



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»  
Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Γ. ΓΕΡΟΛΟΥΚΑ- ΚΩΣΤΟΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ

**«ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ  
ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ  
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Της ΡΗΓΑ ΜΑΡΙΑΣ  
Αναισθησιολόγου








---

Αθήνα 2018

---



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΜΛΛΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΨΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.





*Αφιερωμένο στα παιδιά μου,  
Άρη και Ορέστη*

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	6
ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	16
ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....	18
Αντίληψη.....	18
Προσοχή.....	19
Προσανατολισμός.....	20
Μνήμη.....	20
ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ) ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ) .....	23
Όγκος εγκεφάλου .....	23
Υποδοχείς και νευροδιαβιβαστές.....	24
Αιματοεγκεφαλικός φραγμός .....	25
Φλεγμονή .....	25
Νευρογένεση .....	25
Λειτουργικές απεικονιστικές δοκιμασίες.....	26
Γνωσιακές και συμπεριφορικές αλλαγές.....	26
Νόσος των εγκεφαλικών αγγείων .....	28
Αγγειακοί παράγοντες και άνοια .....	29
Διατήρηση Γνωσιακής Λειτουργίας.....	30
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....	33
Ορισμός.....	33
Διάγνωση και Μεθοδολογικά Προβλήματα .....	34
Επίπτωση.....	45
Παθοφυσιολογία .....	46
Παράγοντες Κινδύνου.....	51
Μακροπρόθεσμες Συνέπειες .....	58
Πρόληψη .....	59
Αντιμετώπιση.....	60
ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	62
Γενικά .....	62
Χολινεργικό σύστημα και γνωσιακές λειτουργίες .....	63
Χολινεργικό σύστημα και αναισθησία .....	64
Χολινεργικό σύστημα και φλεγμονή.....	66
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ .	67
Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης .....	67
Νεοστιγμίνη .....	68
Ατροπίνη .....	70
Sugammadex .....	71
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	75
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	76
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	77
ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ .....	77
Στατιστική ανάλυση .....	81
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	81
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	89

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	94
MINI – MENTAL STATE EXAMINATION TEST (M.M.S.E.) .....	95
CLOCK DRAWING TEST .....	98
ISAAC SET TEST .....	98
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	99
ABSTRACT .....	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	101

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους εκείνους που με στήριξαν και συνέβαλαν στη δύσκολη αυτή προσπάθεια.

Θα ήθελα κατ' αρχάς να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ.Γ.Γερολουκά Κωστοπαναγιώτου, διευθύντρια της Β΄Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ευκαιρία που μου προσέφερε αναθέτοντάς μου την παρούσα διατριβή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Π. Ματσώτα και τον Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας Θ. Σαραντέα για την υποστήριξη και συμπαράστασή τους καθώς και τις ουσιαστικές επιστημονικές υποδείξεις τους καθ'όλη τη διάρκεια αυτής της έρευνας.

Ενα ξεχωριστό ευχαριστώ οφείλω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Χ. Μπατιστάκη που στάθηκε δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια αυτής της μελέτης, από το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου μέχρι και την κατάθεση της παρούσας διατριβής. Την ευχαριστώ ιδιαίτερα για την υπομονή της, τη συμπαράσταση στις δύσκολες στιγμές που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ενός διδακτορικού, την άμεση ανταπόκριση της κάθε φορά που χρειαζόμουν βοήθεια, την επιμονή της και κυρίως την ηθική παρότρυνση που μου προσέφερε.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Β΄Πανεπιστημιακής Κλινικής Αναισθησιολογίας του Π.Γ.Ν. Αττικόν χωρίς τη συμβολή των οποίων δε θα ήταν δυνατή η εκτέλεση της παρούσας μελέτης. Ιδιαίτερος ευχαριστώ τη συνάδελφο αναισθησιολόγο Ζαφειροπούλου Φωτεινή για την πολύτιμη βοήθειά της στη συλλογή του δείγματος της μελέτης.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ και στους δικούς μου ανθρώπους, τους γονείς μου Νίκο και Ευαγγελία και τον άντρα μου Κωστή. Χωρίς τη δική τους βοήθεια, την υπομονή και ολόπλευρη στήριξή τους δε θα ήμουν σε θέση να ολοκληρώσω την παρούσα διατριβή.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 14 Απριλίου 2010

