁷⁹ Πιθανές εξηγήσεις για αυτό το

σχήμα είναι το φαινόμενο υπερδιέγερσης που προκαλούν οι μεγάλες δόσεις φαρμάκου διευκολύνοντας την εξαρτώμενη από την κατάσταση εκμάθηση ή την εκμάθηση παρεμβαλλόμενου υλικού.⁸⁰

Άλλα φάρμακα μπορεί να έχουν διφασική επίδραση στη συμπεριφορά με μικρές δόσεις να τη βελτιώνουν και μεγάλες να την επιδεινώνουν.⁸¹

Τα φάρμακα έχουν χρόνο- και δόσο-εξαρτώμενη επίδραση στη μνήμη. Οι βλάβες που προκαλούν είναι αθροιστικές (π.χ μια βενζοδιαζεπίνη μαζί αλκοόλ ή ένα πτητικό αναισθητικό).^{82,83}

Οι ηλικιωμένοι είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις των φαρμάκων στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης και της μνήμης. Οι αιτίες ενδεχομένως εξηγούνται από τη φαρμακοκινητική, τη φάρμακοδυναμική ή το χαμηλότερο επίπεδο δραστηριότητας τους.

Επίδραση επαναλαμβανόμενης χορήγησης

Ανοχή: ορίζεται ως μικρότερης διάρκειας και έντασης επίδραση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Βραχείας διάρκειας ανοχή σε ψυχοδραστικά φάρμακα μπορεί να αναπτυχθεί και μόνο σε μία δόση. Η βλάβη στη συμπεριφορά μπορεί να αναστραφεί ενώ η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι ακόμα υψηλή. Αυτό έχει αποδειχτεί για διάφορα φάρμακα, όπως για τα βαρβιτουρικά, τις βενζοδιαζεπίνες, τη καφεΐνη και την κοκαΐνη.⁸⁴⁻⁸⁶ Η ταχεία κατανομή ενός φαρμάκου εντός και εκτός του εγκεφάλου μπορεί να έχει την ίδια επίδραση με την ανοχή. Όμως και το αντίθετο φαινόμενο από την ανοχή έχει καταγραφεί. Για παράδειγμα επανειλημμένες δόσεις κοκαΐνης μπορεί να προκαλέσουν ευαισθητοποίηση ή υπερβολικές αντιδράσεις.⁸⁷

Φάρμακα που προκαλούν αμνησία

Πολλά φάρμακα με μεγάλες διαφορές στη χημική τους δομή επιδρούν στη μνήμη. Τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες και τα πτητικά αναισθητικά δρουν στους τύπου A υποδοχείς GABA ενισχύοντας τα ρεύματα χλωρίου. Το Xenon, το N₂O και η κεταμίνη φαίνεται να ασκούν τη δράση τους μέσω των υποδοχέων NMDA. Τα

αντιχολινεργικά δρουν στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Οι β-αποκλειστές δρουν στους β αδρενεργικούς υποδοχείς. Η μαριχουάνα δρα στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Φάρμακα όπως η αιθανόλη δρουν στους υποδοχείς σεροτονίνης, ακετυλοχολίνης, GABA, γλουταμικού (glutamate), γλυκίνης και ντοπαμίνης.

Ακόμα δε γνωρίζουμε ποιοί υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για την αμνησία, την υποκειμενική εμπειρία (αγχόλυση, καταστολή, ύπνωση) ή άλλες επιδράσεις στη συμπεριφορά. Αυτό που γνωρίζουμε είναι ότι παρά τις διαφορές στη μοριακή δομή τους, στους υποδοχείς που δρουν, στους νευροδιαβιβαστές που ενεργοποιούν και στις περιοχές σύνδεσής τους στον εγκέφαλο, όλα τα φάρμακα που προκαλούν αμνησία παράγουν το ίδιο προφίλ βλάβης στη μνήμη. Αυτή η παρατήρηση ενισχύει τη σύγχρονη άποψη ότι η μνήμη είναι διάχυτη ιδιότητα των νεοφλοιωδών συστημάτων παρά συγκεκριμένων περιοχών και ότι μια εγκεφαλική περιοχή μπορεί να ανήκει σε περισσότερα από ένα νευρωνικά δίκτυα που είναι υπεύθυνα για διαφορετικές ιδιότητες της μνήμης.^{88,89}

Τα χαρακτηριστικά του κοινού προφίλ της βλάβης που προκαλούν τα φάρμακα που προκαλούν αμνησία στη μνήμη συνοψίζονται στα εξής:⁹⁰

1. Παρά τις διαφορές στη μοριακή τους δομή και στις βιοχημικές τους οδούς μοιράζονται ένα κοινό προφίλ επίδρασης στη μνήμη.
2. Εμποδίζουν την απόκτηση νέων πληροφοριών προκαλώντας προδρομική αμνησία.
3. Η διαδικασία ανάκλησης βλάπτεται μόνο από τα αναισθητικά φάρμακα.
4. Η μνήμη βραχείας διάρκειας βλάπτεται μόνο από τα αναισθητικά φάρμακα.
5. Βλάπτουν την επεισοδική, αλλά όχι τη σημαντική μνήμη.
6. Η εκμάθηση διαδικασιών και δεξιοτήτων συνήθως παραμένει ανέπαφη.
7. Η άμεση μνήμη βλάπτεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από την έμμεση.
8. Ο βαθμός της προκαλούμενης αμνησίας σχετίζεται με τη δόση, την αθροιστική επίδραση άλλων φαρμάκων και την ηλικία.
9. Η ανοχή και η διασταυρούμενη ανοχή σε ότι αφορά τη βλάβη της μνήμης είναι μέτριου βαθμού.
10. Η αμνησία είναι ανεξάρτητη από την καταστολή.
11. Αμφισβητείται κατά πόσο οι επιδράσεις των φαρμάκων αυτών είναι εξαρτώμενες από την κατάσταση (state-dependent). [Ο όρος state-dependent ή διαχωριστική ("dissociated") μάθηση αναφέρεται σε ένα φαινόμενο που παρατηρείται στους ανθρώπους και στα ζώα σύμφωνα με το οποίο μια συμπεριφορά που μαθαίνεται σε

μια δεδομένη φαρμακολογικά προκλητή κατάσταση μεταδίδεται πιο εύκολα όταν ξαναδημιουργούνται παρόμοιες συνθήκες από το ίδιο φάρμακο παρά αν χορηγηθεί άλλο ή καθόλου φάρμακο.]

Επίδραση των φαρμάκων που προκαλούν αμνησία στη μνήμη βραχείας διάρκειας

Τα φάρμακα που προκαλούν αμνησία με εξαίρεση τα φάρμακα της γενικής αναισθησίας δε βλάπτουν τη μνήμη βραχείας διάρκειας^{65,91} αλλά μόνο τη μνήμη μακράς διάρκειας.^{92,93} Σταδιακή αύξηση της δόσης των αναισθητικών προκαλεί προοδευτική βλάβη της μνήμης βραχείας διάρκειας, ώσπου το άτομο δεν μπορεί να θυμηθεί γεγονότα που συνέβησαν πριν 1-2 δευτερόλεπτα.⁹⁰ Η ικανότητα μάθησης σταματάει πριν την απώλεια συνείδησης και τη βλάβη στη μνήμη βραχείας διάρκειας. Περαιτέρω αύξηση της δόσης οδηγεί σε απώλεια συνείδησης.

Επίδραση των φαρμάκων που προκαλούν αμνησία στη άμεση και στην έμμεση μνήμη

Τα φάρμακα που προκαλούν αμνησία επιδρούν κυρίως στην άμεση μνήμη. Η επίδρασή τους στην έμμεση μνήμη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και τα αποτελέσματα όπως θα δούμε παρακάτω είναι αντικρουόμενα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση στην προεργασία. Κάποιες μελέτες έδειξαν διατήρηση της έμμεσης μνήμης μετρώντας την απόδοση σε δοκιμασίες αξιολόγησης της προεργασίας επανάληψης (όπως κάνουμε και εμείς στην παρούσα μελέτη)⁹⁴⁻⁹⁸ και άλλες έδειξαν βλάβη της έμμεσης μνήμης.^{83,99-102} Έχουν γίνει μελέτες για την επίδραση φαρμάκων στην εκμάθηση διαδικασιών (όπως απόκτηση κινητικών δεξιοτήτων), η πλειοψηφία των οποίων δείχνει διατήρηση,⁹³ ενώ κάποιες άλλες όχι.¹⁰³ Γενικά, η βλάβη της άμεσης μνήμης από φάρμακα είναι συνήθως πιο εξεσημασμένη, οι γνωστικές διαδικασίες που απαιτούν προσπάθεια βλάπτονται περισσότερο από τις αυτόματες και το φαινόμενο της δηλητηρίασης παρατηρείται σε μικρότερο βαθμό.⁹⁰

Επίδραση των φαρμάκων που προκαλούν αμνησία στην άμεση μνήμη

Τα φάρμακα που προκαλούν αμνησία επιδρούν στην επεισοδική μνήμη εμποδίζοντας την απόκτηση νέων πληροφοριών (αυτό περιγράφεται από κάποιους συγγραφείς ως βλάβη κωδικοποίησης ή αποθήκευσης ή σταθεροποίησης του προς εκμάθηση υλικού, ή της μεταφοράς αυτού από τη μνήμη βραχείας διάρκειας στη μνήμη μακράς διάρκειας), αλλά δε γνωρίζουμε με ποιον τρόπο.⁹⁰

Τα φάρμακα που επιδρούν στη μνήμη βλάπτουν την ικανότητα εκμάθησης, αλλά και της ανάκλησης πληροφοριών μετά τη χορήγησή τους (προδρομική αμνησία), χωρίς να μεταβάλλουν την ικανότητα ανάκλησης ήδη αποθηκευμένου στη μνήμη υλικού.⁹³

Υπάρχουν και φάρμακα που προκαλούν αναδρομικά ενίσχυση της ικανότητας ανάκλησης πληροφοριών που αποκτήθηκαν πριν τη χορήγησή τους. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το χαμηλό επίπεδο εκμάθησης που ακολουθεί τη χορήγηση του φαρμάκου έχει σαν αποτέλεσμα να μην παρεμβάλλονται νέες πληροφορίες στο υλικό που καταγράφηκε στη μνήμη πριν τη χορήγηση του φαρμάκου.¹⁰⁴ Γενικά οι διαδικασίες ανάκλησης παραμένουν ανέπαφες από τα φάρμακα με την εξαίρεση υπαναισθητικών δόσεων γενικών αναισθητικών.^{65,66}

Η ανάκληση πληροφοριών από τη σημαντική μνήμη παραμένει γενικά ανέπαφη.¹⁰⁵

Αναισθητικά φάρμακα και νευροανατομία μνήμης

Πρόσφατες μελέτες με τη βοήθεια των σύγχρονων νευροαπεικονιστικών τεχνικών, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET - positron emission tomography) και ο λειτουργικός μαγνητικός συντονισμός (fMRI - functional magnetic resonance imaging) δείχνουν ότι ο εγκέφαλος δεν επηρεάζεται συνολικά στον ίδιο βαθμό από τα αναισθητικά φάρμακα, αλλά ότι συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (άρα και οι γνωστικές διαδικασίες που οι περιοχές αυτές ελέγχουν) είναι πιο ευαίσθητες στα αναισθητικά από άλλες.

Αναστολή της δραστηριότητας σε περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου με πολύτροπες συνδέσεις, όπως ο έσω βρεγματικός λοβός και η προκινητική περιοχή του νεοφλοιού, από κατασταλτικές δόσεις αναισθητικών παραγόντων προκαλούν αμνησία.¹⁰⁶ Βλάβη σε οποιαδήποτε από αυτές τις δύο περιοχές προκαλεί

χαρακτηριστικές διαταραχές της μνήμης.⁹⁰ Ο έσω βρεγματικός λοβός συνδέεται με τον ιππόκαμπο και τις γειτονικές περιρινικές και παραϊπποκάμπιες περιοχές και είναι απαραίτητος για την λειτουργία της άμεσης μνήμης, ενώ οι προκινητικές περιοχές είναι απαραίτητες για τη μνήμη βραχείας διάρκειας, ιδιαίτερα όταν η ανάκληση της καταχωρημένης πληροφορίας απαιτεί οργάνωση, έρευνα, επιλογή και επιβεβαίωση.¹⁰⁷

Η βλαπτική επίδραση των αναισθητικών φαρμάκων στη μνήμη οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του έσω βρεγματικού φλοιού ενώ η συμβολή του προκινητικού φλοιού περιορίζεται σε ελάχιστα φάρμακα όπως η κεταμίνη.¹⁰⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Σύστημα καταγραφής (monitoring) εγκεφαλικής λειτουργίας κατά τη γενική αναισθησία- Διφασματικός δείκτης (Bispectral Index Scale).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι σχετικά πρόσφατα, οι αναισθησιολόγοι δεν ήταν σε θέση να ελέγξουν με αξιόπιστο τρόπο την επίδραση των φαρμάκων που χορηγούσαν στον εγκέφαλο των ασθενών, επομένως, ούτε και την επάρκεια της χορηγούμενης αναισθησίας. Έμμεσες ενδείξεις, όπως οι εκδηλώσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού) χρησίμευαν ως κριτήριο επάρκειας ή ανεπάρκειας του βάθους του ύπνου. Η ιδέα ότι η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού με το εγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) ή κάποιες παραμέτρους αυτού θα πρέπει να σχετίζεται με το βάθος της αναισθησίας πρωτοπρωτάθηκε το 1937.¹⁰⁹

Με τη βοήθεια της μικροϋπολογιστικής τεχνολογίας κατέστη δυνατό να ελαττωθούν οι πληροφορίες που μας παρέχει το ΗΕΓ σε διάφορες επεξεργασμένες μεταβλητές. Κατόπιν διαπιστώθηκε ότι αυτές οι μεταβλητές εξαρτώνταν από τους συνδυασμούς των χορηγούμενων φαρμάκων και όχι από την κλινική απάντηση του ατόμου, άρα το σύστημα καταγραφής (monitor) που θα αποτελέσει το κοινώς αποδεκτό "χρυσό κανόνα" για τη μέτρηση της επίδρασης των αναισθητικών παραγόντων στον εγκέφαλο δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμα.¹⁰⁹

Ο διφασματικός δείκτης (Bispectral Index Scale - BIS, Aspect Medical Systems, Natick, MA) είναι το πρώτο σύστημα διφασματικής ανάλυσης παραγώγων του ΗΕΓ που εγκρίθηκε από την U.S Food and Drug Administration ως monitor επίδρασης των αναισθητικών φαρμάκων στον εγκέφαλο.

Αρχή λειτουργίας

Ο διφασματικός δείκτης είναι ένα σύστημα άμεσης εκτίμησης της επίδρασης των αναισθητικών φαρμάκων στον εγκέφαλο και ανίχνευσης των μεταβολών του επιπέδου συνείδησης ασθενών που έχουν λάβει γενική αναισθησία ή που έχουν κατασταλλεί φαρμακευτικά και χρησιμοποιείται στην αναισθησιολογική πρακτική από

το 1997. Ο διφασματικός δείκτης είναι στην ουσία ένας περίπλοκος μαθηματικός αλγόριθμος που επιτρέπει σε έναν υπολογιστή μέσα σε ένα monitor αναισθησίας να αναλύει δεδομένα του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος του ασθενούς διεγχειρητικά.

Πιο αναλυτικά, η διφασματική ανάλυση είναι μια στατιστική τεχνική για τη μελέτη φαινομένων που εξελίσσονται με μη γραμμικό τρόπο και επιτρέπει την περιγραφή συνεχών ψευδο-τυχαία μεταβλητών σημάτων (π.χ. ΗΕΓ), εναλλακτικά άλλων συμβατικών τεχνικών φασματικής ανάλυσης που προέρχονται από τους μετασχηματισμούς Fourier. Η διφασματική ανάλυση του ΗΕΓ αναλύει τη μαθηματική σχέση μεταξύ των διαφόρων στοιχείων του ΗΕΓ σήματος: συσχετίσεις φάσεων- (phase couplings), πλατών και συχνοτήτων. Οι πληροφορίες της διφασματικής αλλά και της συμβατικής (frequency-power) φασματικής ανάλυσης του ΗΕΓ χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό για τη δημιουργία της κλινικής παραμέτρου του *διφασματικού δείκτη*. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων βάσει των καταγεγραμμένων ΗΕΓ χιλιάδων ασθενών, αλλά και εθελοντών που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία με διάφορους συνδυασμούς των κοινόχρηστων αναισθητικών παραγόντων. Οι διάφοροι παράμετροι της διφασματικής και της φασματικής ανάλυσης του ΗΕΓ συσχετίστηκαν χρονικά με κλινικά τερματικά σημεία (endpoints, π.χ κίνηση και αντιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο χειρουργικό ερέθισμα) ύπνωσης και ενσυνειδησίας, αλλά και τις συγκεντρώσεις των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων στο πλάσμα όποτε αυτό ήταν δυνατό.¹¹⁰ Ακολούθησε μια διαδικασία στατιστικής αξιολόγησης και διασταύρωσης των καλύτερων μεταβλητών που οδήγησε στη δημιουργία ενός πολυπαραγοντικού στατιστικού μοντέλου, από το οποίο προέκυψε μια συνεχής σειρά τιμών του BIS που είναι στην ουσία το σταθμισμένο άθροισμα των καλύτερων μεταβλητών.¹¹¹ Τέλος, το BIS εφαρμόστηκε προοπτικά σε μια νέα βάση δεδομένων για να αξιολογηθεί η κλινική χρησιμότητά του βάσει μελετών.

Ο διφασματικός δείκτης (BIS) είναι ένα μονοδιάστατο νούμερο σε μια κλίμακα με διαβαθμίσεις από το 100 ως το 0, όπου το 100 αντιστοιχεί στο ΗΕΓ ξύπνιου ανθρώπου και το 0 σε πλήρη ηλεκτρική σιγή (πλήρη καταστολή του εγκεφαλικού φλοιού). Κατά την εξέλιξή του η βαθμονόμηση του BIS αναθεωρήθηκε πολλές φορές και η σύγχρονη εκδοχή του (versions 3.3 και 3.4) δέχεται ότι τιμές 85-65 προτείνονται για καταστολή, τιμές 40-65 για γενική αναισθησία και τιμές μικρότερες του 40 αντιστοιχούν σε καταστολή της δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού με εκφορτίσεις/"ριπές" στο ΗΕΓ ("burst suppression pattern").

Κλινικές εφαρμογές στην αναισθησιολογική πρακτική

Το monitor του BIS συνδέεται στον ασθενή μέσω ειδικού αισθητήρα που τοποθετείται στη μετωπιαία χώρα αυτού. Συνίσταται πρώτα καθαρισμός του δέρματος με αλκοολούχο διάλυμα για καλύτερη εφαρμογή του αισθητήρα. Ο αισθητήρας έχει ενσωματωμένα τέσσερα αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια που τοποθετούνται ως εξής: (At1) και (At2) στο αριστερό και δεξί ζυγωματικό οστό, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς (Frz) στο μέσο στο μέτωπο και ένα ηλεκτρόδιο γείωσης περίπου 2 εκατοστά από το ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η αντίσταση των ηλεκτροδίων πρέπει να είναι μικρότερη των 2 K κατά τη διάρκεια της καταγραφής.