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Επιτροπής: 30 Ιουνίου 2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Π. Ματσώτα (επιβλέπουσα), Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών
2. Θ. Σαραντέας, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Χ. Μπατιστάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6 Οκτωβρίου 2010

Ημερομηνία κατάθεσης 1<sup>ης</sup> προόδου: 4 Ιουλίου 2011

Ημερομηνία κατάθεσης 2<sup>ης</sup> προόδου: 31 Μαρτίου 2014

Ημερομηνία κατάθεσης 3<sup>ης</sup> προόδου: 18 Ιουνίου 2018

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: 18 Ιουνίου 2018

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Γ. Γερολουκά Κωστοπαναγιώτου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
2. Π. Ματσώτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
3. Α. Παρασκευά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
4. Θ. Σαραντέας, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας
5. Χ. Μπατιστάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
6. Τ. Σιδηροπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
7. Α. Τσαρουχά- Δημητροπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

ΕΠΩΝΥΜΟ: Ρήγα  
ΟΝΟΜΑ: Μαρία  
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 17.02.1983  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Καποδιστρίου 23, Πεύκη 15121, Αθήνα  
ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 6973696913  
E-MAIL: mriga83@gmail.com  
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμη

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

Παρούσα θέση: Αναισθησιολόγος, ΓΑΙΑ, Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Όμιλος Ιατρικού Αθηνών (1/11/2016 - σήμερα)  
Ιδιωτικό θεραπευτήριο ΥΓΕΙΑ και ΜΗΤΕΡΑ ως συνεργάτης αναισθησιολόγος (11/2015 –σήμερα)

4/2016 – 11/2016 : Ιδιωτικό θεραπευτήριο ΜΗΤΕΡΑ, εφημερίες ως Αναισθησιολόγος Μπλε Κωδικού και ΜΕΘ

2/2016 – 10/2016 : Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Κλινική Αμαρουσίου, εφημερίες ως Αναισθησιολόγος (Emergency Medical Service (EMS) και ΜΕΘ)

13/1/2015–6/10/2015: Παραμονή με παράταση ειδικότητας στη Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

31/8/2009 – 12/1/2015 : Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

6/2014-9/2014: ESA Trainee Exchange Programme 2014, Υποτροφία για 3 μήνες από την European Society of Anaesthesiology στη ΜΕΘ του Universitätsklinikum Münster, Germany

25/7/2008 - 4/5/2009: Υπηρεσία Υπαίθρου  
25/7/2008 – 28/10/2008: Γ.Ν. ΣΥΡΟΥ Παθολογικό και Χειρουργικό Τμήμα  
29/10/2008 – 4/5/2009: Κ.Υ.ΜΗΛΟΥ



## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

2015	Τίτλος Ειδικότητας Αναισθησιολογίας
2011	European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care, Part I
2000.2006	Πτυχίο Ιατρικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Βαθμός πτυχίου «Λίαν καλώς» (7,46)
1997-2000	1 <sup>ο</sup> Λύκειο Γαλατσίου Βαθμός απολυτηρίου «Άριστα» (19,8)

## **Σεμινάρια**

- CEEA (Committee for the European Education in Anaesthesiology), Z Σειρά – Δ Κύκλος, 27-28/4/2018
- «Διαχείριση Περιεγχειρητικής Αιμορραγίας», 20-21/1/2018
- CEEA (Committee for the European Education in Anaesthesiology), Z Σειρά – Γ Κύκλος, 8-9/12/2017
- CEEA (Committee for the European Education in Anaesthesiology), Z Σειρά – Β Κύκλος, 5-6/5/2017
- Generic Instructor Course, Advanced Life Support (ALS) Instructor Candidate, 11-12/3/2017
- CEEA (Committee for the European Education in Anaesthesiology), Z Σειρά – Α Κύκλος, 2- 3/12/2016
- Συνεχιζόμενη εκπαίδευση στην Αλγολογία, 4<sup>ος</sup> κύκλος, 25-26/11/2016
- Συνεχιζόμενη εκπαίδευση στην Αλγολογία, 3<sup>ος</sup> κύκλος, 30/9- 1/10/2016
- Συνεχιζόμενη εκπαίδευση στην Αλγολογία, 2<sup>ος</sup> κύκλος, 10-11/6/2016
- Does anaesthesia and surgery contribute to dementia? Pre congress course, Euroanaesthesia 2014, Stockholm, Sweden, 31 May 2014
- Advanced Life Support, ALS (2014)
- Διαχείριση δύσκολου αεραγωγού (2013)
- Ετήσιο εφαρμοσμένο σεμινάριο περιοχικής αναισθησίας (Annual ESRA Hellas Hand-on Workshop) (2011-2012)
- Advanced Trauma Life Support, ATLS (2008)

### **Κλινικά Φροντιστήρια Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας**

- Κλινικό Φροντιστήριο «Διαχείριση δύσκολου αεραγωγού για προχωρημένους: Τεχνικές διαχωρισμού πνευμόνων και δύσκολος αεραγωγός στη θωρακοχειρουργική» (7/10/2017)
- Κλινικό Φροντιστήριο «Χρήση προσομοίωσης στη διαχείριση κρίσιμων συμβαμάτων στη μαιευτική. Μαιευτικός δύσκολος αεραγωγός» (3/2016)
- Κλινικό Φροντιστήριο Διεγχειρητικής Ηχοκαρδιογραφίας (2/2016)
- Κλινικό Φροντιστήριο Καρδιοαναισθησιολογίας (2/2015)
- Μηχανικός αερισμός και αναισθησία (2/2014)
- Μηχάνημα Αναισθησίας (1/2014)

### **Παρακολούθηση συνεδρίων – ημερίδων**

- European Anaesthesiology Congress “Euroanaesthesia 2018”, 2-4/6/2018, Copenhagen, Denmark
- Obstetric Anaesthesia Update 2017, Obstetric Anaesthetists’ Association, London 4/10/2017
- 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αθήνα 30/3-1/4/2017
- Ημερίδα μαιευτικής αναισθησίας, «Από την Εκπαίδευση στην καλύτερη φροντίδα της μητέρας και του νεογνού», 18/2/2017, Α΄Αναισθησιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο
- ESA Focus Meeting on Perioperative Medicine: The Ageing Patient, 18 - 19/11/2016, Lisbon, Portugal
- Ημερίδα μαιευτικής αναισθησίας, «Συνήθεις επιπλοκές και πώς να τις αποφύγουμε», 20/2/2016, Α΄Αναισθησιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο
- 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ιωάννινα, 23-26 Απριλίου 2015
- 15<sup>th</sup> Symposium on Echocardiography, 3-4/10/2014, Athens, Greece
- European Anaesthesiology Congress “Euroanaesthesia 2014”, 31/5- 3/6/2014, Stockholm, Sweden
- 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αθήνα, 25-27/4/2013
- Η διαχείριση των υγρών κατά την περιεγχειρητική περίοδο, 3/2012, ΕΑΕ
- Reversal of neuromuscular blockade: New concepts, 11/2011, Α΄και Β΄Κλινική Αναισθησιολογίας ΕΚΠΑ
- Αναλγησία και Αναισθησία στη Μαιευτική, 11/2011 Α΄Αναισθησιολογική Κλινική ΕΚΠΑ

- 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου, Κρήτη, 13-16/10/2011
- Οι β- αποκλειστές στην Αναισθησιολογία σήμερα. Τι νεότερο; ,3/2011, ΕΑΕ
- 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Θεσσαλονίκη 2-5/12/2010
- Διαχείριση νευρομυϊκού αποκλεισμού, 6/2010, ΕΑΕ
- 5<sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, Αθήνα 19-21/2/2009
- 12<sup>th</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course, Athens 11-13/4/2008
- Διαιτητικό συμπόσιο Ελληνικής Παγκρεατολογικής Εταιρείας και Ελληνικής Εταιρείας Νευροενδοκρινών Όγκων, Αθήνα 15/12/2007
- 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 1-4/11/2007
- 4<sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, Αθήνα 22-24/2/2007