1. Η πιο συνηθισμένη αλλά και πιο χρήσιμη εφαρμογή του BIS είναι η χρήση του ως monitor ενσυνειδησίας – καταστολής - ύπνωσης για την αποφυγή της διατήρησης της συνείδησης διεγχειρητικά. Πρέπει να έχουμε υπόψη τα εξής:

(α) Υπάρχει απόδειξη της σχέσης τιμής BIS και εγκεφαλικής δραστηριότητας από τις έρευνες του Alkire που ερεύνησε τη σχέση εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού – καταστολής και τιμής BIS με τη βοήθεια της PET.¹¹²

(β) Η σχέση υπνωτικής δόσης φαρμάκου και ΗΕΓ παραμέτρων είναι πολύπλοκη και μοναδική για κάθε αναισθητικό παράγοντα, που σημαίνει πρακτικά ότι η ίδια τιμή του BIS μπορεί να αντιστοιχεί σε διαφορετικό βάθος ύπνου για διαφορετικούς παράγοντες και συνδυασμούς παραγόντων.

(γ) Η τιμή του BIS είναι μια στατιστική μέση τιμή και υπάρχουν ατομικές διαφορές της σχέσης φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής.

(δ) αν και καμιά μεμονωμένη τιμή δεν εγγυάται την επάρκεια του ύπνου σε όλους τους ασθενείς, η τιμή του BIS και η δόση ενός ενδοφλεβίου ή πτητικού αναισθητικού φαίνεται να συσχετίζονται με τρόπο στατιστικά σημαντικό, γραμμικό και μονοτονικό σε κλινικές δοκιμές με την τιμή του BIS να ελαττώνεται όσο η δόση του αναισθητικού αυξάνει.^{113, 114}

2. Η χρήση του BIS έχει συνδεθεί με την καλύτερη τιτλοποίηση και ελάττωση της δόσης των αναισθητικών φαρμάκων, συνεπώς και τη γρηγορότερη ανάνηψη από αυτά.^{115,116}

3. Το BIS έχει χρησιμοποιηθεί ως παράμετρος ελέγχου (control variable) της επίδρασης των αναισθητικών παραγόντων στον εγκέφαλο, σε κλειστά κυκλώματα

ανάδρασης (closed – loop feedback) για γενική αναισθησία με τη χρήση υπολογιστή για ελεγχόμενη συνεχή έγχυση προποφύλης.¹¹⁷

4. Το BIS έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε μελέτες (όπως η παρούσα) για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ βάθους αναισθησίας (τιμή του BIS) και λειτουργία της μνήμης σε ασθενείς υπό καταστολή και γενική αναισθησία.^{1,118-120}

5. Άλλες εφαρμογές του BIS που χρήζουν όμως περαιτέρω μελέτης είναι η χρήση του σε παιδιατρικούς ασθενείς¹²¹ και στους υπό καταστολή ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας.^{122,123}

Περιορισμοί στη χρήση

Οι μέχρι σήμερα γνωστοί περιορισμοί στη χρήση του BIS είναι οι εξής:

(α) Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως monitor βάθους ύπνου για την αναισθησία με κεταμίνη καθώς δόσεις κεταμίνης της τάξης 0.25-0.5 mg/kg ικανές να προκαλέσουν απώλεια αντίδρασης σε ερεθίσματα δεν προκαλούν ελάττωση του BIS.^{124,125}

(β) Η εισπνοή 50% N₂O δεν προκαλεί απώλεια συνείδησης, ούτε μεταβολή του BIS.¹²⁶ Η εισπνοή 70% N₂O προκαλεί απώλεια της απάντησης στις λεκτικές εντολές, αλλά και πάλι το BIS δεν αλλάζει.¹²⁷ Άρα οι κατασταλτικές ιδιότητες του N₂O δε φαίνεται να επηρεάζουν το BIS. Δεν υπάρχουν μελέτες που να ερευνούν την επίπτωση της συγχορήγησης N₂O με γενικό αναισθητικό παράγοντα κατά τη διάρκεια χειρουργικού ερεθίσματος.

(γ) Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες πάνω στην αλληλεπίδραση διαφόρων δόσεων οπιοειδών σε συνδυασμό με αναισθητικά φάρμακα και του BIS, αλλά ούτε πάνω στην αλληλεπίδραση μεγάλων δόσεων οπιοειδών και του BIS.

(δ) Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιοπιστία του BIS σε ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές.

(ε) Σημαντικού βαθμού ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό καταστολή και με αυτόματη αναπνοή και μπορεί να παρεμβάλλεται στο σήμα του BIS.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Μέχρι πρόσφατα θεωρούσαμε ικανοποιητική αμνησία την αδυναμία του ασθενούς να ανακαλέσει οποιοδήποτε διεγχειρητικό συμβάν εφόσον ερωτηθεί άμεσα για αυτό. Επίσης, θεωρούσαμε ότι δεν είναι δυνατό να υφίσταται καταγραφή διεγχειρητικών περιστατικών στη μνήμη εφόσον εξασφαλίσουμε στους ασθενείς επαρκές βάθος αναισθησίας. Η έρευνα της επιστήμης της πειραματικής ψυχολογίας στο πεδίο της λειτουργίας της μνήμης σε ασθενείς που έχουν λάβει γενική αναισθησία κατέδειξε την ασυνείδητη καταγραφή διεγχειρητικών γεγονότων και πληροφοριών, χωρίς τη δυνατότητα συνειδητής ανάκλησής τους.¹²⁸⁻¹³¹

Ακόμα πιο απόλυτος ήταν ο Levinson στην πεποίθησή του ότι οι ασθενείς μπορούν να αντιληφθούν και να θυμηθούν σημαντικά γεγονότα τα οποία συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Ο Levinson σκηνοθέτησε μια ψευδή "κρίση" ως προς την αναισθησιολογική διαχείριση 10 ασθενών που έλαβαν γενική αναισθησία κατά τη διάρκεια χειρουργικής διαδικασίας λέγοντας σε έντονο τόνο: "Σταματήστε! Δε μου αρέσει το χρώμα του αρρώστου. Είναι μπλε! Τα χείλη του είναι μπλε. Αφήστε να τον αερίσω καλύτερα. Συνεχίστε!" Μετά το πέρας της διαδικασίας αυτής κανένας από τους ασθενείς δεν είχε συνειδητή μνήμη του γεγονότος, παρόλα αυτά, ένα μήνα αργότερα τους υπέβαλε σε ύπνωση για να διαπιστώσει ότι 4 από αυτούς μπορούσαν να αναπαράγουν τη δήλωση και άλλοι 4 είχαν κάποια ανάμνηση του εννοιολογικού της περιεχομένου.⁷¹

Η σημασία και οι ψυχολογικές επιπτώσεις της λειτουργίας της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας είναι άγνωστες. Μελέτες καταδεικνύουν μια άμεση μεταναισθητική αλλαγή της απόδοσης σε δοκιμασίες μνήμης χωρίς, όμως, συνειδητή ανάκληση πληροφοριών που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.^{128,129} Κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν αλλαγές συμπεριφοράς, εφιάλτες, φοβίες και ιδέες θανάτου που αποδίδονται στη διεγχειρητική διατήρηση της μνήμης. Υπάρχει μάλιστα η άποψη ότι τα διεγχειρητικά συμβάντα έχουν εντονότερη επίδραση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, αφενός γιατί είναι ανίκανοι να χρησιμοποιήσουν συνειδητές γνωστικές διαδικασίες για να εκλογικεύσουν "άσχημες ειδήσεις" και αφετέρου, γιατί όταν αρνητικές πληροφορίες "παρακάμπτουν" τη συνείδηση μπορούν να ενεργοποιήσουν διάφορα σύνδρομα με δυσμενείς ψυχολογικές επιπτώσεις, όπως μετεγχειρητικό άγχος και

κατάθλιψη.^{128,132,133} Ωστόσο τα στοιχεία αυτά προέρχονται μόνο από δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών, αφού ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες με τέτοια αρνητικά μηνύματα απαγορεύονται από τις Επιτροπές Βιοηθικής και Δεοντολογίας.

Βάσει αυτών των δεδομένων προέκυψε η ανάγκη αξιολόγησης της έμμεσης μνήμης σε εξεταζόμενους που λαμβάνουν γενική αναισθησία. Ψάχνοντας στην τρέχουσα βιβλιογραφία διαπιστώσαμε ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες για τη μνήμη κατά τη διάρκεια αναισθησίας με προποφόλη με αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ότι αφορά την έμμεση μνήμη. Κάποιες από αυτές τις μελέτες υποστηρίζουν τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας με προποφόλη^{134,135} και άλλες όχι.¹³⁶⁻¹³⁹ Υπάρχουν και κάποιες μελέτες για τη μνήμη κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο με εξίσου αντιφατικά αποτελέσματα. Η μελέτη του Renna υποστηρίζει τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης μόνο για συγκεντρώσεις τελοεκπνευστικού σεβοφλουρανίου μικρότερες του 1.2%.¹⁴⁰ Οι μελέτες των Kerssen¹⁴¹ και Stonnel¹⁴² υποστηρίζουν τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια επαρκούς αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, ενώ αυτή του Kristoffer¹⁴³ υποστηρίζει την κατάργηση της ικανότητας εκμάθησης κατά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο. Δεν υπάρχει καμία συγκριτική μελέτη για τα δύο αυτά ευρέως χορηγούμενα φάρμακα γενικής αναισθησίας, την προποφόλη και το σεβοφλουράνιο.

Ως μέθοδο μελέτης της μνήμης σε εξεταζόμενους που έλαβαν γενική αναισθησία επιλέξαμε τη μέθοδος της "διαχωριστικής διαδικασίας" (process dissociation procedure - PDP). Η μέθοδος αυτή εισήχθηκε στην κλινική πρακτική της επιστήμης της ψυχολογίας το 1991 από τον Jacoby, σε μια προσπάθεια διαχωρισμού του συνειδητού στοιχείου από τις αυτόματες επιδράσεις στη διαμόρφωση της αντίληψης και της μνήμης.¹⁴⁴ Η μέθοδος της διαχωριστικής διαδικασίας φαίνεται να ξεχωρίζει ανάμεσα στις διάφορες μεθόδους ελέγχου της μνήμης. Με τρόπο λογικό και σαφή διαχωρίζει τη συμβολή των διαφόρων επιδράσεων (συνειδητών και αυτόματων) στην εκτέλεση της ίδιας δοκιμασίας αξιολόγησης της μνήμης, αντί να ταυτίζει την κάθε επίδραση με ξεχωριστή δοκιμασία. Έκτοτε και μέχρι σήμερα, έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για την εκτίμηση της λειτουργίας της μνήμης σε εξεταζόμενους που έλαβαν γενική αναισθησία, διαχωρίζοντας τη συμβολή του συνειδητού από το ασυνείδητο στοιχείο σε αυτήν.^{1,2,145-147}

Τη μέθοδο της διαχωριστικής διαδικασίας την εφαρμόσαμε στα δεδομένα μας σε συνδυασμό με το μοντέλο του Buchner και όχι το αρχικό μοντέλο όπως αυτό περιγράφηκε από τον Jacoby. Ο βασικός λόγος που επιλέξαμε το μοντέλο του Buchner είναι ότι αναγνωρίζει, υπολογίζει και αφαιρεί από την απόδοση στη δοκιμασία μνήμης την πιθανότητα ο εξεταζόμενος να απαντά επιτυχώς στη δοκιμασία μνήμης τυχαία ή μαντεύοντας.¹⁴⁸ Το μοντέλο του Jacoby επιτρέπει στο χρήστη να υπολογίσει τη συμβολή αφενός της άμεσης μνήμης και αφετέρου των "αυτόματων επιδράσεων", δηλαδή της έμμεσης μνήμης και της τύχης συνολικά, στη δοκιμασία της μνήμης.¹⁴⁹

Ως καθ'αυτό δοκιμασία εκτίμησης της μνήμης επιλέξαμε τη «συμπλήρωση θέματος λέξεως» (word stem completion task)¹⁵⁰ της οποίας την ελληνική εκδοχή διαμορφώσαμε, καθώς δεν υπήρχε στα ελληνικά.¹⁵¹ Κατά τη δοκιμασία αυτή, σύμφωνα με τις αρχές της μεθόδου της διαχωριστικής διαδικασίας, ο εξεταζόμενος καλείται να συμπληρώσει ένα θέμα λέξεως που του δίδεται με προηγουμένως παρουσιασμένες λέξεις κάτω από δύο συνθήκες: (α) της περίληψης και (β) του αποκλεισμού. Η μόνη διαφορά κατά τις δύο συνθήκες έγκειται στη διατύπωση των οδηγιών για τη συμπλήρωση του θέματος προς τον εξεταζόμενο.

Ο συνδυασμός των δύο συνθηκών επιτρέπει την εκτίμηση της συμβολής της άμεσης και της έμμεσης μνήμης στην απόδοση στη δοκιμασίας της μνήμης. Η δοκιμασία αυτή αποτελείται από τρεις φάσεις: (α) της εκμάθησης ή κωδικοποίησης κατά την οποία το υλικό (λέξεις) παρουσιάζεται στους ασθενείς που βρίσκονται υπό γενική αναισθησία (ακουστικό ερέθισμα), (β) του ενδιάμεσου διαλείμματος διατήρησης της πληροφορίας και (γ) της εξέτασης της μνήμης μετεγχειρητικά, εντός 36 ωρών μετά από το ακουστικό ερέθισμα, με τη δοκιμασία της συμπλήρωσης θέματος λέξης.¹⁴⁹

Σκοπός

Το βασικό ερώτημα στο οποίο επιχειρήσαμε να απαντήσουμε με την παρούσα μελέτη είναι εάν και κατά πόσο η μνήμη διατηρείται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας με τα δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενα γενικά αναισθητικά, την προποφόλη και το σεβοφλουράνιο. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν (α) η αξιολόγηση της διεγχειρητικής λειτουργίας της μνήμης, με έμφαση στην έμμεση μνήμη, κατά τη γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο και προποφόλη, (β) η σύγκριση των αποτελεσμάτων για τα δύο φάρμακα μεταξύ τους, αλλά και με ομάδα ελέγχου εξεταζόμενων που δεν έλαβαν αναισθησία και (γ) η συσχέτιση των αποτελεσμάτων με παράγοντες όπως το βάθος του ύπνου, αιμοδυναμικές, αναπνευστικές παράμετροι, η κεντρική θερμοκρασία και το χειρουργικό stress.

Υλικό και μέθοδος

ΥΛΙΚΟ

Κατόπιν συγκατάθεσης από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "Αττικών" και γραπτή συγκατάθεση από κάθε συμμετέχοντα στην έρευνα, 100 ασθενείς ηλικίας 18-60 ετών με δείκτη φυσικής κατάστασης κατά ASA I – III, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση με γενική αναισθησία υπολογιζόμενης διάρκειας μεγαλύτερης των 70 λεπτών (που ήταν η διάρκεια του ακουστικού ερεθίσματος της φάσης παρουσίασης) και άλλα 50 άτομα που δεν έλαβαν αναισθησία και χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου, συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα που διενεργήθηκε από το Νοέμβριο του 2006 ως το Νοέμβριο του 2008.

Άτομα με πρόβλημα ακοής, με γνωστή παθολογική κατάσταση ή υπό φαρμακευτική αγωγή που να επηρεάζει τις γνωστικές τους λειτουργίες (π.χ. υπνωτικά χάπια, βενζοδιαζεπίνες, αγχολυτικά, αντκαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, συστηματικά χορηγούμενα αντιεπιληπτικά σκευάσματα κ.ο.κ), άτομα με νευρολογικές βλάβες, γνωστές διαταραχές της μνήμης, ψυχιατρικές νόσους, ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, χρόνιου αλκοολισμού, χρήστες ναρκωτικών ουσιών και πολυτραυματίες, άτομα που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση μείζονος βαρύτητας ή άλλη καρδιοχειρουργική, μαιευτική, ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και άτομα που τα ελληνικά δεν αποτελούσαν τη μητρική τους γλώσσα ή που για οποιοδήποτε λόγο δε μιλούσαν άπταιστα ελληνικά εξαιρούνταν από το πρωτόκολλο.

Στην ομάδα ελέγχου περιλάβαμε άτομα με, κατά το δυνατό, κοινά χαρακτηριστικά με την ομάδα αυτών που έλαβαν αναισθησία σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο το μορφωτικό επίπεδο, που και αυτά πληρούσαν τα ίδια κριτήρια προκειμένου να συμμετάσχουν στην έρευνα. Αυτοί οι εξεταζόμενοι δεν παρέμειναν στο νοσοκομείο, δεν τους χορηγήθηκε κανένα αναισθητικό ή άλλο φάρμακο, άκουσαν το υλικό της φάσης εκμάθησης μέσω φορητού υπολογιστή και συμπλήρωσαν το ίδιο ερωτηματολόγιο με αυτούς που έλαβαν γενική αναισθησία μετά από ανάλογο χρονικό διάστημα.

Τη μέρα πριν την επέμβαση οι εξεταζόμενοι ενημερώνονταν ότι κατά τη διάρκεια της επέμβασης θα άκουγαν μια λίστα με λέξεις μέσω ενός φορητού υπολογιστή (laptop PC, Sony Vaio VGN-FZ21S, 2005 Sony Corporation, Made in China) συνδεδεμένου στα αυτιά τους με ακουστικά, ότι αρκετές ώρες μετά την επέμβαση, εφόσον είχαν επιστρέψει στο κρεβάτι τους και οι ίδιοι ένοιωθαν άνετα θα συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις ψυχολογικής φύσεως και βεβαιώνονταν ότι αυτό καμία επίπτωση δε θα είχε στην ποιότητα της χορηγούμενης αναισθησίας.

Υλικό δοκιμασίας μνήμης (δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος λέξεως)

Το ακουστικό υλικό για τη δοκιμασία μνήμης της μελέτης αποτελείται από κατάλογο εξήντα τρισύλλαβων ελληνικών λέξεων που επιλέχθηκαν από το Λεξικό της Νέας Ελληνικής Γλώσσας του Γ. Μπαμπινιώτη.¹⁵² Η δημιουργία του καταλόγου αυτών των λέξεων ξεκίνησε με την επιλογή των θεμάτων τους. Έγινε η παραδοχή ότι με τον όρο "θέμα" λέξεως στην πραγματικότητα αναφερόμαστε στα τρία πρώτα γράμματα της κάθε λέξης για να υπάρχει συμφωνία με την ξένη ορολογία. Επιλέχθηκαν θέματα στα οποία να αντιστοιχούν τουλάχιστον 8 τρισύλλαβες λέξεις κοινόχρηστες στα νέα ελληνικά, βάσει του λεξικού του Γ. Μπαμπινιώτη. (Πίνακας 3)

Ακολούθησε πιλοτική μελέτη κατά την οποία τα επιλεγμένα θέματα δόθηκαν τυχαία σε 50 Έλληνες με φυσιολογική νοητική λειτουργία και μνήμη, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 20-60 ετών, με γραμματικές γνώσεις τουλάχιστο γυμνασίου, κατοίκων Αθηνών (ώστε οι λέξεις να είναι κοινές σε όλη την ελληνική επικράτεια) και σημειώσαμε τη συχνότητα εμφάνισης των λέξεων στις απαντήσεις τους, (π.χ. για το θέμα " πατ ", απάντησαν: 12 στους 50 πατάτα, 10/50 πατέρας, 8/50 πατάω, 6/50 πατούσα, 4/50 πάτωμα, 4/50 πατρίδα, 3/50 πατίνι, 3/50 πατάκι).

Ο τελικός κατάλογος των λέξεων που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμασία μνήμης (πίνακας 4) δημιουργήθηκε έτσι ώστε το θέμα της κάθε λέξης να είναι μοναδικό μέσα στη δοκιμασία, αλλά όχι στη γλώσσα (αφού απαραίτητη συνθήκη επιλογής των θεμάτων υπήρξε η δυνατότητα συμπλήρωσης αυτών από τουλάχιστον 8 τρισύλλαβες ελληνικές λέξεις, εκ των οποίων, όμως, μόνο μία εμφανίζεται στη δοκιμασία). Οι λέξεις επιλέχθηκαν έτσι ώστε να έχουν ισότιμη συχνότητα εμφάνισης μέσα στην ελληνική γλώσσα (επιλέξαμε λέξεις στην τέταρτη θέση συχνότητας εμφάνισης στις απαντήσεις, έτσι ώστε να ελαττώσουμε την πιθανότητα τυχαίας

απάντησης με τη συγκεκριμένη λέξη, που ενδεχομένως να υπήρχε εάν επιλέγαμε μια συχνότερα εμφανιζόμενη στις απαντήσεις λέξη).

Από τις 60 λέξεις του καταλόγου οι 40 προορίζονται για χρήση στη φάση εκμάθησης του κριτηρίου και το σύνολο των 60 λέξεων στη φάση της εξέτασης. Οι 60 λέξεις μοιράστηκαν τυχαία σε τρεις λίστες των 20 λέξεων η καθεμιά.

| | | | | | | | | | |
|----|-------------|--------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | αγγ/αγκ- | άθι | αλιά | είο | ελος | ίζω | ύλη | υρα | ώνας |
| 2 | αρα- | βας | γε | δα | γμα | κας | μπας | πης | χνη |
| 3 | αντ- | άμα | ρα | ερο | έχω | ηλιά | ηχώ | ιδρώ | ίκα |
| 4 | αστ- | ακός | αθής | ατος | άρι | εγος | είος | έρι | ικός |
| 5 | βαρ- | αθρο | αίνω | άω | βαρος | βάτος | έλι | ετός | κάρης |
| 6 | βου- | βαίνω | άλι | διατής | ητό | κινο | ληση | λιάζω | νίσιος |
| 7 | βρα- | βείο | δέως | διάζω | δινός | στήρας | χιόλι | χνάδα | χώδης |
| 8 | γαλ- | ανός | ατάς | έος | έρα | έτα | ήνη | όνι | ότσα |
| 9 | γρα- | βάτα | βιέρα | μμένος | νάζι | νίτα | πώνω | σίδι | φείο |
| 10 | δια- | βάζω | βολος | θλώ | κονος | μάντι | ρκής | σπώ | υλος |
| 11 | δισ/δυσ- | εκτος | θενής | κέτα | τάζω | βατος | κολος | μενής | τυχής |
| 12 | εγγ/εγκ- | αιρος | αυμα | ληστος | λημα | όνι | οπή | ριση | υρος |
| 13 | εκτ- | ακτος | αση | αφή | είνω | ελώ | ιμώ | οτε | τροπο |
| 14 | εμπ- | αθής | αίζω | ειρος | ιστος | λοκή | νευση | ορος | ρησμός |
| 15 | εντ- | αλμα | άξει | αση | είνω | εκα | ελώς | ερο | ιμος |
| 16 | καθ- | αρός | αρμα | ειρη | ένας | εστός | ετος | ήκον | ομαι |
| 17 | καλ- | άθι | άμι | αντα | εσμα | μάρω | ούπι | πάζω | ύβα |
| 18 | καμ- | άκι | αρα | άρι | έλια | μένος | ερα | ήλα | ίτι |
| 19 | καν- | άλι | απές | άτα | έλα | ένας | όνας | όνι | τάδα |
| 20 | καρ- | άβι | άτε | άφλα | βουνο | έκλα | ίνα | ιέρα | ότο |
| 21 | κερ- | αία | άσι | ασμα | ατο | αυνός | δίζω | ινος | κίδα |
| 22 | κορ- | άκι | άλλι | δέλα | δόνι | εσμός | ίτσι | νίζα | όνα |
| 23 | κου- | βαλώ | βάρι | βέντα | βέρτα | δούνι | ζίνα | κούλα | λούρι |
| 24 | λου- | κέτο | κουμάς | λάκι | λούδι | μπάγκο | ρίδα | σιμο | φάρω |
| 25 | μαν- | άβης | άρι | δύας | ία | ικα | όλια | ούλα | τάτο |
| 26 | μαρ- | αγκός | άζι | ασμός | ίδα | ίνα | κάρω | κίζα | μαρο |
| 27 | μασ- | άω | έλα | ημα | καράς | τιγα | τίχα | τορας | χάλη |
| 28 | μου- | γκρίζω | διάζω | λάρι | ντζούρα | ντζώνω | ρμούρα | σακάς | σείο |
| 29 | μπα- | γάσας | ζούκας | κάλης | λάκι | λέτο | κόνι | όνι | μπάκι |
| 30 | παγ- | άκι | ανιά | ετός | ίδα | κάκι | όδα | όνι | ώνω |
| 31 | παλ- | αβός | αιός | αιστής | ιώνω | άμη | άτι | έτα | έυω |
| 32 | παν- | άδα | έρι | θηρας | ίδα | ινος | ούκλα | τζάρι | τόφλα |
| 33 | παρ- | άγκα | άγω | ακμή | έχω | δαλός | έα | ελθόν | κάρω |
| 34 | πατ- | άρι | άτα | έρας | ημα | ίτι | ούσα | ρίδα | ικός |
| 35 | περ- | ασμα | βάζι | δικα | ίπου | ιπτός | νάω | ούκα | πατώ |
| 36 | πετ- | άω | άλι | εινός | ονιά | ράδι | ρινος | σέτα | σινος |
| 37 | πλα- | γιαζω | δαρός | κάκι | κέτα | κώνω | νήτης | στικός | τεία |
| 38 | πλη/ι/υ/ει- | ανών | θαίνω | θυσμός | μύρα | ρώνω | γούρι | σιμο | σταριο |
| 39 | που- | δράρω | θενά | λάκι | λάρι | λημα | λόβερ | πουλο | ράκι |
| 40 | προ- | άγω | βάλλω | βατο | βλημα | γνωση | δότης | εδρος | καλώ |
| 41 | σαλ- | άμι | άτα | άχι | έπι | εύω | ιάρα | πάρω | πιγγα |
| 42 | σκα- | ψιμο | θάρι | κιέρα | λίζω | λώνω | νδάλη | νδαλο | σίλα |
| 43 | σου- | βλάκι | λούπι | λτάνος | ρουπο | ρώνω | σάμι | σουρο | τάρω |
| 44 | σπα- | νάκι | νιος | ράγγι | ραγμός | ρταρώ | σιμο | σίκλας | τάλη |
| 45 | στα- | γόνα | διο | θερός | θμευση | ματώ | θρώνω | φίδα | φύλι |
| 46 | στη/ι/υ/οι- | ρηγμα | σιμο | βάδα | βαρός | λέτο | φάδο | χείο | χημα |
| 47 | συμ/σημ- | βάλλω | βατός | βολο | βουλή | ερα | πλοκή | πτωση | φέρον |
| 48 | συν- | αντώ | δεση | δρομή | δρομο | ειρμός | νεφο | ορο | ταγή |
| 49 | συσ- | κευή | κειπη | παση | σωμος | ταση | τέλλω | τημα | τοιχος |
| 50 | του- | βλάκι | λίπα | λούμι | λούμπα | μπανο | μπάρω | ρίστας | φέκι |
| 51 | τρα- | βάω | γανός | γικός | γούδι | κάρω | μπάλα | πεζα | πέζι |
| 52 | τρι- | άδα | άντα | γύρω | γωνο | ζόνι | κυκλο | μηνο | φύλλι |
| 53 | τρο- | μάζω | μπέτα | μπόνι | πάρι | πικός | φιμο | χαίο | χίζω |
| 54 | τσα- | γγάρης | γιέρα | κάλι | κίζω | κώνω | ντίρι | ούσα | τσάρα |
| 55 | τσι- | γάρω | γγάνος | γκούνης | μέντο | μουδιά | μπάω | πουρο | ρότο |
| 56 | φαρ- | άγγι | άσι | αώ | δαίνω | έτρα | ίνα | μακο | υγγας |
| 57 | φορ- | άδα | έας | εμα | είο | ητός | τηγό | τίζω | τώνω |
| 58 | φου- | γάρω | καρας | λάρι | ντούκι | ντώνω | ρτούνα | σκάλα | σάνι |
| 59 | χαλ- | άζι | άκι | άλι | αρός | άω | ίκι | κινος | υβας |
| 60 | χαρ- | αμα | άδρα | άζω | ακας | άμι | αυγή | έμι | τόνι |

Πίνακας 3. Κατάλογος θεμάτων κατάλληλων για χρήση κατά τη φάση της εκμάθησης

| | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----------|-----|----------|
| 1. | αγκάθι | 21. | φαρδαίνω | 41. | Αντοχή |
| 2. | σύννεφο | 22. | φορέας | 42. | Βαρκάρης |
| 3. | αρακάς | 23. | κουκούλα | 43. | Έγκλημα |
| 4. | αστέρι | 24. | λουκούμι | 44. | Καμπάνα |
| 5. | τράπουλα | 25. | μανούρι | 45. | Κέρασμα |
| 6. | βούληση | 26. | μάρμαρο | 46. | Παγίδα |
| 7. | βραχιόλι | 27. | μαστίχα | 47. | Πάνθηρας |
| 8. | γαλότσα | 28. | χαλάστρα | 48. | Πέρδικα |
| 9. | γραβάτα | 29. | μουσούδι | 49. | Πλαδαρός |
| 10. | διαμάντι | 30. | μπαρούτι | 50. | Στιλέτο |
| 11. | δύστροπος | 31. | παρακμή | 51. | Έκτροπο |
| 12. | τρίκλινο | 32. | πατούσα | 52. | καντάδα |
| 13. | τροπικός | 33. | πούπουλο | 53. | κορόιδο |
| 14. | έμπειρος | 34. | πρόγραμμα | 54. | παλάμη |
| 15. | εντολή | 35. | σάλπιγγα | 55. | πετράδι |
| 16. | καθήκον | 36. | σκανδάλη | 56. | πληγώνω |
| 17. | καλύβα | 37. | σούρουπο | 57. | συσκευή |
| 18. | τσακάλι | 38. | σπασίκλας | 58. | τουφέκι |
| 19. | τσιρότο | 39. | σταφίδα | 59. | φουρνέλο |
| 20. | κάρβουνο | 40. | συμβάλλω | 60. | χαρμάνι |

Πίνακας 4. Κατάλογος λέξεων προς παρουσίαση στη φάση εκμάθησης.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μέθοδος αναισθησίας

Κανένας ασθενής δεν έλαβε προνάρκωση. Κάθε συμμετέχων τοποθετήθηκε τυχαία, με "κλήρο εντός κλειστού φακέλου", σε μια από τις δύο ομάδες (με κύριο αναισθητικό παράγοντα διατήρησης της αναισθησίας το σεβοφλουράνιο ή την προποφόλη). Η αναισθητική διαδικασία ήταν καθορισμένη και περιελάμβανε εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη, φεντανύλη και έναν μυοχαλαρωτικό παράγοντα και διατήρηση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε τελοεκπνευστική συγκέντρωση 1,2% ή προποφόλη σε συνεχή έγχυση, μίγμα O₂-αέρα, φεντανύλη και έναν μυοχαλαρωτικό παράγοντα εφόσον το απαιτούσε το είδος της επέμβασης. Τα κατά περίπτωση ειδικά και τεχνικά χαρακτηριστικά της αναισθησίας ήταν αποκλειστική ευθύνη του υπεύθυνου για τη χορήγηση αναισθησίας στο συγκεκριμένο ασθενή αναισθησιολόγου, που ήταν άλλος από το μελετητή, εφόσον δεν παρέκαμπταν και δεν επηρέαζαν το πρωτόκολλο, ενώ οι αποκλίσεις από αυτό, εφόσον κρίνονταν αναγκαίες, καταγράφονταν αναλυτικά. Οι ασθενείς που παρά τις οδηγίες μας, είχαν λάβει προνάρκωση εξαιρούνταν από τη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη, καθώς και ο υπεύθυνος για την αναισθησιολογική

διαχείριση του περιστατικού αναισθησιολόγος, δεν μπορούσαν να δούνε την οθόνη και τις τιμές του BIS, ούτε να ακούσουν τον κατάλογο λέξεων. Η τιτλοποίηση των φαρμάκων βασιζόταν σε κλινικά σημεία (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, εφίδρωση, κίνηση, άνοιγμα ματιών, γκριμάτσες, βήχας, διάμετρος κόρης ματιού κ.ο.κ.)

Κατά την προσέλευση τους στη χειρουργική αίθουσα οι ασθενείς συνδεόνταν στα monitor παρακολούθησης του ΗΚΓ, της παλμικής οξυμετρίας, μέτρησης της αρτηριακής πίεσης και του BIS (A-2000® monitor, Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA) μέσω μονοκάναλου ηλεκτροδίου μίας χρήσεως (Zipprep; Aspect Medical Systems). Φροντίζαμε η αντίσταση του ηλεκτροδίου να διατηρείται σε επίπεδα μικρότερα των 5 kΩ προσαρμόζοντας και βελτιώνοντας την επαφή του αυτοκόλλητου αισθητήρα όποτε χρειαζόταν. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης (AP), των σφύξεων (HR), του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε O₂ (SatO₂), της τελοεκπνευστικής μερικής πίεσης CO₂ (EtCO₂) και της τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου καταγράφονταν κάθε 1,5 λεπτό, ενώ οι τιμές του BIS αντιγράφονταν μετεγχειρητικά από τη μνήμη του monitor ανά 15 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια από τις 7 τιμές για κάθε λέξη υπολογίζονταν η μέση τιμή για κάθε λέξη.

Μέθοδος της διαχωριστικής διαδικασίας – Μοντέλο του Buchner.

Η μέθοδος της διαχωριστικής διαδικασίας, όπως περιγράφηκε αρχικά από τον Jacoby περιλαμβάνει δύο συνθήκες.¹⁴⁴ Κατά την πρώτη συνθήκη της περίληψης, παραδεχόμαστε ότι οι δύο μορφές μνήμης δρουν και επηρεάζουν συνεργικά την απόδοση της μνήμης και για αυτό αυτή η συνθήκη εκτιμά συνολικά τη μνήμη. Κατά τη δεύτερη συνθήκη του αποκλεισμού, παραδεχόμαστε ότι οι δύο μορφές μνήμης δρουν αντιθετικά, η μια για την παραγωγή της σωστής και η άλλη της λανθασμένης απάντησης και θεωρείται ότι αυτή η συνθήκη επιτρέπει την εκτίμηση της έμμεσης μνήμης. Η μόνη διαφορά κατά τις δύο συνθήκες έγκειται στη διατύπωση των οδηγιών για τη συμπλήρωση του θέματος προς τον εξεταζόμενο (όπως θα δούμε παρακάτω). Ο συνδυασμός των δύο συνθηκών επιτρέπει την εκτίμηση της συμβολής της άμεσης και της έμμεσης μνήμης στο αποτέλεσμα της ίδιας δοκιμασίας της μνήμης (δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος λέξεως).

Το μοντέλο του Buchner για τη μνήμη¹⁴⁸ ("Buchner's extended model of memory") εισάγει στη μέθοδο την έννοια της εικασίας και του τυχαίου που

εκφράζονται πλέον μαθηματικά και ξεχωριστά για κάθε συνθήκη. Το μοντέλο αυτό δίνει στον ερευνητή τη δυνατότητα να προσδιορίζει αριθμητικά και να αφαιρεί από την απόδοση στη δοκιμασία της μνήμης την πιθανότητα ο εξεταζόμενος να απαντάει σωστά κατά τύχη ή μαντεύοντας.

Ακολουθούμενη διαδικασία

Κατά την προσέλευσή τους στη χειρουργική αίθουσα οι ασθενείς έδιναν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, τράβαγαν "κλήρο κλειστού φακέλου" για την κατάταξή τους σε μία από τις ομάδες της μελέτης (διαφοροποίηση βάσει του χορηγούμενου αναισθητικού και του ακουστικού ερεθίσματος) και κατόπιν άκουγαν 2 λέξεις από τον φορητό υπολογιστή που χρησιμοποιούνταν για την παρουσίαση του ακουστικού ερεθίσματος κατά τη φάση της εκμάθησης, αλλά διαφορετικές από αυτές του καταλόγου για να ρυθμίσουμε την ένταση του ήχου.

Η ακρόαση των λέξεων ξεκινούσε το συντομότερο δυνατό μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και την απώλεια συνείδησης (πρακτικά μετά την απώλεια απόκρισης στην εντολή "άνοιξε τα μάτια σου"). Κατά τη φάση της εκμάθησης ο ασθενής άκουγε από τον φορητό υπολογιστή 2 λίστες λέξεων (1 λίστα λέξεων για τη συνθήκη της περίληψης και άλλη μία λίστα για τη συνθήκη του αποκλεισμού) μέσω ακουστικών τοποθετημένων στα αυτιά του. Το πρόγραμμα του υπολογιστή παρουσίαζε τις αντίστοιχες λίστες των λέξεων για κάθε ασθενή, ανάλογα με την ομάδα (1-3) η οποία αναγραφόταν στον κλήρο του. Οι ομάδες αντιστοιχούσαν σε παραλαγές του ακουστικού ερεθίσματος σύμφωνα με το ισοζυγισμένο σχήμα του πίνακα 5. Το σχήμα ονομάζεται ισοζυγισμένο γιατί έχει δημιουργηθεί έτσι ώστε κάθε λέξη να εμφανίζεται το ίδιο συχνά ως λέξη "στόχος" την οποία το άτομο ακούει στη φάση εκμάθησης και ως λέξη αντιπερισπασμού και στις δύο συνθήκες. Οι λέξεις αντιπερισπασμού είναι λέξεις τις οποίες το άτομο δεν έχει ακούσει κατά τη φάση της εκμάθησης και προσδιορίζουν την πιθανότητα να επιλέγει κάποιος τις σωστές απαντήσεις κατά τη φάση της εξέτασης τυχαία. Οι λέξεις παρουσιάζονταν με τυχαία σειρά διαφορετική για κάθε συμμετέχοντα για να αποφευχθεί το φαινόμενο της οικειότητας.

| | Λίστα 1 (λέξεις 1– 20) | Λίστα 2 (λέξεις 21-40) | Λίστα 3 (λέξεις 41 – 60) |
|---------|---|---|---|
| Ομάδα 1 | λέξεις περίληψης | λέξεις αποκλεισμού | λέξεις αντιπερισπασμού (10 για κάθε συνθήκη) |
| Ομάδα 2 | λέξεις αντιπερισπασμού (10 για κάθε συνθήκη) | λέξεις περίληψης | λέξεις αποκλεισμού |
| Ομάδα 3 | λέξεις αποκλεισμού | λέξεις αντιπερισπασμού (10 για κάθε συνθήκη) | λέξεις περίληψης |

Πίνακας 5. Ισοζυγισμένο σχήμα ανακύκλωσης λέξεων στις συνθήκες περίληψης, αποκλεισμού και για αντιπερισπασμό.