#### **Συμμετοχή ως εκπαιδευτής:**

##### **Παρουσιάσεις-μαθήματα**

- 2017: «Νεότεροι νευρομυϊκοί αποκλειστές και οι ανταγωνιστές τους», Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Αναισθησιολογίας, Ά Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, 4/4/2017
- 2017: «Ηλεκτρισμός, Ηλεκτρική ασφάλεια, Διαθερμία», Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας, 3/4/2017
- 2017: «Κλινικά σενάρια μετεγχειρητικής αναλγησίας», 7<sup>ος</sup> Κύκλος Φροντιστηριακών Μαθημάτων Αλγολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας ΠΓΝ Αττικών και Ελληνική Εταιρεία Αλγολογίας, ΠΓΝ Αττικών, 11/2/2017
- 2016: «Μετεγχειρητική δύσπνοια – Αιτιολογία», Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Γ.Ν.Α.
- 2016: «Φαρμακολογία για τον αναισθησιολόγο: Όγκος κατανομής, Κάθαρση-Χρόνος ημιζωής, Μοντέλα διαμερισμάτων.» Β΄ ΠΚ Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
- 2015: «Φυσική για τον αναισθησιολόγο. Νόμοι αερίων. Διαλυτότητα. Διάχυση-ώσμωση», Β΄ ΠΚ Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

## Σεμινάρια

- Advanced Life Support (ALS), Αθήνα, 12-13/5/2018
- Advanced Life Support (ALS) Instructor Candidate, Αθήνα, 4-5/11/2017
- Advanced Life Support (ALS) Instructor Candidate, Αθήνα, 13-14/5/2017

Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας για την Προαναισθητική Εκτίμηση και Προετοιμασία Ενηλίκων Ασθενών, Κωστοπαναγιώτου Γ, Δημακοπούλου Α, Τσαρουχά Α, Ντάνου Φ, Σιδηροπούλου Τ, Μπατιστάκη Χ, Ρήγα Μ, Αλεβίζου Α.

Συμμετοχή στην πολυκεντρική μελέτη POPULAR - ESA Clinical Trial (Postanaesthesia PULmonary complication After Use of Muscle Relaxants in Europe)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- “The effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery”, Batistaki C, **Riga M**, Zafeiropoulou F, Lyrakos G, Kostopanagiotou G, Matsota P, *Anaesth Intensive Care* 2017 Sep;45(5):581-588
- “Goal-directed fluid administration in colorectal surgery: does epidural increases fluid load and length of hospital stay?”, Pandazi A, Sachitzi E, **Riga M**, Kaminioti E, Kyttari A, Kostopanagiotou G, *Eur J Anaesthesiol*, June 2015, Vol 32:e-Supplement: 104-105
- “Mannitol and renal dysfunction after EVAR procedures: a randomized trial”, Kalimeris K, Nikolakopoulos N, **Riga M**, Christodoulaki K, Moulakakis KG, Dima C, Papasideris C, Sidiropoulou T, Kostopanagiotou G, Pandazi A, *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2014 Aug;28(4):966-71
- “Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on cognitive function of adult patients after elective surgery: preliminary results” **Riga M**, Batistaki C, Matsota P, Lyrakos G, Zafeiropoulou F, Kostopanagiotou G, *Eur J Anaesthesiol*, June 2014, Vol 31- Issue: p 157-158
- “CYP2E1 immunoglobulin G4 subclass antibodies after desflurane anesthesia.” Batistaki C, Michalopoulos G, Matsota P, Nomikos T, Kalimeris K, **Riga M**, Nakou M, Kostopanagiotou G, *World J Hepatol* 2014 May 27;6(5):340-346