Κάθε λέξη επαναλαμβανόταν 25 φορές διαδοχικά με καθυστέρηση 2 δευτερολέπτων μεταξύ των επαναλήψεων. Η διάρκεια εκφώνησης κάθε λέξης ήταν 2 δευτερόλεπτα. Επομένως, η διάρκεια παρουσίασης κάθε λέξης ήταν 4 δευτερόλεπτα x 25 επαναλήψεις = 100 δευτερόλεπτα. Η παρουσίαση της επόμενης λέξης ξεκινούσε 5 δευτερόλεπτα μετά το τέλος της προηγούμενης. Συνολικά το ακουστικό υλικό της φάσης εκμάθησης διαρκούσε (100 δευτερόλεπτα x 40 λέξεις = 4000 και 5 δευτερόλεπτα x 40 λέξεις = 200) 4200 δευτερόλεπτα ή 70 λεπτά. Οι καταγραφή των μετρούμενων μεταβλητών (BIS, μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, κεντρική θερμοκρασία, κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂, τελοεκπνευστικό CO₂) για κάθε ασθενή γινόταν σε λογιστικό φύλλο Excel® (Microsoft Corporation). (Σχήμα 1)

Η ίδια διαδικασία ακολουθούνταν και για τους υγιείς συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου. Σε ένα ήσυχο δωμάτιο τους δινόταν η οδηγία να ακούσουν προσεκτικά έναν κατάλογο επαναλαμβανόμενων λέξεων πάνω στον οποίο θα ερωτώνταν αργότερα, προκειμένου να ολοκληρωθεί μια υποτιθέμενη ψυχολογική δοκιμασία. Στη συνέχεια, πάλι μέσω ακουστικών άκουγαν από το φορητό υπολογιστή τις λίστες των λέξεων που τους αντιστοιχούσαν ανάλογα με την τυχαία επιλεγμένη (βάσει κλήρου) ομάδα στην οποία άνηκαν.

| | Χρόνος (min) | Λέξεις (Words) | Σωστές απαντήσεις | BIS | BP _{mean} (mmHg) | T _{central} (°C) | SatO ₂ | EtCO ₂ (mmHg) | HR |
|--|--------------|-------------------------|-------------------|-----|---------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|----|
| Όνομα ασθενούς: | 0-1.45 | word(inc) ₁ | | | | | | | |
| α/α ασθενούς | 1.46-3.30 | word(exc) ₂ | | | | | | | |
| φύλο | 3.31-5.15 | word(inc) ₃ | | | | | | | |
| ηλικία | 5.16-7 | word(exc) ₄ | | | | | | | |
| Επίπεδο εκπαίδευσης | 7.01-8.45 | word(inc) ₅ | | | | | | | |
| Αναισθητικός παράγων | 8.46-10.30 | word(exc) ₆ | | | | | | | |
| Βαρύτητα επέμβασης | 10.31-12.15 | word(inc) ₇ | | | | | | | |
| Διάρκεια επέμβασης | 12.16-14 | word(exc) ₈ | | | | | | | |
| Διάρκεια αναισθησίας | 14.01-15.45 | word(inc) ₉ | | | | | | | |
| Χρόνος χειρουργικής τομής | 15.46-17.30 | word(exc) ₁₀ | | | | | | | |
| Διατήρηση συνειδήσεως | 17.31-19.15 | word(inc) ₁₁ | | | | | | | |
| Χρόνος διενέργειας δοκιμασίας μετά τη χειρουργική τομή | 19.16-21 | word(exc) ₁₂ | | | | | | | |
| | 21.01-22.45 | word(inc) ₁₃ | | | | | | | |
| | 22.46-24.30 | word(exc) ₁₄ | | | | | | | |
| | 35.01-36.45 | word(inc) ₂₁ | | | | | | | |
| | 36.46-38.30 | word(exc) ₂₂ | | | | | | | |
| | 38.31-40.15 | word(inc) ₂₃ | | | | | | | |
| | 40.16-42 | word(exc) ₂₄ | | | | | | | |
| | 42.01-43.45 | word(inc) ₂₅ | | | | | | | |
| | 43.46-45.30 | word(exc) ₂₆ | | | | | | | |
| | 45.31-47.15 | word(inc) ₂₇ | | | | | | | |
| | 47.16-49 | word(exc) ₂₈ | | | | | | | |
| | 49.01-50.45 | word(inc) ₂₉ | | | | | | | |
| | 50.46-52.30 | word(exc) ₃₀ | | | | | | | |
| | 52.31-54.15 | word(inc) ₃₁ | | | | | | | |
| | 54.16-56 | word(exc) ₃₂ | | | | | | | |
| | 56.01-57.45 | word(inc) ₃₃ | | | | | | | |
| | 57.46-59.30 | word(exc) ₃₄ | | | | | | | |
| | 59.31-61.15 | word(inc) ₃₅ | | | | | | | |
| | 61.16-63 | word(exc) ₃₆ | | | | | | | |
| | 63.01-64.45 | word(inc) ₃₇ | | | | | | | |
| | 64.46-66.30 | word(exc) ₃₈ | | | | | | | |
| | 66.31-68.15 | word(inc) ₃₉ | | | | | | | |
| | 68.16-70 | word(exc) ₄₀ | | | | | | | |

Σχήμα 1. Πρωτόκολο καταγραφής μετρούμενων μεταβλητών εξεταζόμενων. (Όπου: word_{inc}=λέξη συνθήκης περίληψης, word_{exc}=λέξη συνθήκης αποκλεισμού, BP_{mean}= μέση αρτηριακή πίεση, T_{central}=κεντρική θερμοκρασία, SatO₂=κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂, EtCO₂=συγκέντρωση τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα και HR=καρδιακός ρυθμός)

Η φάση της εξέτασης διενεργούνταν για τους εξεταζόμενους της ομάδας ελέγχου 12 – 36 ώρες μετά την ακρόαση, ενώ για τους εξεταζόμενους που είχαν λάβει γενική αναισθησία εντός 36 ωρών από αυτήν, όταν οι ίδιοι ένοιωθαν άνετα και το διάστημα αυτό εκμάθησης – εξέτασης (retention interval) καταγραφόταν στο φύλλο του ασθενούς. Πρώτα, όμως οι εξεταζόμενοι που έλαβαν γενική αναισθησία έπρεπε να απαντήσουν σε πέντε ερωτήσεις ελεύθερης ανάκλησης (Brice Interview) για την εκτίμηση της πιθανότητας διεγχειρητικής διατήρησης της συνειδήσεως τους (awareness):

1. Ποιό είναι το τελευταίο πράγμα που θυμάσαι πριν κοιμηθείς;
2. Ποιό είναι το πρώτο πράγμα που θυμάσαι αφού ξύπνησες;
3. Θυμάσαι να άκουσες ή να συνέβη τίποτα μεταξύ κοιμίσματος και ξυπνήματος;
4. Θυμάσαι να είδες κανένα όνειρο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και αν ναι τί;
5. Τι θεωρείς πιο δυσάρεστο σχετικά με την εμπειρία του χειρουργείου;

Κατά τη φάση της εξέτασης κάθε εξεταζόμενος εξεταζόταν στις τρεις λίστες λέξεων που του αντιστοιχούσαν, ανάλογα με την ομάδα στην οποία είχε τυχαία καταταχθεί. Πρακτικά κάθε ασθενής εξεταζόταν σε δύο λίστες λέξεων για κάθε συνθήκη (2 για τη συνθήκη της περίληψης και 2 για τη συνθήκη του αποκλεισμού) Σε κάθε συνθήκη η μία λίστα αντιστοιχούσε σε αυτήν που άκουσε στη φάση της εκμάθησης και περιελάμβανε 20 λέξεις και η άλλη σε λέξεις αντιπερισπασμού, 10 για κάθε συνθήκη. Οι λέξεις αντιπερισπασμού είναι λέξεις τις οποίες οι εξεταζόμενοι δεν είχαν ακούσει κατά τη φάση της εκμάθησης. Παρόλα αυτά, κατά τη φάση της εξέτασης, οι εξεταζόμενοι ελέγχονταν σύμφωνα με τις οδηγίες της κάθε συνθήκης (περίληψης και αποκλεισμού) στα θέματα των αντίστοιχων λέξεων "αντιπερισπασμού" που είχαμε για τον καθένα προκαθορίσει, χωρίς να διευκρινίζεται σε αυτούς ποια από τα θέματα που τους δίδονταν αντιστοιχούσαν σε αυτές τις λέξεις, ούτε το γεγονός ότι κάποια από τα θέματα στα οποία εξετάζονταν αντιστοιχούσαν σε λέξεις τις οποίες δεν είχε ακούσει όσο ήταν αναισθητοποιημένος.

Το ποσοστό τυχαίας απάντησης με λέξη στα θέματα που αντιστοιχούν σε λέξεις "αντιπερισπασμού" διαμορφώνει το "επίπεδο του τυχαίου" ή "βασικό επίπεδο" μέσα σε κάθε συνθήκη, δηλαδή, την πιθανότητα ο εξεταζόμενος να απαντάει με λέξεις της λίστας στα θέματα που του δίνονται κατά τύχη.

Στη συνθήκη της περίληψης (inclusion) οι εξεταζόμενοι καλούνται να χρησιμοποιήσουν τα θέματα των λέξεων ως βοήθεια για να θυμηθούν την τρισύλλαβη λέξη που έχουν προηγουμένως ακούσει και ξεκινά με το συγκεκριμένο θέμα (π.χ για το θέμα "πατ"=πατάτα) ή διαφορετικά να συμπληρώσουν το θέμα με την πρώτη τρισύλλαβη λέξη που τους έρχεται στη σκέψη. Σε αυτή τη συνθήκη δεχόμαστε ότι ο εξεταζόμενος θα συμπληρώσει το θέμα που του δίνεται με τη σωστή λέξη, είτε γιατί την ανακαλεί συνειδητά (πιθανότητα E =explicit memory=άμεση μνήμη), είτε γιατί η λέξη αυτή του έρχεται ασυνείδητα στη σκέψη (πιθανότητα I =implicit memory=έμμεση μνήμη), όταν η συνειδητή ανάκληση δεν είναι δυνατή (πιθανότητα $1 - E$), ή και τυχαία (πιθανότητα g). Σύμφωνα με το μοντέλο του Buchner η απόδοση του εξεταζόμενου σ'αυτή τη συνθήκη περιγράφεται από την εξίσωση (1): $Inclusion = E+(1-E) \cdot [I+(1-I) \cdot g]$ ¹⁴⁸ όπου η παράμετρος E αντιστοιχεί στην άμεση μνήμη (explicit memory), η παράμετρος I στην έμμεση μνήμη (implicit memory) και η παράμετρος g στο βασικό επίπεδο ή αλλιώς στην πιθανότητα τυχαίας απάντησης με τη συγκεκριμένη λέξη στη συνθήκη της περίληψης.

Κατά τη συνθήκη του αποκλεισμού, η διαδικασία που ακολουθήσαμε ήταν η ίδια εκτός από την οδηγία προς τους εξεταζόμενους να συμπληρώσουν τα θέματα που τους δίδονταν με τρισύλλαβες λέξεις διαφορετικές από αυτές που είχαν προηγουμένως ακούσει, διαφορετικά και πάλι με την πρώτη λέξη που τους ερχόταν στη σκέψη. Σε αυτή τη συνθήκη δεχόμαστε ότι ο εξεταζόμενος θα συμπληρώσει το θέμα που του δίνεται με μια λέξη που είχε πριν ακούσει, εφόσον αυτή έρθει ασυνείδητα στη σκέψη του, δηλαδή, χωρίς να συνειδητοποιεί ότι την έχει ακούσει κατά τη διάρκεια της αναισθησίας (έμμεση μνήμη). Η επίδραση της άμεσης μνήμης σε αυτή τη συνθήκη θα οδηγούσε σε λιγότερο συχνές σωστές απαντήσεις. Η απόδοση της μνήμης κατά τη συνθήκη του αποκλεισμού σύμφωνα με το μοντέλο του Buchner, περιγράφεται από τη εξίσωση (2): $Exclusion = (1-E) \cdot [I+(1-I) \cdot h]$ ¹⁴⁸ όπου η παράμετρος h αντιστοιχεί στο βασικό επίπεδο ή αλλιώς στην πιθανότητα τυχαίας απάντησης με τη συγκεκριμένη λέξη στη συνθήκη του αποκλεισμού.

Ο συνδυασμός των εξισώσεων (1) και (2) επιτρέπει τον ποσοτικό υπολογισμό της συμβολής της άμεσης (E) και της έμμεσης μνήμης (I) στη δοκιμασία της μνήμης.

Πριν την έναρξη της φάσης της εξέτασης, σε κάθε συνθήκη εξηγήσαμε στους εξεταζόμενους τις οδηγίες συμπλήρωσης των θεμάτων των λέξεων. Οι κανόνες που θέταμε ήταν: (α) να περιλαμβάνονται μόνο τρισύλλαβες λέξεις, (β) όχι πληθυντικός, (γ) όχι κύρια ονόματα, (δ) όχι κλήσεις ρημάτων (μόνο ενεστώτας) και (ε) ο χρόνος

συμπλήρωσης κάθε θέματος να είναι 30 δευτερόλεπτα . Αν εντός αυτού του χρόνου ο εξεταζόμενος απαντούσε σύμφωνα με τους κανόνες, προχωρούσαμε στο επόμενο θέμα, διαφορετικά τον ενημερώναμε για το λάθος του, επαναλαμβάναμε το θέμα και τον ενθαρρύναμε να ξαναπροσπαθήσει μια φορά. Πριν από την έναρξη της δοκιμασίας διαθέταμε επαρκή χρόνο για επεξηγήσεις. Στη φάση της εξέτασης οι λέξεις εκφωνούνταν στον εξεταζόμενο πάλι μέσω ακουστικών από το φορητό υπολογιστή και ήταν ακουστές μόνο από τον ίδιο.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τυχαιοποίηση

Κάθε εξεταζόμενος κατατάσσονταν τυχαία στην ομάδα Α του σεβοφλουρανίου ή Β της προποφόλης και επιπλέον σε μία από τις τρεις ομάδες του ισοζυγισμένου σχήματος του πίνακα 5 με τη μέθοδο του "κλήρου εντός κλειστού φακέλου". Επιπλέον η σειρά παρουσίασης των λέξεων της κάθε λίστας ήταν τυχαία και διαφορετική για κάθε εξεταζόμενο βάσει κατάλληλου προγράμματος του φορητού υπολογιστή για να αποφύγουμε τα φαινόμενα οικειότητας. Με αυτόν τον τρόπο κάθε εξεταζόμενος ουσιαστικά άκουγε μια διαφορετική εκδοχή του ακουστικού ερεθίσματος. Παρομοίως και η ομάδα ελέγχου των εξεταζομένων που δεν έλαβαν γενική αναισθησία με τη μέθοδο του κλήρου κατατάσσονταν σε μία από τις 3 ομάδες του ισοζυγισμένου σχήματος.

Στατιστική ανάλυση

Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν συνολικά 100 ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία, 50 με σεβοφλουράνιο και 50 με προποφόλη, ενώ το πλήθος της ομάδας ελέγχου ήταν 50 εξεταζόμενοι. Για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το ποσοστό ορθών απαντήσεων επί του συνόλου των λέξεων τις οποίες άκουσε, και το ποσοστό αυτό καλείται εφεξής hit rate . Επίσης για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το ποσοστό τυχαίας απαντήσης με τις προκαθορισμένες λέξεις επί του συνόλου των λέξεων αντιπερισπασμού (οι οποίες δεν είχαν παρουσιαστεί κατά την διάρκεια της γενικής αναισθησίας) και αυτό καλείται εφεξής base rate (βασικό επίπεδο).

Με δεδομένα τα hit rates και τα base rates σε κάθε συνθήκη για τις 3 ομάδες BIS (21-40, 41-60, 61-80) και για τους δύο αναισθητικούς παράγοντες (σεβοφλουράνιο και προποφόλη) υπολογίστηκαν οι τιμές των μεταβλητών της άμεσης μνήμης E (explicit memory) και της έμμεσης μνήμης I (implicit memory) συνολικά αλλά και για κάθε επιμέρους ομάδα.

Εκτελέσθηκε έλεγχος κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov, QQ-plot) και έλεγχος ίσων διακυμάνσεων (Levene test) για τις ποσοτικές μεταβλητές, προκειμένου να εξετασθεί σε ποιες περιπτώσεις είναι εφικτό να εφαρμοσθούν παραμετρικοί στατιστικοί έλεγχοι και σε ποιες περιπτώσεις πρέπει να καταφύγουμε στους αντίστοιχους μη παραμετρικούς ελέγχους.

Ο τρόπος με τον οποίο χειριστήκαμε τις αρνητικές τιμές, όταν αυτές προέκυπταν σε ποσότητες για τις οποίες μια αρνητική τιμή δεν έχει νόημα, ήταν η μέθοδος truncation (επίσης γνωστή από τις παλινδρομήσεις truncated, Tobit).¹⁵³ Σύμφωνα με την μέθοδο αυτή οι αρνητικές τιμές μνήμης τέθηκαν ίσες με το μηδέν. Ωστόσο, οι τιμές αυτές ήταν λίγες και αυτή η περικοπή δεν επηρέασε την υπόθεση της κανονικότητας εκεί όπου αυτή υπήρχε. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι έλεγχοι σε περικομμένες μεταβλητές επαληθεύτηκαν με επιπλέον ελέγχους με την μέθοδο Bootstrap.¹⁵⁴

Σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής άκουσε λιγότερες από τρεις λέξεις σε κάποια συνθήκη τον εξαιρέσαμε από την συγκεκριμένη συνθήκη. Αυτό έγινε γιατί αν για παράδειγμα έβρισκε τυχαία έστω και μια λέξη, τότε το αντίστοιχο hit rate θα γινόταν 0,5 και αυτό θα αλλοίωνε πολύ την μέση τιμή.

Εκτελέστηκαν μονόπλευρα t test για να ελεγχθεί αν η εκάστοτε μνήμη διαφέρει από το μηδέν.¹⁵⁵

Οι τιμές του BIS κατά την διάρκεια της αναισθησίας καταγράφονταν και προκειμένου να ελεγχθούν οι διακυμάνσεις της μνήμης σε σχέση με το βάθος της αναισθησίας κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ζώνες: 21-40 που αντιστοιχούν σε βαθιά αναισθησία, 41-60 που αντιστοιχούν σε επαρκή χειρουργική αναισθησία και 61-80 που αντιστοιχούν σε ελαφρά αναισθησία.

Για τον έλεγχο της διαφοράς των μέσων τιμών μνήμης μεταξύ των διαφόρων επιπέδων BIS, αλλά και μεταξύ των δύο φαρμάκων για την ίδια κατηγορία BIS, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο paired t-test ή το αντίστοιχο μη παραμετρικό των Wilcoxon. Για τον έλεγχο της μνήμης σε σχέση με άλλους παράγοντες επιλέχθηκε η μέθοδος ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), ή ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος των Kruskal-Wallis και για τον έλεγχο των ανά δύο διαφορών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Bonferroni. Αυτό αφορούσε κυρίως ελέγχους σχετικούς με το φύλο, την εκπαίδευση, την βαρύτητα της επέμβασης κλπ.

Για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της μνήμης και ποσοτικών μεταβλητών (ηλικία, διάρκεια αναισθησίας, διάρκεια επέμβασης)

χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης των Pearson (στην περίπτωση κανονικά κατανομημένων μεταβλητών) και Spearman.

Επίσης έγιναν έλεγχοι συσχέτισης (Pearson και/ή Spearman) μεταξύ της μνήμης και των διάφορων αιμοδυναμικών και αναπνευστικών παραμέτρων (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, κεντρική θερμοκρασία, κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O₂, τελοεκπνευστικό CO₂) που κατεγράφησαν κατά την διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Επιπλέον, για τις εν λόγω παραμέτρους έγιναν έλεγχοι μεταξύ εκείνων των ασθενών που παρουσίασαν ακραίες τιμές ζωτικών σημείων και εκείνων που δεν παρουσίασαν ακραίες τιμές (t-test).

Σε όλους τους ελέγχους ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας επιλέχθηκε το $p < 0,05$. Η μέση δύναμη της μελέτης (power of the study), βάσει του μεγέθους των δειγμάτων μας για τις διενεργούμενες δοκιμασίες και με προκαθορισμένο $\alpha = 0,05$, υπολογίστηκε στο 0,88 που θεωρείται ικανοποιητικό.^{156,157}

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα αρχικά περιελήφθησαν 100 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν γενική αναισθησία. Επτά εξεταζόμενοι εξαιρέθηκαν από το πρωτόκολλο, είτε γιατί έφυγαν από το νοσοκομείο πριν τη φάση της εξέτασης μετεγχειρητικά (ένας), είτε λόγω ατυχηματικής χορήγησης μιδαζολάμης (ένας) ή λόγω τεχνικού προβλήματος του BIS (δύο) ή του φορητού υπολογιστή που χρησιμοποιούσαμε στη φάση παρουσίασης του υλικού (δύο) ή τέλος λόγω άρνησης τους να συμμετάσχουν στη φάση εξέτασης, παρά την αρχική συγκατάθεσή τους προεγχειρητικά (τέσσερις). Έτσι, τελικά, τα αποτελέσματά μας βασίστηκαν σε 93 εξεταζόμενους που έλαβαν γενική αναισθησία, 45 από την ομάδα του σεβοφλουρανίου (στην ομάδα αυτή το σεβοφλουράνιο ήταν ο κύριος αναισθητικός παράγοντας) και 48 από την ομάδα της προποφόλης (στην ομάδα αυτή η προποφόλη ήταν ο κύριος αναισθητικός παράγοντας). Από τους 50 εθελοντές που δεν έλαβαν αναισθησία τελικά 45 συμμετείχαν στη μελέτη, γιατί οι πέντε δεν εμφανίστηκαν στη φάση εξέτασης.

Από τους ασθενείς που έλαβαν αναισθησία οι 31 ήταν άνδρες και οι 62 ήταν γυναίκες. Οι 65 είχαν το πολύ βασική εκπαίδευση (έως 12 χρόνια), ενώ 28 είχαν πανεπιστημιακή μόρφωση (>16 χρόνια), 24 υποβλήθηκαν σε μέσης βαρύτητας επεμβάσεις (π.χ αρθροσκόπηση, αποκατάσταση κήλης, ρινοπλαστική, θυρεοειδεκτομή, αμυγδαλεκτομή κ.τ.λ.) και 69 σε μείζονος βαρύτητας επεμβάσεις (π.χ. σπονδυλοδεσία, κοιλιακή υστερεκτομή, λαπαροτομία, ολική αρθροπλαστική, νεφρεκτομή, μαστεκτομή κ.τ.λ.).

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $41,1 \pm 11,56$ έτη, η μέση διάρκεια της αναισθησίας ήταν $140,28 \pm 58,06$ λεπτά και η μέση διάρκεια των επεμβάσεων ήταν $113,18 \pm 47,88$ λεπτά. Η τομή στο δέρμα γινόταν κατά μέσο όρο $10,98 \pm 8,24$ λεπτά μετά την έναρξη του ακουστικού ερεθίσματος, ενώ η δοκιμασία μνήμης διεξαγόταν σε μέσο χρόνο $25,77 \pm 3,05$ ώρες μετά την επέμβαση, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6.

Σύμφωνα με τις απαντήσεις τους στη συνέντευξη αδρού ελέγχου διεγχειρητικής διατήρησης της συνείδησης (awareness) του Brice, κανένας εξεταζόμενος δεν φάνηκε να είχε συνείδηση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις της άμεσης και της έμμεσης μνήμης για τους εξεταζόμενους των τριών κατηγοριών BIS ανεξαρτήτως αναισθητικού παράγοντα, αλλά και αυτών που δεν έλαβαν γενική αναισθησία, αποδίδονται στον πίνακα 7. Οι στατιστικοί έλεγχοι που εφαρμόστηκαν στα αποτελέσματα των εξεταζόμενων στη δοκιμασία μνήμης έδειξαν την ανυπαρξία της άμεσης μνήμης τόσο για BIS<41 και 41-60 όσο και για BIS 61-80 ($p>0,05$). Από τους συγκριτικούς στατιστικούς ελέγχους μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών BIS προέκυψε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά την άμεση μνήμη μεταξύ των εξεταζόμενων όλων των κατηγοριών BIS ($p=1$), αλλά υπάρχει διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αναισθησία (και για τις τρεις κατηγορίες BIS) και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία ($p=0$). (Πίνακας 8) Από τους συγκριτικούς στατιστικούς ελέγχους των μέσων τιμών της άμεσης μνήμης για τους δύο αναισθητικούς παράγοντες (προποφόλη και σεβοφλουράνιο) δεν προκύπτουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρά μόνο στην κατηγορία BIS 61-80 με ψηλότερο σκορ στην ομάδα της προποφόλης, αλλά κι αυτό άνευ κλινικής σημασίας, αφού η συνεισφορά της άμεσης μνήμης δε θεωρείται στατιστικώς σημαντική για καμία κατηγορία ή φάρμακο. (Πίνακας 9)

Η έμμεση μνήμη βρέθηκε ότι διατηρείται (είναι μεγαλύτερη από το μηδέν) για BIS 41-60 ($p=0.001$) και για BIS 61-80 ($p=0,008$) ενώ χάνεται για BIS<40 ($p=0,09$). Ο πίνακας 7 αποδίδει τις μέσες τιμές της έμμεσης μνήμης (I) των εξεταζόμενων που έλαβαν αναισθησία στις 3 κατηγορίες BIS ανεξαρτήτως αναισθητικού παράγοντα και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία. Σε ό,τι αφορά την έμμεση μνήμη, δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των εξεταζόμενων (α) με BIS 41-60 και 61-80 ($p=0,067$), (β) 41-60 και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία ($p=1$) και (γ) 61-80 και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία ($p=0,476$), ενώ διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των εξεταζόμενων (α) με BIS 21-40 και 41-60 ($p=0$), (β) 21-40 και 61-80 ($p=0,017$) και (γ) 21-40 και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία ($p=0$) (Πίνακας 8). Επιπλέον, διαπιστώσαμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα σκορ της έμμεσης μνήμης πριν ($I=0,0422\pm 0,0974$) και μετά τη χειρουργική τομή ($I=0,0913\pm 0,0708$) για BIS 41-60 ($p=0,004$). Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των base rates στις δύο συνθήκες, της περίληψης ($g=0,0365\pm 0,0604$) και του αποκλεισμού ($h=0,0516\pm 0,0746$) ($p=0,127$).

Οι έλεγχοι που έγιναν για τις επιδράσεις του αναισθητικού φαρμάκου πάνω στην απόδοση της μνήμης έδειξαν ότι υπάρχει επίδραση του είδους του φαρμάκου στην έμμεση μνήμη για BIS 41-60 γενικά ($p=0,016$), καθώς και για BIS 41-60 μετά τη χειρουργική τομή ($p=0,005$), με την προποφόλη να καταστέλλει την έμμεση μνήμη περισσότερο από το σεβοφλουράνιο και στις δύο περιπτώσεις. (Πίνακας 10)

Από τους ελέγχους συσχέτισης των συνεχών μεταβλητών με την άμεση και την έμμεση μνήμη, προκύπτει ότι (α) η ηλικία έχει μια πολύ ασθενή αλλά, πάντως, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την έμμεση μνήμη για BIS 41-60, τόσο γενικά ($p=0,019$), όσο και ειδικότερα μετά τη χειρουργική τομή ($p=0,047$) και (β) ότι το φύλο ασκεί κάποιου είδους επίδραση στην άμεση μνήμη για BIS 61-80 ($p=0,076$) και στην έμμεση μνήμη για BIS 41-60 πριν τη χειρουργική τομή ($p=0,016$) με τους άνδρες να υπερτερούν.

Οι έλεγχοι που έγιναν για την επίδραση του βαθμού βαρύτητας της επέμβασης στην απόδοση της μνήμης, προκύπτει ότι ο βαθμός βαρύτητας έχει επίδραση στην άμεση ($p=0,01$) και την έμμεση μνήμη για BIS 41-60 ($p=0,04$) καθώς και στην έμμεση μνήμη για BIS 41-60 μετά τη χειρουργική τομή ($p=0,04$). Η έμμεση μνήμη σε χειρουργικό βάθος αναισθησίας φαίνεται να ενισχύεται με την αύξηση της βαρύτητας της επέμβασης. (πίνακας 11)

Τέλος, έγιναν αναλύσεις και έλεγχοι συσχέτισης της μνήμης με τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, κεντρική θερμοκρασία) και τις αναπνευστικές παραμέτρους (κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε O_2 και τελοεκπνευστικό CO_2) τα οποία καταγράφονταν αναλυτικά κατά την διάρκεια της επέμβασης. Ο πίνακας 12 αποδίδει τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις, τις ακραίες τιμές και το εύρος των καταγραφόμενων δεδομένων κατηγοριοποιημένων ανά κατηγορία BIS. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 12 τα ζωτικά σημεία έχουν γενικά μικρές τυπικές αποκλίσεις σε σχέση με τις μέσες τιμές τους, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζουν μεγάλο εύρος. Αυτό υπονοεί την ύπαρξη λίγων στο πλήθος σημείων outliers. Ελέγχθηκαν η συσχέτιση του συνόλου των ζωτικών σημείων που κατεγράφησαν με την απόδοση κάθε τύπου μνήμης ξεχωριστά. Από αυτούς τους ελέγχους συσχέτισης δεν προκύπτουν αξιολογήσιμα συμπεράσματα π.χ. προκύπτει ότι υπάρχει ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ της έμμεσης μνήμης για BIS 41-60 και του $EtCO_2$ (mmHg) ($p=0,2$) η οποία όμως συσχέτιση γίνεται ακόμα ασθενέστερη όταν αφαιρεθούν μερικά σημεία outliers. Αυτό μας έδωσε την ιδέα να γίνει έλεγχος όχι στο σύνολο των μετρήσεων, αλλά μεταξύ των scores μνήμης

ασθενών που παρουσίασαν ακραίες τιμές και αυτών που δεν παρουσίασαν ακραίες τιμές. Και πάλι από αυτό τον έλεγχο δεν προέκυψε κάποια επίδραση (η χαμηλότερη τιμή p ήταν $p=0,20$ και σχετιζόταν με την αρτηριακή πίεση).

| | Εξεταζόμενοι που έλαβαν σεβοφλουράνιο | Εξεταζόμενοι που έλαβαν προποφόλη | Εξεταζόμενοι που δεν έλαβαν αναισθησία | p |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------|
| n | 48 | 45 | 45 | |
| Ηλικία (χρόνια) | 43,13±11,50 | 38,96±11,37 | 40,16±7,65 | 0,142 |
| Φύλο: άρρεν / θύλη | 17/31 | 14/31 | 19/26 | 0,122 |
| Μορφωτικό επίπεδο (χρόνια) | 13,1±1,75 | 13,42±1,93 | 13,33±1,90 | 0,561 |
| Διάρκεια αναισθησίας (ώρες) | 138,77±52,47 | 141,89±64,06 | | 0,672 |
| Διάρκεια επέμβασης (ώρες) | 111,58±42,06 | 114,89±53,83 | | 0,802 |
| Διάρκεια διαλείμματος (ώρες) | 26,00±2,85 | 25,53±3,27 | | 0,431 |

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά εξεταζόμενων, επέμβασης, αναισθησίας και διάρκεια διαλείμματος ακουστικού ερεθίσματος - εξέτασης. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Άμεση μνήμη | Έμμεση μνήμη |
|---|----------------------|----------------------|
| BIS 21-40 | 0,0395±0,0687 | 0,0126±0,0407 |
| BIS 41-60 | 0,0407±0,0676 | 0,0958±0,0788 |
| BIS 61-80 | 0,0367±0,0711 | 0,0450±0,0874 |
| Ασθενείς που δεν έλαβαν αναισθησία | 0,1141±0,1069 | 0,0893±0,0776 |

Πίνακας 7. Μέσες τιμές άμεσης και έμμεσης μνήμης των εξεταζόμενων που έλαβαν αναισθησία στις 3 κατηγορίες BIS ανεξαρτήτως αναισθητικού παράγοντα και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Ασθενείς που έλαβαν αναισθησία | | Ασθενείς που δεν έλαβαν αναισθησία | p |
|--------------|--------------------------------|-------------|------------------------------------|-------|
| Άμεση μνήμη | BIS 21-40 | 0,039±0,068 | 0,110±0,113 | 0 |
| | BIS 41-60 | 0,040±0,067 | | 0 |
| | BIS 61-80 | 0,036±0,071 | | 0 |
| Έμμεση μνήμη | BIS 21-40 | 0,012±0,040 | 0,096±0,084 | 0 |
| | BIS 41-60 | 0,095±0,078 | | 1 |
| | BIS 61-80 | 0,045±0,087 | | 0,476 |

Πίνακας 8. Άμεση και έμμεση μνήμη για τις τρεις κατηγορίες BIS των εξεταζόμενων που έλαβαν αναισθησία (ανεξαρτήτως αναισθητικού παράγοντα) και αυτών που δεν έλαβαν αναισθησία. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Άμεση μνήμη (BIS 21-40) | Άμεση μνήμη (BIS 41-60) | Άμεση μνήμη (BIS 61-80) | Άμεση μνήμη πριν τη χειρουργική τομή (BIS 41-60) | Άμεση μνήμη μετά τη χειρουργική τομή (BIS 41-60) |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|
| Προποφόλη | 0,055±0,086 | 0,045±0,082 | 0,066±0,089 | 0,075±0,127 | 0,044±0,084 |
| Σεβοφλουράνιο | 0,024±0,042 | 0,034±0,046 | 0,004±0,015 | 0,083±0,122 | 0,030±0,043 |
| p | 0,06 | 0,437 | 0,034 | 0,829 | 0,337 |

Πίνακας 9. Άμεση μνήμη για τις τρεις κατηγορίες BIS των εξεταζόμενων που έλαβαν σεβοφλουράνιο και προποφόλη. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Έμεση μνήμη BIS 21-40 | Έμεση μνήμη BIS 41-60 | Έμεση μνήμη BIS 61-80 | Έμεση μνήμη πριν τη χειρουργική τομή (BIS 41-60) | Έμεση μνήμη μετά τη χειρουργική τομή (BIS 41-60) |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---|
| Προποφόλη | 0,016±0,053 | 0,082±0,078 | 0,111±0,140 | 0,045±0,101 | 0,070±0,064 |
| Σεβοφλουράνιο | 0,009±0,024 | 0,124±0,095 | 0,046±0,088 | 0,038±0,094 | 0,113±0,071 |
| p | 0,439 | 0,016 | 0,15 | 0,782 | 0,005 |

Πίνακας 10. Έμεση μνήμη για τις τρεις κατηγορίες BIS των εξεταζόμενων που έλαβαν σεβοφλουράνιο και προποφόλη. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Άμεση μνήμη BIS 41-60 | Έμεση μνήμη BIS 41-60 | Έμεση μνήμη μετά τη χειρουργική τομή (BIS 41-60) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Μέσης βαρύτητας επεμβάσεις | 0,07±0,08 | 0,07±0,07 | 0,07±0,06 |
| Μείζονος βαρύτητας επεμβάσεις | 0,03±0,06 | 0,11±0,09 | 0,10±0,07 |
| p | 0,027 | 0,081 | 0,022 |

Πίνακας 11. Επίδραση του βαθμού βαρύτητας της επέμβασης στη μνήμη. (Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις.)

| | Mean | Std. Deviation | Range | Minimum | Maximum |
|-------------------------------------|----------|----------------|--------|---------|---------|
| BPmean (mmHg), BIS 61-80 | 90,16226 | 12,450386 | 71,330 | 55,000 | 126,330 |
| BPmean (mmHg) BIS 41-60 | 86,78207 | 12,202840 | 58,780 | 58,280 | 117,060 |
| BPmean (mmHg) BIS 21-40 | 85,22802 | 14,867619 | 81,600 | 45,000 | 126,600 |
| Tcentral (°C), BIS 61-80 | 36,07874 | 0,384332 | 1,930 | 35,300 | 37,230 |
| Tcentral (°C), BIS 41-60 | 36,16063 | 0,521513 | 3,529 | 35,193 | 38,723 |
| Tcentral (°C), BIS 21-40 | 36,12778 | 0,472458 | 2,333 | 35,021 | 37,355 |
| SaO ₂ , BIS 61-80 | 0,99295 | 0,006252 | 0,039 | 0,961 | 1,000 |
| SaO ₂ , BIS 41-60 | 0,99608 | 0,007403 | 0,053 | 0,947 | 1,000 |
| SaO ₂ , BIS 21-40 | 0,99536 | 0,008741 | 0,040 | 0,960 | 1,000 |
| EtCO ₂ (mmHg), BIS 61-80 | 27,90656 | 2,549773 | 15,150 | 22,850 | 38,000 |
| EtCO ₂ (mmHg), BIS 41-60 | 29,10696 | 2,814311 | 16,640 | 21,270 | 37,910 |
| EtCO ₂ (mmHg), BIS 21-40 | 29,13140 | 2,434532 | 14,010 | 22,560 | 36,570 |
| HR, BIS 61-80 | 63,03699 | 12,856825 | 57,000 | 48,000 | 105,000 |
| HR, BIS 41-60 | 67,31120 | 10,004540 | 54,290 | 49,140 | 103,430 |
| HR, BIS 21-40 | 68,12814 | 10,688094 | 48,680 | 48,150 | 96,830 |