- “The role of mannitol in the protection of renal function during EVAR: a randomized controlled trial”, Pandazi A, Kalimeris K, Nikolakopoulos N, **Riga M**, Matsota P, Kostopanagioutou G, Eur J Anaesthesiol, June 2013, Volume 30, e-supplement 51 p:65
- “Χορήγηση μαννιτόλης για νεφροπροστασία σε επεμβάσεις ενδοαυλικής αποκατάστασης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής: προκαταρκτικά αποτελέσματα”, Νικολακόπουλος Ν, Καλημέρης Κ, Πανταζή Α, Κανελλόπουλος Η, Δήμα Κ, **Ρήγα Μ**, Κωστοπαναγιώτου Γ, Ελληνική Αναισθησιολογία, Τόμος 44, Τεύχος 1 (ειδικό τεύχος): 141-142
- “Abdominal shotgun trauma: A case report”, Toutouzas GK, Larentzakis A, Drimousis P, **Riga M**, Theodorou D, Katsaragakis S, *Cases Journal* 2008, 1:34

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- “Sugammadex και μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία”, **Ρήγα Μ**, Μπατιστάκη Χ, Ματσώτα Π, Ζαφειροπούλου Φ, Λυράκος Γ, Κωστοπαναγιώτου Γ, 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αθήνα 30/3-1/4/2017
- “Goal-directed fluid administration in colorectal surgery: does epidural increases fluid load and length of hospital stay?”, Pandazi A, Sachitzi E, **Riga M**, Kaminioti E, Kyttari A, Kostopanagioutou G, Euroanaesthesia 2015 Congress, Berlin, Germany, 30 May – 2 June 2015
- Ανοικτές επεμβάσεις κολεκτομής: επηρεάζει η κατευθυνόμενη στο στόχο χορήγηση υγρών τη διεγχειρητική διαχείριση υγρών και τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών;, Καμινιώτη Ε, Πανταζή Α, Καρακώστα Α, Σαχιτζή Ε, **Ρήγα Μ**, Θεοδώρου Ν, Κύτταρη Α, Κωστοπαναγιώτου Γ, 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ιωάννινα 23-26/4/2015
- Ο ρόλος της υπερηχογραφίας τσέπης στον περιφερικό νευρικό αποκλεισμό του ισχιακού νεύρου στο επίπεδο του ιγνυακού βόθρου, 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ζαφειροπούλου Φ, Φλώρου Π, **Ρήγα Μ**, Σαραντέας Θ, Ιωάννινα 23-26/4/2015
- “Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on cognitive function of adult patients after elective surgery: preliminary results”, **Riga M**, Batistaki C, Matsota P, Lyrakos G, Zafeiropoulou F, Kostopanagioutou G, Euroanaesthesia 2014, Stockholm 31/5-3/6/2014



- “The role of mannitol in the protection of renal function during EVAR: a randomized controlled trial” Euroanaesthesia 2013, Pandazi A, Kalimeris K, Nikolakopoulos N, **Riga M**, Matsota P, Kostopanagioutou G , Spain, 1-4/6/2013
- “Σύγκριση της επίδρασης της αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού με sugammadex ή νεοστιγμίνη-ατροπίνη στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία ενήλικων ασθενών”, **Ρήγα M**, Μπατιστάκη Χ, Λυράκος Γ, Ματσώτα Π, Πανταζή Α, Κωστοπαναγιώτου Γ, 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αθήνα 25-27/4/2013
- “Χορήγηση μαννιτόλης για νεφροπροστασία σε επεμβάσεις ενδουλικής αποκατάστασης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής: προκαταρκτικά αποτελέσματα”, Νικολακόπουλος Ν, Καλημέρης Κ, Πανταζή Α, Κανελλόπουλος Η, Δήμα Κ, **Ρήγα M**, Κωστοπαναγιώτου Γ , 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη 12-15/5/2011
- “Η μεθοδολογία εξόρυξης δεδομένων στην πρόβλεψη της επιβίωσης των τραυματιών”, Θεοδωράκη Ε-Μ, Θεοδώρου Δ, Δρυμούσης Π, Λαρεντζάκης Α, Τούτουζας Κ, **Ρήγα M**, Παρασκάκης Σ, Κλειδή Ε, Κατσαραγάκης Σ, 5<sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, Αθήνα 19-21/2/2009
- “Διεγχειρητική επίδραση της προφυλακτικής χορήγησης levosimendan σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις”, **Ρήγα M**, Σαμαντά Ε, Καπράλου Α, Λαρεντζάκης Α, Δρυμούσης Π, Κοφινάς Γ, Στάμου Κ, Κούτρας Α, Θεοδωράκη Ε-Μ, Τούτουζας ΚΓ, Θεοδώρου Δ, Κατσαραγάκης Σ, 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής – Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Αθήνα 12-15/11/2008
- “Προοπτική πολυκεντρική καταγραφή και ανάλυση μείζονος τραύματος. Προκαταρκτική ανακοίνωση”, Θεοδωράκη Ε-Μ, Θεοδώρου Δ, Τούτουζας Κ, Στεργιόπουλος Σ, Κλειδή Ε, **Ρήγα M**, Κατσαραγάκης Σ, 4<sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής, Αθήνα 22-24/2/2007