Πίνακας 12. Ζωτικά σημεία και αναπνευστικές παράμετροι ανά κατηγορία BIS. (Όπου: BPmean=η μέση αρτηριακή πίεση, Tcentral=η κεντρική θερμοκρασία σώματος, SaO₂=ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης αίματος σε οξυγόνο, EtCO₂=το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα και HR=ο καρδιακός ρυθμός.)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η γενική αναισθησία καταστέλλει την άμεση μνήμη σε σημαντικό βαθμό, ενώ η έμμεση μνήμη φαίνεται να διατηρείται κατά τη διάρκεια της ελαφράς, αλλά και της χειρουργικής αναισθησίας, μάλιστα σε βαθμό συγκρίσιμο με την απουσία γενικής αναισθησίας. Και οι δύο μορφές μνήμης καταργούνται σε βαθιά αναισθησία. Η επιλογή του αναισθητικού παράγοντα διατήρησης της αναισθησίας φαίνεται να επιδρά στην έμμεση μνήμη, αφού η έμμεση μνήμη εξεταζόμενων που έλαβαν γενική αναισθησία με προποφόλη σε επίπεδο βάθους ύπνου χειρουργικής αναισθησίας (BIS 41-60), παρουσιάζεται κατεσταλμένη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν σεβοφλουράνιο. Επίσης, το χειρουργικό stress φαίνεται να επιδρά ενισχυτικά στην έμμεση μνήμη, καθώς η απόδοση των εξεταζόμενων σε ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη μνήμη εμφανίζεται βελτιωμένη μετά τη χειρουργική τομή, σε βάθος ύπνου χειρουργικής αναισθησίας, σε σχέση με πριν από αυτή για το ίδιο βάθος ύπνου, όπως και κατά τη διάρκεια επεμβάσεων μείζονος βαρύτητας σε σχέση με επεμβάσεις μεσαίας βαρύτητας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένας αριθμός άρθρων που μελετούν τη λειτουργία της άμεσης και της έμμεσης μνήμης κατά τη γενική αναισθησία με ποικίλα και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η διχογνωμία αυτή αποδίδεται στην έλλειψη σταθερής και κοινής μεθοδολογίας, με την εισαγωγή πλήθους διαφορετικών μεταβλητών (π.χ. οι αναισθητικοί παράγοντες, οι δόσεις τους, η βαρύτητα του χειρουργικού ερεθίσματος, το είδος του ακουστικού ερεθίσματος και ο τρόπος παρουσίασης του, το διάλειμμα παρουσίασης-εξέτασης κ.α.), αλλά και στη χρήση διαφορετικών δοκιμασιών μνήμης στις διάφορες μελέτες, με αποτέλεσμα να καθίστανται τα αποτελέσματα μη συγκρίσιμα.¹⁵⁸ Η "αιχμή του δόρατος" σε ότι αφορά τη διαμάχη για την επιλογή της δοκιμασίας ελέγχου της μνήμης έγκειται στο φαινόμενο της "δηλητηρίασης". Η απόδοση της έμμεσης μνήμης μπορεί να "δηλητηριάζεται" από συνειδητές διαδικασίες και αντίστροφα η άμεση μνήμη μπορεί να ενισχύεται από ασυνείδητες παρεμβολές.² Η μέθοδος της διαχωριστικής διαδικασίας του Jacoby είναι ένα χρήσιμο εργαλείο που επιτρέπει στον ερευνητή να παρακάμψει τα φαινόμενα αυτά, καθώς διαχωρίζει τη συμβολή του κάθε τμήματος της μνήμης (άμεση και έμμεση) χρησιμοποιώντας μία ενιαία δοκιμασία (στην περίπτωση μας τη δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος λέξεως).¹⁴⁴ Βέβαια και το

αρχικό μοντέλο του Jacoby δέχτηκε κριτική για κάποιες αυθαίρετες παραδοχές του και κυρίως γιατί αγνοεί τη συμβολή του τυχαίου και της προκατάληψης, που αναμφίβολα ενέχονται σε όλες τις δοκιμασίες μνήμης. Σε αυτό το σημείο φαίνεται να υπερέχει το μοντέλο του Buchner σε συνδυασμό με τη διαχωριστική διαδικασία, γιατί ενσωματώνει στο αρχικό μοντέλο την πιθανότητα του τυχαίου και του συστηματικού σφάλματος ή προκατάληψης (“guessing” and “response bias”).¹⁴⁸

Βασικό επίπεδο

Το βασικό επίπεδο (base rate) στη μελέτη μας, τόσο στη συνθήκη της περιλήψεως, όσο και του αποκλεισμού, είναι χαμηλότερα συγκριτικά με αυτά άλλων μελετών.^{1,2,145-147} Διάφοροι παράγοντες ενδεχομένως να εξηγούν αυτή τη διαφορά. Οι εξεταζόμενοι στη μελέτη μας καλούνταν να συμπληρώσουν τα θέματα που τους δίδονταν στη φάση της εξέτασης, σε τρισύλλαβες λέξεις αντί για λέξεις με 6 γράμματα που χρησιμοποιήθηκαν στις άλλες μελέτες. Επιπλέον, ο τρόπος επιλογής των λέξεων για τη δοκιμασία (τουλάχιστον άλλες 8 λέξεις μπορούσαν να συμπληρώσουν το θέμα), καθώς και οι κανόνες συμπλήρωσης, ήταν αρκετά αυστηροί (π.χ. αποκλείοντας λέξεις στον πληθυντικό και κύρια ονόματα), περιορισμοί που δεν υπήρχαν σε άλλες μελέτες.^{1,145-147} Ίσως μάλιστα η διαφορά στα αποτελέσματά μας σε σχέση με προηγούμενες μελέτες να οφείλεται στην ιδιαιτερότητα της ελληνικής γλώσσας, που προσφέρει πληθώρα εναλλακτικών λέξεων για τη συμπλήρωση του κάθε δοθέντος θέματος.

Στη μελέτη μας δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των βασικών επιπέδων των δύο συνθηκών ($g = 0,036$ για τη συνθήκη της περιλήψης και $h = 0,051$ για τη συνθήκη του αποκλεισμού, $t = 1,539$, $df = 92$, $p = 0,127$). Η μη ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς μεταξύ των βασικών επιπέδων των δύο συνθηκών, αντανακλά την ουδετερότητα των οδηγιών μας προς τους εξεταζόμενους για τη συμπλήρωση των θεμάτων. Δηλαδή, φαίνεται πως οι εξεταζόμενοι απαντούσαν με τα ίδια κριτήρια στη συμπλήρωση των θεμάτων που τους δίδονταν στη φάση της εξέτασης, τόσο στη συνθήκη της περιλήψεως, όσο και του αποκλεισμού. Αυτό έχει σημασία, γιατί αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την εφαρμογή του μοντέλου του Buchner στα αποτελέσματά μας.

Άμεση μνήμη

Κανένας εξεταζόμενος δεν ανέφερε διατήρηση συνειδήσεως (awareness), ούτε ανακάλεσε συνειδητά οποιοδήποτε διεγχειρητικό σύμβαμα, σύμφωνα με τη συνέντευξη του Brice. Οι όροι συνείδηση (awareness) και συνειδητή άμεση μνήμη (explicit memory) συχνά συγχέονται, τόσο στην προφορικό λόγο, όσο και στη βιβλιογραφία, αλλά δεν είναι συνώνυμοι. Στα πλαίσια της γενικής αναισθησίας, η χρήση του όρου awareness υπονοεί την ικανότητα αντίληψης διεγχειρητικών συμβάντων. Η άμεση μνήμη αναφέρεται στην ικανότητα ανάκλησης αυτών των συμβάντων μετεγχειρητικά. Λέγεται μάλιστα ότι δεν είναι αυτή καθ' εαυτή η συνειδητοποίηση διεγχειρητικών συμβάντων που προκαλεί ψυχολογικό stress, αλλά η ανάμνηση της. Οι Griffith και Jones περιέγραψαν 5 στάδια βαθμιαίας απώλειας της συνειδήσεως κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας με ή χωρίς συνοδό μνήμη:¹⁵⁸

1. Συνειδητή αντίληψη με άμεση μνήμη.
2. Συνειδητή αντίληψη χωρίς άμεση μνήμη.
3. Όνειρα
4. Ασυνείδητη αντίληψη με έμμεση μνήμη.
5. Ασυνείδητη αντίληψη χωρίς έμμεση μνήμη.

Το συνολικό (ανεξαρτήτως κατηγορίας BIS) αποτέλεσμα της άμεσης μνήμης στη μελέτη μας ήταν συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα παλιότερων μελετών, όπως των Lubke και Chaves,^{1,2} σε ότι αφορά τη συγκεκριμένη μνήμη, αν και το μέσο επίπεδο ύπνου ήταν βαθύτερο στη δική μας μελέτη. Ουσιαστικά δεν διαπιστώσαμε καμία συμβολή της άμεσης μνήμης στην συνολική απόδοση της μνήμης ανεξαρτήτως βάθος ύπνου (και στις τρεις ομάδες του BIS).

Ακόμα και στην ομάδα των ελαφρά αναισθητοποιημένων εξεταζόμενων της μελέτης μας, με BIS=61-80, η συμβολή της άμεσης μνήμης ήταν ασήμαντη. Αν και στο παρελθόν δημοσιεύτηκαν μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα,¹¹⁰ ωστόσο υπήρξαν και άλλες μελέτες^{145,146} που υποστήριζαν την ύπαρξη μιας ασθενούς μορφής άμεσης μνήμης που λειτουργεί σε στάδια ελαφράς αναισθησίας, απουσία συνειδητής καταγραφής πληροφοριών και που οι ίδιοι οι ερευνητές αποκαλούν "ασυνείδητη ελεγχόμενη μνήμη". Σε αυτές τις δύο μελέτες, ασθενείς υπό ελαφρά γενική αναισθησία για καισαρική τομή (BIS>70)¹⁴⁵ στην πρώτη και οριακό επίπεδο αναισθησίας πριν την έναρξη της επέμβασης¹⁴⁶ στη δεύτερη, επέλεγαν σωστά να

περιλάβουν και να αποκλείσουν λέξεις στις συνθήκες της περίληψης και του αποκλεισμού αντίστοιχα, χωρίς να θυμούνται συνειδητά καμία λέξη, γεγονός που υποδεικνύει κάποιο βαθμό ελέγχου πάνω στις παρουσιαζόμενες πληροφορίες. Άλλοι ερευνητές όπως οι Stapleton,¹⁴⁷ Chaves² αλλά και εμείς, δεν έχουμε πειστεί για την ύπαρξη αυτής της υβριδικής μνήμης. Ο Stapleton προτείνει ότι οι εξεταζόμενοι στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν πολύ προσεκτικοί στις απαντήσεις τους. Πιθανώς απέρριπταν οικείες λέξεις ή λέξεις που τους έρχονταν στο μυαλό με μεγάλη ευκολία, ενδεχομένως επηρεασμένοι από τους ερευνητές, που επέμεναν να ρωτούν τους εξεταζόμενους εάν συνειδητά θυμούνταν κάποια λέξη σε κάθε καινούριο θέμα που τους έδιδαν. Στις δοκιμασίες μνήμης οι οδηγίες των ερευνητών μπορούν να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό τις απαντήσεις των εξεταζόμενων.

Σε ό,τι αφορά την επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στο συγκεκριμένο τύπο μνήμης και πάλι δεν προέκυψε κάτι τέτοιο από τη μελέτη μας. Στην ομάδα της προποφύλης δεν διαπιστώθηκε διατήρηση της άμεσης μνήμης, ούτε κατά τη διάρκεια της ελαφράς αναισθησίας, όπως και στις μελέτες με προποφύλη των Lubke σε τραυματίες¹ και του Stapleton,¹⁴⁷ αλλά ούτε και κατά τη διάρκεια της επαρκούς και βαθιάς αναισθησίας, όπως και σε προηγούμενες μελέτες.^{3,137,138} Ομοίως στην ομάδα του σεβοφλουρανίου δεν προέκυψε συμβολή της άμεσης μνήμης στην απόδοση της μνήμης συνολικά. Οι Chaves² και Lubke¹⁴⁵ διαπίστωσαν διατήρηση της άμεσης μνήμης σε ελαφρά και όχι σε επαρκώς και βαθιά αναισθητοποιημένους ασθενείς με ισοφλουράνιο, αλλά αυτό πιθανώς να οφείλεται σε στιγμές πολύ επιφανειακής αναισθησίας. Δεν υπάρχουν μελέτες για το συγκεκριμένο είδος μνήμης για το σεβοφλουράνιο.

Έμμεση μνήμη

Από τη μελέτη μας διαπιστώθηκε διατήρηση της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια της ελαφράς και επαρκούς, αλλά όχι της βαθιάς αναισθησίας, σε βαθμό συγκρίσιμο με των εξεταζόμενων που δεν έλαβαν αναισθησία. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην απόδοση της μνήμης μεταξύ των ομάδων των ελαφρά, των επαρκώς και των μη αναισθητοποιημένων εξεταζόμενων. Η επιλογή του αναισθητικού παράγοντα φάνηκε να επηρεάζει την έμμεση μνήμη ασθενών σε επαρκές βάθος αναισθησίας, με την προποφύλη να δρά περισσότερο κατασταλτικά σε αυτή την ομάδα, παρά το γεγονός ότι τα συνολικά αποτελέσματα της μνήμης,

ανεξάρτητα από βάθος αναισθησίας, δε διέφεραν για τους δύο αναισθητικούς παράγοντες. Η απόδοση της έμμεσης μνήμης ανεξαρτήτως αναισθητικού παράγοντα εμφανίζεται ενισχυμένη σε επαρκές βάθος αναισθησίας μετά τη χειρουργική τομή σε σχέση με πριν. Παραδόξως δεν καταφέραμε να επιβεβαιώσουμε αυτό το συμπέρασμα για την προποφύλη και το σεβοφλουράνιο ξεχωριστά.

Προποφύλη

Προκειμένου να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας με αυτά παλαιότερων ερευνών επικεντρωθήκαμε σε μελέτες ατόμων που έλαβαν γενική αναισθησία κυρίως με προποφύλη και σεβοφλουράνιο, με πιστοποιημένο με κάποιου είδους monitoring βάθους αναισθησίας, που αξιολογήθηκαν για την απόδοση της μνήμης τους με τη διαχωριστική διαδικασία. Ήδη παλαιότερες μελέτες προσπάθησαν να αποδείξουν τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία. Χωρίς κάποιου τύπου monitoring του βάθους αναισθησίας είναι αδύνατο να αποδείξει κάποιος ότι η έμμεση μνήμη εμμένει κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και ότι αυτό δεν οφείλεται σε στιγμές ελαφράς ή ανεπαρκούς αναισθησίας. Από την άλλη είναι σημαντικό να υπάρχει μία στοιχειωδώς κοινή μεθοδολογία σε ότι αφορά τη διαδικασία ελέγχου της μνήμης, προκειμένου να θεωρηθούν τα αποτελέσματα των ερευνών συγκρίσιμα.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με προποφύλη. Ο Münte διαπίστωσε διεγχειρητική διατήρηση της έμμεσης μνήμης που υποδεικνύεται από αυξημένη ταχύτητα ανάγνωσης μετεγχειρητικά ιστοριών που παρουσιάστηκαν διεγχειρητικά σε εξεταζόμενους σε στάδια ελαφράς και μέτριας αλλά όχι βαθιάς αναισθησίας με προποφύλη και ρεμιφεντανύλη σύμφωνα με τις ενδείξεις του Narcotrend.³ Το Narcotrend είναι ένα monitor βάθους αναισθησίας που λειτουργεί με μια κλίμακα 14 ηλεκτροεγκεφαλογραφικών σταδίων αναισθησίας που φαίνεται να συσχετίζονται καλά με το BIS.¹⁵⁹

Επίσης, ο Deeproσε διαπίστωσε σημαντική λειτουργία της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια επαρκούς γενικής αναισθησίας με προποφύλη σε δύο δημοσιεύσεις.^{134,135} Στην πρώτη τονίζει το ρόλο του χειρουργικού ερεθίσματος, αφού διαπιστώνει διατήρηση της έμμεσης μνήμης για λέξεις που παρουσιάστηκαν σε σταθερό, επαρκές βάθος αναισθησίας, μετά και όχι πριν τη χειρουργική τομή.¹³⁴ Ο Deeproσε υποστηρίζει και βιβλιογραφικά την άποψη ότι το χειρουργικό ερέθισμα και

η έκκληση των ορμονών του stress που αυτό προκαλεί επηρεάζουν ενισχυτικά τη μνήμη, αν και πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έμμεση μνήμη δεν είναι ευαίσθητη στο stress.¹⁶⁰

Ο Kerssens σε δύο μελέτες του απέτυχε να αποδείξει την ύπαρξη έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια επαρκούς γενικής αναισθησίας. Στην πρώτη μελέτη του σε ασθενείς που έλαβαν επαρκή γενική αναισθησία με προποφόλη και BIS=40-60 για προγραμματισμένη επέμβαση, δε διαπίστωσε την ύπαρξη έμμεσης μνήμης,¹³⁷ παρά το αντίθετο αποτέλεσμα σε προηγούμενη μελέτη του σε ίδιο βάθος αναισθησίας σε τραυματίες.¹ Στη μελέτη του σε τραυματίες ο Kerssens δε χρησιμοποιεί τη διαχωριστική διαδικασία, αλλά μια άλλη διαδικασία αξιολόγησης της μνήμης, τα “παραδείγματα κατηγορίας” (category exemplars). Ούτε όμως σε άλλη μελέτη του σε ασθενείς για προγραμματισμένη επέμβαση με επαρκή γενική αναισθησία με προποφόλη (ή ισοφλουράνιο) με BIS=50-55, δε διαπίστωσε την ύπαρξη έμμεσης μνήμης, παρά τη χρήση αυτή τη φορά της διαχωριστικής διαδικασίας και της δοκιμασίας συμπλήρωσης θέματος.¹³⁸ Σε αντίθεση με αυτά τα αποτελέσματα, έρχεται τρίτη έρευνά του σε ασθενείς με γενική αναισθησία με προποφόλη και αλφεντανίλη με BIS=60-70, που ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος και διαπιστώθηκε διατήρηση της μνήμης απουσία συνειδήσεως.¹⁴⁶ Οι ερευνητές ερμηνεύουν το αποτέλεσμα ως απόδειξη ύπαρξης της ασθενούς άμεσης μνήμης που προαναφέραμε, της “ασυνείδητης ελεγχόμενης” μνήμης.

Ο Struys δε διαπίστωσε διατήρηση της έμμεσης μνήμης σε εξωτερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές επεμβάσεις με γενική αναισθησία με προποφόλη και BIS=40-60.¹⁶¹ Ενδεχομένως αυτό να οφείλεται στη διαφορετική μεθοδολογία που χρησιμοποίησαν οι ερευνητές, αφού επέλεξαν τις διεγχειρητικές προτάσεις “intraoperative suggestions”, ως εργαλείο αξιολόγησης της μνήμης.

Ο Hadzidiakos, στην μελέτη του σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη για προγραμματισμένη επέμβαση με τη χρήση του μοντέλου του Buchner, δε διαπίστωσε την ύπαρξη έμμεσης μνήμης, όμως χρησιμοποιούσε συστηματικά μιδαζολάμη και το μέσο BIS της μελέτης του ήταν 32,5, πολύ χαμηλότερο από το μέσο BIS στη δική μας μελέτη (μέσο BIS=45±9) που αντιστοιχεί σε βαθιά αναισθησία, στην οποία, άλλωστε, ούτε εμείς διαπιστώσαμε διατήρηση της έμμεσης μνήμης.¹³⁶

Σεβοφλουράνιο

Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στην έμμεση μνήμη φαίνεται ότι απασχόλησε τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια, με εξίσου αντιφατικά αποτελέσματα όπως και η προποφόλη.

Ο Lubke πρώτος πρότεινε τη διατήρηση της μνήμης σε ασθενείς που έλαβαν ελαφρά γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο για καισαρική τομή.¹⁴⁵ Οι ερευνητές θεωρούν ότι λόγω του επιφανειακού βάθους αναισθησίας (μέσο BIS=76,3±3) η απόδοση των εξεταζόμενων στη δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος που χρησιμοποίησαν, οφείλεται στη λειτουργία αυτής που ονομάζουν “ασυνείδητη-ελεγχόμενη” μνήμη.

Ο Renna υποστήριξε τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς με γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο για συγκεντρώσεις τελοεκπνευστικού σεβοφλουρανίου μικρότερες από 1,2%, αλλά όχι για 1,5% και 2% ανεξαρτήτως BIS.¹⁴⁰ Διαφορές στη μεθοδολογία καθιστούν τα αποτελέσματά της μελέτης του Renna μη συγκρίσιμα με της δικής μας, κυρίως γιατί δεν υπάρχει αξιόπιστη συσχέτιση των συγκεντρώσεων του τελοεκπνευστικού σεβοφλουρανίου με τις τιμές του BIS, αλλά και γιατί χρησιμοποίησε μια δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων που παρουσιάστηκαν πριν την έναρξη της επέμβασης.