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

**Αγγλικά:** Certificate of Proficiency, University of Cambridge (Grade A), (1999)

**Γερμανικά:** Kleines Deutsches Sprachdiplom Goethe Institut, (2008)

**Ισπανικά:** Diploma de Espanol como Lengua Extranjera (nivel Intermedio)  
Instituto Cervantes, (2004)

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

***"Don't have a general anaesthetic once you're 50-  
it will wipe out a quarter of your brain"***

*Barbara Cartland, novelist (died aged 98)*

Ήδη εδώ και περισσότερο από 50 χρόνια είναι γνωστό ότι ασθενείς μετά από χειρουργείο ή τραύμα μπορεί να εμφανίσουν έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας. (Lancet, 1955, Bedford PD)<sup>1</sup>. Με τη γήρανση του πληθυσμού, η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία (Postoperative Cognitive dysfunction, POCD), εμφανίζεται ως μια συχνή επιπλοκή με σημαντικές επιπτώσεις όχι μόνο για τους ασθενείς μεμονωμένα αλλά και για το σύστημα υγείας συνολικά<sup>2-4</sup>.

Στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι οι άνθρωποι >65 ετών, αποτελούσαν το 2016 το 16,8% του συνολικού πληθυσμού, ενώ η ηλικιακή ομάδα με την μεγαλύτερη αύξηση τα επόμενα χρόνια αναμένεται να είναι άνθρωποι >80 ετών (αύξηση από 5,3% σε 9% το 2040)<sup>5</sup>. Τα δημογραφικά αυτά δεδομένα μεταξύ άλλων υποδηλώνουν πως όλο και μεγαλύτερος αριθμός ηλικιωμένων ασθενών υποβάλλεται σε αναισθησία για μικρότερης ή μεγαλύτερης βαρύτητας χειρουργικές επεμβάσεις.

Χάρη στη διαρκή πρόοδο των χειρουργικών και αναισθησιολογικών τεχνικών όλο και πιο σύνθετες επεμβάσεις πραγματοποιούνται σε όλο και πιο ηλικιωμένους και επιβαρυσμένους ασθενείς. Αν και πολλοί ασθενείς ανακτούν πλήρως τη δραστηριότητά τους μετά το χειρουργείο (ο πόνος έχει αντιμετωπιστεί, η λειτουργία των οργάνων έχει αποκατασταθεί και ο ασθενής έχει επανέλθει πλήρως στις επαγγελματικές και κοινωνικές του συνήθειες), υπάρχουν ωστόσο και ορισμένοι ασθενείς που μετεγχειρητικά εμφανίζουν ως επιπλοκή διαταραχές και ελλείμματα σε σκέψη και μνήμη. Η *μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία* (POCD) ορίζεται συνήθως μετά από μια σειρά κατάλληλων νευροψυχολογικών δοκιμασιών ως μια *"αλλαγή στην γνωσιακή επίδοση πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, επηρεάζοντας τομείς όπως η μάθηση, η μνήμη και η προσοχή"*. Αν και συχνά αναστρέψιμη, η POCD φαίνεται να επηρεάζει μέχρι και 30% των ασθενών μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας μία εβδομάδα μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ σε ένα 10% των ηλικιωμένων ασθενών παραμένει μέχρι και τρεις μήνες μετά το χειρουργείο ή και περισσότερο, προδιαθέτοντας σε μόνιμη γνωσιακή διαταραχή και άνοια<sup>2</sup>. Για το λόγο αυτό η έγκαιρη αναγνώριση και η αποφυγή αυτής της επιπλοκής μετεγχειρητικά, είναι καθοριστικές ιδιαίτερα για τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς.

Η παθοφυσιολογία της POCD δεν είναι ακόμα σαφής. Ωστόσο, δεδομένα από κλινικές και πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ορισμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της, τόσο ενδογενείς όσο και εξωγενείς. Ενδογενείς παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η προϋπάρχουσα γνωστική διαταραχή, μειωμένη λειτουργική ικανότητα, χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, κατάχρηση αλκοόλ κ.α. Αν και οι ενδογενείς παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση POCD είναι δύσκολο να μεταβληθούν πριν το χειρουργείο. Ο μόνος τρόπος να περιορίσουμε την εμφάνισή της επομένως, είναι να αξιολογήσουμε προεγχειρητικά τους εξωγενείς παράγοντες και να εφαρμόσουμε στοχευμένες στρατηγικές, ώστε να αποτραπούν οι γνωσιακές μεταβολές. Ευτυχώς, οι περισσότεροι εξωγενείς παράγοντες μπορούν να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν περιεγχειρητικά και περιλαμβάνουν την αιμοδυναμική αστάθεια, τη νευροτοξικότητα των αναισθητικών, τη φλεγμονώδη αντίδραση του νευρικού συστήματος, τον οξύ πόνο, το είδος της επέμβασης, τη διάρκεια της επέμβασης κ.ο.κ. Αυτούς τους εξωγενείς παράγοντες για POCD μπορεί να τους διαχειριστεί και να τους βελτιστοποιήσει σε αρκετά μεγάλο βαθμό ο αναισθησιολόγος<sup>6</sup>.

## **ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**

Ο όρος γνωσιακές λειτουργίες αναφέρεται στο σύνολο των διαδικασιών που καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την προσωπικότητα του ατόμου και στις οποίες περιλαμβάνονται η αντίληψη, η μνήμη, η προσοχή και ο προσανατολισμός. Αποτελούν σύνολο αλληλοεξαρτώμενων διαδικασιών επεξεργασίας και απαρτίωσης των κάθε είδους πληροφοριών, με τελικό στόχο την ικανοποίηση των αναγκών του ατόμου και την εξασφάλιση της ευεξίας του<sup>7</sup>. Πρόκειται για τις ανώτερες φλοιικές λειτουργίες που διεκπεραιώνονται στις συνειρμικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, σε άμεση επικοινωνία με τον κινητικό, αισθητικό, οπτικό και ακουστικό φλοιό και τις περιοχές του στεφανιαίου συστήματος (λιμβικού), εξασφαλίζοντας τη χρήση και τον έλεγχο των γνώσεων<sup>8</sup>. Η ακεραιότητα των γνωσιακών λειτουργιών και της συνείδησης, δηλαδή της ικανότητας του ατόμου να αντιλαμβάνεται τον εαυτό του και τον κόσμο που τον περιβάλλει, αποτελούν προϋπόθεση για τη φυσιολογική λειτουργία και των δύο. Στενή συνάφεια με τις γνωσιακές λειτουργίες έχουν επίσης ψυχικές λειτουργίες, όπως το συναίσθημα και η βούληση. Στην κλινική πράξη λεπτομερής εξέταση των γνωσιακών λειτουργιών γίνεται με διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται από κλινικούς ψυχολόγους.

### **Αντίληψη**

Αντίληψη είναι η κατανόηση και ερμηνεία των αισθητικών και αισθητηριακών πληροφοριών. Η σύνθετη αυτή λειτουργία αποτελεί κατά κάποιο τρόπο πρόδρομη λειτουργία της συνείδησης. Με αυτή γίνεται η αναγωγή αισθητικών ερεθισμάτων σε πληροφορίες με ψυχολογική σημασία. Είναι με άλλα λόγια η επίγνωση ενός αισθήματος από ερεθίσματα που προέρχονται από αισθητικούς αποδέκτες (αντίληψη) και η αναγνώριση της σημασίας του αισθήματος με την αναγωγή του σε όμοιες παλαιές εμπειρίες, αφού γίνει η κατάλληλη μνημονική ανάκληση (συνειδητοποίηση). Έτσι τελικά τα αισθήματα αφού πάρουν και την ανάλογη συναισθηματική επένδυση ανάλογα με το περιεχόμενό τους, γίνονται συνειδητά βιώματα. Με την αντίληψη και τη συνειδητοποίηση το άτομο έχει κάθε στιγμή πραγματική ενημέρωση για ό,τι γίνεται μέσα του και στο περιβάλλον του<sup>8</sup>.