Ο Kerssens διαπίστωσε τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο για ορθοπεδικές επεμβάσεις με BIS=50-60.¹⁴¹ Οι ερευνητές αυτής της μελέτης χρησιμοποίησαν μια δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων που παρουσιάστηκαν διεγχειρητικά για να αξιολογήσουν τη μνήμη. Κάνουν, όμως, δύο παρατηρήσεις, πρώτον ότι τιτλοποίηση του BIS σε επίπεδα 50-60 δεν αποκλείουν αποκλίσεις πάνω από 60 οπότε, αυθαίρετα και χωρίς να το αποδεικνύουν, αποδίδουν τη λειτουργία της έμμεσης μνήμης σε αυτά τα διαστήματα και δεύτερον και πάλι χωρίς απόδειξη, ισχυρίζονται ότι η χορήγηση προεγχειρητικής αναλγησίας μειώνει την πιθανότητα διεγχειρητικής διατήρησης της μνήμης.

Ο Stonnel διαπίστωσε τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο για προγραμματισμένες επεμβάσεις.¹⁴² Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το μοντέλο του Buchner και διαπίστωσαν λειτουργία της έμμεσης μνήμης σε βάθος αναισθησίας που θεωρείται επαρκές, παρόλαυτα σημειώνουν ότι, χωρίς να υπάρχει συνειδητή μνήμη των λέξεων, το μοντέλο του

Buchner έδειξε συμβολή τόσο της έμμεσης, όσο και της άμεσης μνήμης, καθώς και ότι η πιθανότητα διατήρησης της μνήμης αυξάνει σημαντικά για τιμές του BIS >50.

Ο Aceto στη μελέτη του για τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης με σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο με τη χρήση ακουστικών κινητικών δυναμικών MAEPs (midlatency auditory evoked potentials) απέδειξε τη διατήρηση της έμμεσης μνήμης για ιστορίες που παρουσιάστηκαν στη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, αλλά μόνο στους ασθενείς εκείνους στους οποίου διατηρούνταν midlatency components, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ελαφρά αναισθησία.¹⁶² Δεν υπήρχε ένδειξη διατήρησης της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς σε βαθιά αναισθησία. Το μετρούμενο με τα MAEPs βάθος αναισθησίας στη συγκεκριμένη μελέτη δεν έχει κατηγοριοποιηθεί σε επίπεδα (βαθεία, επαρκής, ελαφριά αναισθησία) και επομένως δεν μπορούμε να το αντιστοιχίσουμε στις κατηγορίες BIS της δικής μας μελέτης.

Ο Kristoffer βρήκε ότι το σεβοφλουράνιο εμποδίζει την ακουστική εκμάθηση πληροφοριών σε ασθενείς που έλαβαν γενική αναισθησία για προγραμματισμένο χειρουργείο.¹⁴³ Ο Kristoffer χρησιμοποίησε για την έρευνά του μια δοκιμασία ελέγχου της μνήμης που βασίζεται στη διάκριση ήχων που άκουγαν οι εξεταζόμενοι κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας (auditory perceptual learning paradigm) που υπόκειται σε διαφορετικό εγκεφαλικό έλεγχο σε σχέση με τη δοκιμασία συμπλήρωσης θέματος.

Προποφώλη-σεβοφλουράνιο

Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία άλλες συγκριτικές μελέτες προποφώλης-σεβοφλουρανίου προκειμένου να συγκρίνουμε και να αξιολογήσουμε τα δικά μας αποτελέσματα σε σχέση με αυτές. Από τη δική μας έρευνα προκύπτει ότι αν και συνολικά (ανεξαρτήτως BIS) δε διαπιστώνεται διαφορά στην απόδοση της μνήμης μεταξύ των δύο φαρμάκων, εντούτοις όταν μελετάμε πιο ειδικά την επίδραση του είδους του φαρμάκου στην έμμεση μνήμη για την ομάδα επαρκούς βάθους αναισθησίας, που κατεξοχήν μας ενδιαφέρει, για BIS 41-60 τόσο γενικά ($p=0,016$), όσο και ειδικότερα μετά τη χειρουργική τομή ($p=0,005$), φαίνεται ότι η προποφώλη καταστέλλει την έμμεση μνήμη περισσότερο από το σεβοφλουράνιο και στις δύο περιπτώσεις. Υπάρχουν δύο συγκριτικές μελέτες της έμμεσης μνήμης με προποφώλη και ισοφλουράνιο. Σ'αυτή του Kerssens δε διαπιστώνεται σημαντική λειτουργία της έμμεσης μνήμης κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας για

κανέναν από τους δύο παράγοντες.¹³⁸ Υπάρχει διαφορά στο ποσοστό σωστών απαντήσεων μεταξύ των δύο ομάδων με υπεροχή στην ομάδα του ισοφλουρανίου αλλά όχι στατιστικώς σημαντική. Στη μελέτη του Münte ισορροπημένες αναισθητικές τεχνικές με ισοφλουράνιο και προποφόλη επιτρέπουν ελάχιστη και στατιστικά οριακή λειτουργία της έμμεσης μνήμης όπως φαίνεται με τη χρήση της δοκιμασίας επιλογής λεκτικών παραδειγμάτων (lexical decision paradigm).¹⁶³ Υποθέτουμε ότι η στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας του σεβοφλουρανίου σε ότι αφορά τα αποτελέσματα της έμμεσης μνήμης για το ίδιο βάθος αναισθησίας στη δική μας μελέτη εξηγείται από τους διαφορετικούς μηχανισμούς και τις διαφορετικές περιοχές δράσεις της προποφόλης και του σεβοφλουρανίου.¹⁶⁴

Χειρουργικό stress και έμμεση μνήμη

Ένα από τα ζητούμενα της μελέτης μας ήταν και το κατά πόσο το χειρουργικό stress επηρεάζει την έμμεση μνήμη. Η επίπτωση του οξέως stress στη μνήμη είναι ένα εξαιρετικά περίπλοκο και πολυπαραγοντικό θέμα. Στο παρελθόν διάφορες μελέτες έχουν υπογραμμίσει το ρόλο του χειρουργικού stress, δηλαδή του stress που προκαλείται ως αποτέλεσμα της χειρουργικής τομής και των χειρουργικών χειρισμών, ως ανεξάρτητου και αναγκαίου παράγοντα για τη διατήρηση της μνήμης κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας.^{134,165,166} Γνωρίζουμε βέβαια ότι το χειρουργικό ερέθισμα προκαλεί έκλυση ορμονών του stress, κατεχολαμινών και κορτιζόλης, που θεωρείται ότι επιδρούν μέσω της αμυγδαλής στη μνήμη και τη μάθηση.¹⁶⁷ Από πειράματα εξωγενούς χορήγησης επινεφρίνης σε ζώα θεωρείται ότι η επίδραση της επινεφρίνης στη μνήμη είναι τόσο ισχυρή ώστε μιμείται την επίδραση των συναισθημάτων ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο τη μνήμη ακόμα και για ουδέτερα ερεθίσματα.^{134,167} Παρόλαυτα, αν και το stress έχει ισχυρή επίπτωση στη μάθηση, η έμμεση μάθηση που οφείλεται στη λειτουργία της έμμεσης μνήμης μέχρι πρόσφατα δε θεωρούνταν ευαίσθητη στο stress.¹⁶⁸ Πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την ενισχυτική δράση του stress στην έμμεση μνήμη και ιδιαίτερα για αρνητικά γεγονότα.¹⁶⁰ Σε αυτό το συμπέρασμα καταλήξαμε και εμείς αφού στη μελέτη μας η απόδοση των εξεταζόμενων σε ό,τι αφορά την έμμεση μνήμη εμφανίζεται βελτιωμένη μετά τη χειρουργική τομή σε σχέση με πριν από αυτή για επαρκές βάθος ύπνου. Το ερώτημα πόσο stress ενισχύει τη μνήμη είναι ακόμα πιο δύσκολο να απαντηθεί. Γενικά δεχόμαστε ότι η σχέση δόσης- αποτελέσματος μεταξύ του stress και της μνήμης αποδίδεται από μια καμπύλη τύπου ανάστροφου U με τη

μνήμη να βελτιώνεται με το stress ως ένα βέλτιστο σημείο πέραν του οποίου η μνήμη επιδεινώνεται με το stress.¹⁶⁹ Όμως και αυτό έχει αμφισβητηθεί, αφού πιο πρόσφατα δεδομένα από πειράματα σε ποντίκια υποστηρίζουν μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ έντασης stress και μνήμης.¹⁷⁰ Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε βελτιωμένη απόδοση της έμμεσης μνήμης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μείζονος βαρύτητας συγκριτικά με αυτούς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μέτριας βαρύτητας στο ίδιο βάθος χειρουργικής αναισθησίας (BIS=41-60).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η γενική αναισθησία καταστέλλει την άμεση μνήμη ακόμα και ελαφρά αναισθητοποιημένων ατόμων σε σημαντικό βαθμό.
2. Η έμμεση μνήμη φαίνεται να διατηρείται κατά τη διάρκεια της ελαφράς, αλλά και της επαρκούς χειρουργικής αναισθησίας και μάλιστα σε βαθμό συγκρίσιμο με την απουσία γενικής αναισθησίας. Η μνήμη των ατόμων που δεν έχουν λάβει αναισθησία εμφανίζεται βελτιωμένη σε σχέση με αυτή ατόμων που έχουν λάβει, αυτό όμως οφείλεται στην αυξημένη συμβολή της άμεσης μνήμης στην πρώτη περίπτωση. Κάθε μορφή μνήμης καταργείται σε βαθιά αναισθησία.
3. Οι διάφοροι αναισθητικοί παράγοντες διατήρησης της αναισθησίας φαίνεται να επιδρούν διαφορετικά στην έμμεση μνήμη για το ίδιο βάθος αναισθησίας. Η έμμεση μνήμη εξεταζόμενων που έλαβαν γενική αναισθησία με προποφόλη σε βάθος ύπνου χειρουργικής αναισθησίας (BIS 41-60), παρουσιάζεται κατεσταλμένη σε σχέση με αυτών που έλαβαν σεβοφλουράνιο για το ίδιο βάθος αναισθησίας.
4. Το χειρουργικό stress φαίνεται να επιδρά ενισχυτικά στην έμμεση μνήμη, αφού η απόδοση της έμμεσης μνήμης ατόμων σε επαρκές βάθος ύπνου, εμφανίζεται βελτιωμένη μετά τη χειρουργική τομή σε σχέση με πριν από αυτή, καθώς και κατά τη διάρκεια επεμβάσεων μείζονος βαρύτητας σε σχέση με επεμβάσεις μεσαίας βαρύτητας.
5. Αναπνευστικές και αιμοδυναμικές μεταβλητές φαίνεται να μην επηρεάζουν την έμμεση μνήμη ατόμων που έλαβαν γενική αναισθησία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ιδέα της ασυνείδητης καταγραφής στη μνήμη λέξεων κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας για προγραμματισμένη επέμβαση, χωρίς οι ασθενείς να έχουν επίγνωση οποιουδήποτε διεγχειρητικού συμβάντος, έχει προταθεί από πολλούς,.

Σκοπός: Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της διαχωριστικής διαδικασίας για να μελετήσουμε τη λειτουργία της μνήμης κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με προποφόλη και σεβοφλουράνιο και να δούμε κατά πόσο αυτή επηρεάζεται από το βάθος αναισθησίας, τους αναισθητικούς παράγοντες, το χειρουργικό ερέθισμα καθώς και αιμοδυναμικούς και αναπνευστικούς παράγοντες.

Υλικό-Μέθοδος: Εκατό ασθενείς επιλέχθηκαν για να ακούσουν μια λίστα επαναλαμβανόμενων λέξεων μετά την εισαγωγή στην αναισθησία για προγραμματισμένη επέμβαση (50 που έλαβαν προποφόλη και 50 που έλαβαν σεβοφλουράνιο). Οι τιμές του BIS, αναπνευστικές και οι αιμοδυναμικές μεταβλητές καταγράφονταν συνεχώς κατά τη διάρκεια του ερεθίσματος. Εντός 36 ωρών μετά την παρουσίαση του ακουστικού ερεθίσματος ελέγχουμε τη μνήμη των ασθενών με τη χρήση της δοκιμασίας συμπλήρωσης του θέματος λέξεως που βασίζονταν στο μοντέλο του Buchner σε συνδυασμό με τη διαχωριστική διαδικασία. Στην ίδια δοκιμασία υποβάλλαμε και μια ομάδα 50 εθελοντών που δεν είχαν λάβει αναισθησία.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε 45 άτομα από την ομάδα του σεβοφλουρανίου, 48 από την ομάδα της προποφόλης και 45 που δεν έλαβαν αναισθησία. Η μέση τιμή του BIS (\pm SD) στη μελέτη μας ήταν 45,15 (\pm 8,97). Διαπιστώσαμε διατήρηση της μνήμης για λέξεις που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια ελάφρας (BIS 61–80), ($p=0.001$) και επαρκούς (BIS 41–60), ($p=0,008$) αλλά όχι βαθείας αναισθησίας (BIS 21–40),($p=0,09$). Η διαχωριστική διαδικασία έδειξε σημαντική συμβολή της έμμεσης όχι όμως της άμεσης μνήμης, για BIS 41-60 και 61-80 (μέσο ολικό score έμμεσης μνήμης: 0.01 ± 0.04 , 0.1 ± 0.08 και 0.05 ± 0.09 για BIS=21–40, 41–60, και 61–80, αντίστοιχα, ενώ μέσο ολικό score άμεσης μνήμης: 0.04 ± 0.07 ανεξάρτητα κατηγορίας BIS). Υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα score της έμμεσης μνήμης μεταξύ της ομάδας της προποφόλης και αυτής του

σεβοφλουρανίου για BIS 41-60 γενικά ($p = 0.016$), αλλά και ειδικότερα μετά τη χειρουργική τομή ($p = 0.005$), με την προποφύλη να καταστέλλει την έμμεση μνήμη σε σημαντικότερο βαθμό από το σεβοφλουράνιο και στις δύο περιπτώσεις. Η απόδοση της μνήμης των εθελοντών που δεν έλαβαν γενική αναισθησία ήταν καλύτερη λόγω της μεγαλύτερης συμβολής της άμεσης μνήμης. Η συμβολή της έμμεσης μνήμης σε αυτή την ομάδα ήταν συγκρίσιμη με αυτών που έλαβαν γενική αναισθησία.

Συμπέρασμα: Κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας η έμμεση μνήμη εμμένει ακόμα και σε βάθος επαρκούς χειρουργικής αναισθησίας σε βαθμό συγκρίσιμο με την απουσία αναισθησίας. Το σεβοφλουράνιο φαίνεται να επηρεάζει το συγκεκριμένο τύπο μνήμης λιγότερο από την προποφύλη σε βάθος επαρκούς αναισθησίας. Το χειρουργικό stress φαίνεται να ενισχύει την έμμεση μνήμη σε σταθερό βάθος ύπνου. Αναπνευστικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες δε φαίνεται να επιδρούν στη μνήμη.

Λέξεις Κλειδιά: μνήμη, έμμεση, άμεση, διαχωριστική διαδικασία, διφασματικός αναλυτής (BIS), προποφύλη, σεβοφλουράνιο.

ABSTRACT

Background: Unconscious processing of words during general anaesthesia for elective surgery has been suggested, even though patients cannot recall any intraoperative event.

Objective: We used the Process Dissociation Procedure (PDP) to test memory performance during sevoflurane and propofol anaesthesia, the relation of memory to hypnotic depth, surgery itself, and also haemodynamic and breathing variables.

Material-Methods: After induction of general anaesthesia for elective surgery 100 patients (50 anaesthetised with propofol and 50 with sevoflurane) listened to a list of words. The Bispectral Index (BIS), breathing and haemodynamic variables were recorded throughout the study. Within 36 h after word presentation, memory was assessed using a word stem completion task, based on Buchner's model for memory combined with the PDP. We applied the same task to a group of non-anaesthetized subjects.

Results: Results were derived from 45 patients from the sevoflurane group, 48 from the propofol group, and another 45 from subject who did not receive general anaesthesia. The mean BIS (\pm SD) was 45,15 (\pm 8,97). There was evidence of memory for words presented during light (BIS 61–80), ($p=0.001$) and adequate (BIS 41–60), ($p=0.008$) but not deep anaesthesia (BIS 21–40), ($p=0.09$). The PDP showed a significant implicit but not explicit memory contribution (mean total explicit memory scores: 0.04 ± 0.07 in all BIS categories; mean implicit memory scores: 0.01 ± 0.04 , 0.1 ± 0.08 , and 0.05 ± 0.09 at BIS=21–40, 41–60, and 61–80, respectively). There was a statistically significant difference between the mean implicit memory score (I) of the propofol and sevoflurane group in the BIS category 41-60 in general ($p = 0.016$), and after incision ($I_{A.I.}$) ($p = 0.005$) in particular, with propofol depressing I more than sevoflurane in both cases. Memory performance of nonanaesthetized participants was better, with a higher contribution of explicit and a comparable contribution of implicit memory.

Conclusion: During general anaesthesia, implicit memory persists even in adequate hypnotic states to a degree comparable to the absence of anaesthesia. Sevoflurane affects the implicit memory of adequately anaesthetised subjects less than propofol. Surgical stress reinforces implicit memory. Breathing and haemodynamic variables seem to have no effect on memory of anaesthetised patients.

Keywords: memory, implicit, explicit, process dissociation procedure, bispectral index, propofol, sevoflurane.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lubke G, Kerssens C, Phaf H, Sebel P. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90:670–80.
2. Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Ph Jermann FC, Forster A, Adam SR, Van der Linden M. Investigation of implicit memory during Isoflurane anesthesia for elective surgery using the Process Dissociation Procedure. *Anesthesiology* 2005; 103:925-33.
3. Münte S, Münte T, Grotkamp J, Haeseler G, Raymondos K, Piepenbrock S, Kraus G. Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesth Analg* 2003; 97:132–8.
4. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891–9.
5. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80:493–501.
6. Schneider G, Hollweck R, Ningler M, Stockmanns G, Kochs E. Detection of consciousness by electroencephalogram and Auditory Evoked Potentials. *Anesthesiology* 2005; 103(5):934-43.
7. Faust R.J. *Anesthesiology Review*. 2nd Ed. New York, Churchill Livingstone, p. 89 - 91.
8. Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007, 20:300–306
9. Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, et al. Alpha-5-GABAA receptors mediate the amnesic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *J Neurosci* 2006; 26:3713–3720.
10. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 2000; 93:1095–1101
11. Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, Forman SA. Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 2001; 95:470–477.
12. Coates KM, Flood P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant alpha7 and alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 871–879.
13. Raines DE, Claycomb RJ, Forman SA. Nonhalogenated anesthetic alkanes and perhalogenated nonimmobilizing alkanes inhibit alpha(4)beta(2) neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Anesth Analg* 2002; 95:573–577.
14. Franks NP, Honore E. The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:601– 608.
15. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244–1249.

16. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997; 389:385–389.
17. Zhang Y, Wu S, Eger EI 2nd, Sonner JM. Neither GABA(A) nor strychninesensitive glycine receptors are the sole mediators of MAC for isoflurane. *Anesth Analg* 2001; 92:123–127.
18. Zhang Y, Laster MJ, Hara K, et al. Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 2003; 96:97–101.
19. Liu C, Au JD, Zou HL, et al. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2004; 99:1715–1722.
20. Solt K, Eger EI 2nd, Raines DE. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. *Anesth Analg* 2006; 102:1407–1411
21. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996; 51(4): 658 - 700.
22. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991; 72 (3): 316 - 324.
23. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82(6): 1369 - 1378.
24. Vickers M.D, Morgan M, Spencer P.S.J., read M.S. *Drugs in anaesthetic and intensive care practice*. 8th ed. Oxford, Butterworth - Heinemann, 1999. p. 120 - 122.
25. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995; 81 Suppl.6S: S11 - 22.
26. Green WB. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995; 81 Suppl.6S: S23 – 26.
27. Yurino M, Kimura H. Vital capacity breath technique for rapid anaesthetic induction: comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesia* 1992; 47(11): 946 - 949.
28. Jelish SW, Lien CA, Fontenot JH, Hall R. The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. *Anesth Analg* 1996; 82:479 - 85.
29. Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ. A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including met analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(2): 185 - 190 .
30. Eriksson H, Haasio J, Kortilla K. Recovery from sevoflurane and isoflurane anaesthesia after outpatient gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 377 – 380.
31. Nathanson MH, Fredman B, Smith I et al. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg*. 1995; 81 (6): 1186 - 1190.
32. Ebert TJ, Robinson BJ, Uhrich TD et al. Recovery from sevoflurane anesthesia. A comparison to isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 1524 - 1531.
33. Loop T, Priebe HJ. Recovery after anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 2000; 91(1):123 – 9
34. Pollard BJ, Elliott RA, Moore EW. Anaesthetic agents in adult day case surgery. *EJA* 2003; 20: 1 - 9.

35. Abbott Laboratories. Sevoflurane volatile liquid for inhalation. Product information.
36. Raeder J, Gupta A, Pedersen F.M. Emergence characteristics of sevoflurane or propofol - based anesthesia for day - care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:988 - 994.
37. Johansson GP, Floren M, Lindahl SGE. Sevoflurane for ENT - surgery in children: a comparison with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 546 - 550.
38. Higushi H, Arimura S, Sumikura H et al. Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anaesthesia. *B.J.A* 1994; 73(2): 239 - 240.
39. Bito H, Ikeda K. Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long duration, low - flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79(5): 946 - 951.
40. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update of its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005 - 1043.
41. Bryson H, Fulton B, Faulds D. Propofol: an update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3): 519 - 559.
42. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 308 - 326.
43. Gillies GWA, Lees NW. The effects of speed of injection on induction with propofol: a comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1989; 44: 386 - 8.
44. Vuyk J, Engbers FHM, Lemmens HJM. Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 3 - 9.
45. Wilmot G, Bhimsan N, Rocke DA et al. Intubating conditions and haemodynamic changes following thiopentone or propofol for early tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1993; 40: 201 - 205.
46. Chanvej L, Knsrikul S, Thongsuksai P, Naheem L. Post - operative nausea and vomiting in out - patient gynecologic laparoscopy: a comparison of thiopental - nitrous oxide, propofol - nitrous oxide and total intravenous anesthesia using propofol. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 697 - 704.
47. Barry E, Naus M, Rehm L. Depression, implicit memory and self: A revised memory model of emotion. *Clinical Psychology Review* 2006; 26:719-45.
48. Baddeley AD, Hitch GJ: Working memory, recent advances in learning and motivation. Vol 8. Edited by Bower GA. New York, Academic Press, 1974, pp 47-90.
49. Baddeley AD, Hitch GJ: Development of working memory: Should the Pasqual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *J Exp Child Psychol* 2000; 77:128-37
50. Schacter DL. Implicit memory: History and current status. *J Exp Psychol (Learn Mem Cogn)* 1987; 134:501-18.
51. Ghoneim M. Drugs and Human Memory (Part 1), Clinical, Theoretical and Methodologic Issues. *Anesthesiology* 2004; 100:987-1000.
52. Cherkin A, Harroun P: Anesthesia and memory processes. *Anesthesiology* 1971; 34:469-74
53. Snow J: Narcotism by the inhalation of vapors. *London Med Gazette* 1848; 6:850

54. Davidson BM: Studies in intoxication: I. The action of NO₂. *J Pharmacol Exp Ther* 1925; 25:91–118
55. Davidson BM: Studies in intoxication: II. The action of acetylene. *J Pharmacol Exp Ther* 1925; 25:119–35
56. McKinney F: Nitrous oxide anesthesia as an experimental technique in psychology. *J Gen Psychol* 1932; 6:195–9
57. Marshall CR: The influence of moderate and severe intoxication on remembering. *Br J Psychol* 1937; 28:18–27
58. Steinberg H: Selective effects of an anaesthetic drug on cognitive behaviour. *Q J Exp Psychol* 1954; 6:170–80
59. Steinberg H, Summerfield A: Influence of a depressant drug on acquisition in rote learning. *Q J Exp Psychol* 1957; 9:138–45
60. Dundee JW, Moore J, Nicholl RM: Studies of drugs given before anaesthesia: A method of preoperative assessment. *Br J Anaesth* 1962; 34:458–63
61. Hardy TK, Wakely D: The amnesic properties of hyoscine and atropine in preanesthetic medication. *Anaesthesia* 1962; 17:331–6
62. Ghoneim MM, Mewaldt SP, Thatcher J: Effect of diazepam or fentanyl on mental, psychomotor, and electroencephalographic functions and their rate of recovery. *Psychopharmacologia* 1975; 44:61–6
63. Ghoneim MM, Mewaldt SP: Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval, and organizational processes in memory. *Psychopharmacologia* 1975; 44:257–62
64. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Noyes R, Anderson DJ: Behavioral effects of diazepam and propranolol in patients with panic disorder and agoraphobia. *Neuropsychobiology* 1984; 11:229–35
65. Ghoneim MM, Mewaldt SP, Petersen RC: Subanesthetic concentration of nitrous oxide and human memory. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981; 5:395–402
66. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Petersen RC: Ketamine: Behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:70–7
67. Ghoneim MM: Awareness during anesthesia, *Awareness during Anesthesia*. Edited by Ghoneim MM. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2001, pp 1–22
68. Ghoneim MM: Implicit memory for events during anesthesia, *Awareness during Anesthesia*. Edited by Ghoneim MM. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2001, pp 23–68
69. Cheek DB: Unconscious perception of meaningful sounds during surgical anesthesia as revealed under hypnosis. *Am J Clin Hypn* 1959; 1:101–13
70. Wolfe LS, Millett JB: Control of post-operative pain by suggestion under general anesthesia. *Am J Clin Hypn* 1960; 3:109–12
71. Levinson BW: States of awareness during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1965; 37:544–6
72. Warrington EK, Weiskrantz L: New methods for testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature* 1968; 217:972–4
73. Milner B, Corkin S, Teuber HL: Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: Fourteen year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia* 1968; 6:215–34

74. Davis KL, Hollister LE, Overall J, Johnson A, Train K: Physostigmine: Effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology* 1976; 51:23–7
75. Davis KL, Mohs RC, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A, Hollister LE, Kopell BS: Physostigmine: Improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science* 1978; 201:272–4
76. Izquierdo I: Nimodipine and the recovery of memory. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:309–10
77. Kaplan GB, Tai NT, Greenblatt DJ, Shader RI: Caffeine-induced behavioural stimulation is dose- and concentration-dependent. *Br J Pharmacol* 1990; 100:435–9
78. Bruce M, Scott N, Lader M, Marks V: The psychopharmacological and electrophysiological effects of single doses of caffeine in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:81–7
79. McGaugh JL: Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annu Rev Neurosci* 1989; 12:255–64
80. Izquierdo I: Different forms of post-training memory processing. *Behav Neural Biol* 1989; 51:171–202
81. Ashton H, Marsh VR, Millman JE, Rawlins MD, Telford R, Thompson JW: Biphase dose-related responses of the CNV (contingent negative variation) to intravenous nicotine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:579–89
82. Nichols JM, Martin F, Kirkby KC: A comparison of the effect of lorazepam on memory in heavy and low social drinkers. *Psychopharmacology* 1993; 112:475–82
83. Ghoneim MM, Block RI, Dhanaraj VJ: Interaction of a subanaesthetic concentration of isoflurane with midazolam: Effects on responsiveness, learning and memory. *Br J Anaesth* 1998; 80:581–7
84. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Chiang CK, Loke WH: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between caffeine and diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:75–80
85. Ellinwood EH Jr, Linnoila M, Easler ME, Molter DW: Profile of acute tolerance to three sedative anxiolytics. *Psychopharmacology* 1983; 79:137–41
86. Ambre JJ, Belknap SM, Nelson J, Ruo TI, Shin SG, Atkinson AJ: Acute tolerance to cocaine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:1–8
87. Shuster L, Yu G, Bates A: Sensitization to cocaine stimulation in mice. *Psychopharmacology* 1977; 52:185–90
88. Fuster JM: Network memory. *Trends Neurosci* 1997; 20:451–9
89. McIntosh AR: Mapping cognition to the brain through neural interactions. *Memory* 1999; 7:523–48
90. Ghoneim M. *Drugs and Human Memory (Part 2), Clinical, Theoretical and Methodologic Issues. Anesthesiology* 2004; 100:1277-1297.
91. Jones JG, Aggarwal S: Monitoring the depth of anesthesia, Awareness during Anesthesia. Edited by Ghoneim MM. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2001, pp 69–91
92. Curran HV: Psychopharmacological perspectives on memory, *The Oxford Handbook of Memory*. Edited by Tulving E., Craik FIM. New York, Oxford University Press, 2000, pp 539–54
93. Ghoneim MM, Mewaldt SP: Benzodiazepines and human memory: A review. *ANESTHESIOLOGY* 1990; 72:926–38
94. Fang JC, Hinrichs JV, Ghoneim MM: Diazepam and memory: Evidence for spared memory function. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 28:347–52

95. Hirshman E, Passannante A, Arndt J: Midazolam amnesia and conceptual processing in implicit memory. *J Exp Psychol (Gen)* 2001; 130:453–65
96. Danion JM, Zimmermann M-A, Willard-Schroeder D, Grange D, Singer L: Diazepam induces a dissociation between explicit and implicit memory. *Psychopharmacology* 1989; 99:238–43
97. Block RI, Ghoneim MM, Pathak D, Kumar V, Hinricks JV: Effects of a subanesthetic concentration of nitrous oxide on overt and covert assessments of memory and associative processes. *Psychopharmacology* 1988; 96:324–31
98. Block RI, Ghoneim MM, Sum-Ping ST, Ali MA: Human learning during general anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66:170–8
99. Ghoneim MM, Block RI, Sum-Ping ST, El-Zahaby HM, Hinricks JV: The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 1993; 79:1183–92
100. Danion JM, Zimmermann MA, Willard-Schoeder D, Grange D, Welsch M, Imbs JL, Singer L: Effects of scopolamine, trimipramine and diazepam on explicit memory and repetition priming in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1990; 102:422–4
101. Brown MW, Brown J, Bowes J: Absence of priming coupled with substantially preserved recognition in lorazepam induced amnesia. *Q J Exp Psychol* 1989; 41A:599–617
102. Stewart SH, Rioux GF, Connolly JF, Dunphy SC, Teehan MD: Effects of oxazepam and lorazepam on implicit and explicit memory: Evidence for possible influences of time course. *Psychopharmacology* 1996; 128:139–49
103. Rammsayer TH, Rodewald S, Groh D: Dopamine-antagonistic, anticholinergic, and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Cogn Brain Res* 2000; 9:61–71
104. Hinricks JV, Ghoneim MM, Mewaldt SP: Diazepam and memory: Retrograde facilitation produced by interference reduction. *Psychopharmacology* 1984; 84:158–62
105. Polster MR: Drug-induced amnesia: Implications for cognitive neuropsychological investigations of memory. *Psychol Bull* 1993; 114:477–93
106. Heinke W, Koelsch S: The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:625–631
107. Zola SM, Squire LR: The medial temporal lobe and the hippocampus, *The Oxford Handbook of Memory*. Edited by Tulving E, Craik FIM. New York, Oxford University Press, 2000, pp 485–500
108. Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, Abi-Seab D, Bremner JD, Bowers MB, Suckow RF, Stetson P, Heninger GR, Charney DS: Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology* 1998; 135:213–29
109. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93:1336–44
110. Glass P, Bloom M, Kearse L, Rosow CE, Sebel PS, Manberg PJ: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836–47
111. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93:1336–44

112. Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89:323–33
113. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642–50
114. Olofsen E, Dahan A: The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999; 90:1345–53
115. Gan TJ, Glass PSA, Windsor A, Payne F, Rosow CE, Sebel PS, Manberg PJ, and the BIS Utility Study Group: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:808–15
116. Song D, Girish PJ, White PF: Titration of volatile anesthetics using Bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842–8
117. Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G: Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesth* 1998; 53:749–54
118. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PSA: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87:949–55
119. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 84:64–9
120. Liu J, Harbhej S, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84:185–97
121. Denman W, Rosow D, Ezbicki K, Rosow CE: Correlation of Bispectral index (BIS) with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 1998; 86: 396-9
122. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294–8
123. O'Connor M, Kress JP, Pohlman A, Tung A, Hall J: Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the Bispectral Index. *Anesthesiology* 1998; 89:A461
124. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H: Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87:A502
125. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS: Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998; 14:373
126. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89:671–7
127. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:827–30
128. Ghoneim M, Block R. Learning and memory during general anesthesia: An update. *Anesthesiology* 1997; 87:387–410.
129. Andrade J. Learning during anaesthesia: A review. *Br J Psychol* 1995; 86:479–506.

130. Merikle P, Daneman M. Memory for events during anesthesia: a meta-analysis, In: *Memory and Awareness in Anaesthesia III*. Edited by Bonke B, Bovill JG, Moerman N. Assen, The Netherlands, Van Gorcum, 1996, pp 108-21.
131. Merikle PM. Memory for unconsciously perceived events: Evidence from Anesthetized patients. *Consciousness and Cognition* 1996; 5:525-41
132. Howard JF. Incidents of auditory perception during general anesthesia with traumatic sequelae. *Med J Aust* 1987; 146:44-6.
133. Blacher R. The psychological experience of surgery. In: *General surgery and anesthesia: The emotional experiences*. Edited by Blacher R. New York, Wiley, 1987, pp. 1-25.
134. Deeprose C, Andrade J, Varma S, Edwards N. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 92:171-7
135. Deeprose C, Andrade J, Harrison N, Edwards N. Unconscious auditory priming during surgery with propofol and nitrous oxide anaesthesia: A replication. *Br J Anaesth* 2005; 94:57-62
136. Hadzidiakos D, Horn D, Buchner A, Rehberg B. Analysis of memory formation during general anesthesia (propofol/remifentanyl) for elective surgery using the process-dissociation-procedure. *Anesthesiology* 2009; 111:1010-5
137. Kerssens C, Klein J, Van Der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92:1210-4
138. Kerssens C, Takashi O, Sebel P. No Evidence of Memory Function during Anesthesia with Propofol or Isoflurane with Close Control of Hypnotic State. *Anesthesiology* 2005; 102:57-62
139. Dobrunz UE, Jaeger K, Vetter G. Memory priming during light anaesthesia with desflurane and remifentaniol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98:491-496
140. Renna M, Lang E, Lockwood G. The effect of sevoflurane on implicit memory: A double-blind, randomised study. *Anaesthesia* 2000; 55:634-40.
141. Kerssens C, Galthier JR, Sebel P. Preserved memory function during bispectral index-guided anesthesia with sevoflurane for major orthopaedic surgery. *Anesthesiology* 2009; 111:518-24
142. Stonell CA, Leslie K, He C, Lee L. No sex differences in memory formation during general anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105:920-6
143. Kristoffer CA, Albrecht E, Tartaglia EM, Farron A, Soom P, Herzog MH. Anesthesia prevents auditory perceptual learning. *Anesthesiology* 2009;111:1010-5
144. Jacoby L: A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang* 1991; 30:513-41.
145. Lubke G, Kerssens C, Gershon R, Sebel P. Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. *Anesthesiology* 2000; 92:1029-34.
146. Kerssens C, Lubke G, Klein J, Van der Woerd A, Bonke B. Memory function during propofol and alfentanil anesthesia: Predictive value of individual differences. *Anesthesiology* 2002; 97:382-9.
147. Stapleton C, Andrade J. An investigation of learning during propofol sedation and anesthesia using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2000; 93:1418-25.

148. Buchner A, Erdfelder E, Vaterrodt-Plunnecke B: Toward unbiased measurement of conscious and unconscious memory processes within the process dissociation framework. *J Exp Psychol Gen* 1995; 124: 137- 60
149. Jacoby LL, Toth J, Yonelinas A. Separating conscious and unconscious influences of memory: Measuring recollection. *J Exp Psychol (Gen)* 1993; 122:139-54.
150. Roediger H, Amir N. Implicit memory tasks: retention without conscious recollection. In: *Cognitive Methods and their application to clinical research*. Edited by Wenzel A, Rubin DC. Washington DC, American Psychological Association 2005, pp. 121-7.
151. Flouda L, Lotis Ch, Matsota P et al. Method for the evaluation of the function of implicit memory of Greek patients under general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Hellenica* 2008; 41(4):141-151
152. Μπαμπινιώτης Γ. Λεξικό της Νέας Ελληνικής Γλώσσας. Κέντρο Λεξικολογίας ΕΠΕ, Αθήνα 2005.
153. Tobit, J. Estimation for relationships with limited dependent variables. *Econometrica* 1958; 26: 24-36.
154. Efron, B., & Tibshirani, R. *An Introduction to Bootstrap*. New York: Chapman Hall, Inc., 1993: 265-290.
155. Casella, G., & Berger, R. (2001). *Statistical Inference - Second edition*. Duxbury Advanced Series, Duxbury Press 2001:102-7
156. Jacob Cohen , "Statistical Power Analysis", *Current Directions in Psychological Science* 1(3): 98-101
157. Saunders Katie, Bishop Tim, Barrett Jenny. "Case-control study power and sample size calculations using Stata," *North American Stata Users' Group Meetings* 2003; 7:26-30
158. Griffith D, Jones JB. Awareness an memory in anaesthetised patients. *Br J Anaesth* 1990; 65:603-7
159. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Scoth S, Altmann S, Wihelm W: The Narcotrend™ : Anew EEGmonitor designed to measure depth of anaesthesia: A comparison with the bispectral index monitoring during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Anaesthetist* 2001;12:921-5
160. Luethi M, Meier B, Sandi C. Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Front Behav Neurosci* 2009; 2:1-9
161. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53:4–12
162. Aceto P, Valente A, Gorgoglione E, Adducci E, De Cosmo G. Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 630–5
163. Munte S, Schmidt M, Meyer M, Nager W, Lullwitz E, Munte T. F, Piepenbrock S. Implicit memory for words played during Isoflurane or Propofol based anesthesia: the lexical decision task. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 588-594.
164. Kaisti K, Metsähonkala L, Teräs M, Oikonen V, Aalto S, Jääskeläinen S, Hinkka S, Scheinin H. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow on healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96:1358-70

165. Andrade J, Englert L, Harper C, Edwards ND. Comparing the effects of stimulation and propofol infusion rate on implicit and explicit memory formation. *Br J Anaesth* 2001;86:189-95
166. Loveman E, Van Hooff J, Smith D. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86:513-8
167. Cahill L, Alkire M. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interactions with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 79:194-8
168. Lupien S, Gaudreau S, Tchiteya B, Maheu F, Sharma S, Nair N, Hauger R, McEwen S, Meaney M. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1997; 82, 2070–2075.
169. Salehi B, Cordero I, Sandi C. Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. *Learn. Mem* 2010;17: 522-530
170. Laxmi T, Stork O, Pape H. Generalisation of conditioned fear and its behavioural expression in mice. *Behav Brain Res* 2003;145:89-98