Η φυσιολογική λειτουργία της αντίληψης προϋποθέτει επάρκεια των ανατομικών σχηματισμών που είναι υπεύθυνοι για την υποδοχή και την επεξεργασία των αισθητικών και αισθητηριακών πληροφοριών. Στους σχηματισμούς αυτούς περιλαμβάνονται οι περιοχές του φλοιού που: 1) καταλήγουν οι αισθητικές και αισθητηριακές πληροφορίες, 2) πραγματοποιείται η επεξεργασία των δεδομένων σε



πρώτο επίπεδο (κατώτερη απαρτίωση) και 3) σε δεύτερο επίπεδο (ανώτερη απαρτίωση).

Οι διαταραχές της αντίληψης αφορούν ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις και μπορεί να αναφέρονται σε καθεμία από τις πέντε αισθήσεις. Οι παραισθήσεις συνίστανται σε λανθασμένη ή παραποιημένη αντίληψη ενός πραγματικού ερεθίσματος, ενώ οι ψευδαισθήσεις είναι παθολογικά βιώματα χωρίς να υπάρχει εξωτερικό ερέθισμα (αντίληψη ανύπαρκτου αντικειμένου). Οι ψευδαισθητώσεις αποτελούν επίσης διαταραχές της αντίληψης, έχουν ομοιότητες με τις ψευδαισθήσεις, διαφέρουν όμως από αυτές ως προς το ότι ο ασθενής γνωρίζει ότι το περιεχόμενό τους δεν είναι αληθινό.

## Προσοχή

Προσοχή είναι η λειτουργία με την οποία οι μηχανισμοί της αντίληψης με τη βοήθεια των αισθητηρίων οργάνων στρέφονται σε διάφορα σημεία ερεθισμού. Η προσοχή, ως η ικανότητα επικέντρωσης των γνωσιακών λειτουργιών σε συγκεκριμένη παράσταση ή αίσθημα, επηρεάζεται από διάφορους ενεργοποιούς και ανασταλτικούς μηχανισμούς σε διάφορα επίπεδα, από τα περιφερικά αισθητήρια όργανα μέχρι το φλοιό. Για την ακεραιότητά της δε, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ακεραιότητα του επιπέδου συνείδησης.

Διακρίνεται σε *αντανακλαστική* (ακούσια), που κινητοποιείται αυτόματα από νέα ερεθίσματα και *ενεργητική* (εκούσια), που κατευθύνεται από το άτομο προς κάποια συγκεκριμένη δραστηριότητα. Στα χαρακτηριστικά της προσοχής περιλαμβάνονται: 1) η συγκέντρωση (η έκταση του πεδίου της προσοχής), 2) η ένταση (ο βαθμός προσήλωσης στο αντικείμενο της προσοχής), 3) η σταθερότητα (η δυνατότητα παρατεταμένης προσήλωσης), 4) η κατανομή (η δυνατότητα καταμερισμού της προσοχής σε περισσότερα αντικείμενα) και 5) η μετάθεση (η ομαλή μετακίνηση της προσοχής από το ένα αντικείμενο στο άλλο)<sup>7,8</sup>.

Η βαρύτερη διαταραχή της προσοχής είναι η *εξάντληση* (απροσεξία) που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ελάττωση έως και κατάργηση της σταθερότητας, με αποτέλεσμα να μην μπορεί ο ασθενής να προσηλώσει την προσοχή του σε οποιοδήποτε αντικείμενο ή ερέθισμα. Η πιο ήπια παραλλαγή της, η κόπωση της προσοχής, παρατηρείται όταν η προσοχή επιτυγχάνεται αλλά η διατήρησή της είναι χαλαρή ή ανέφικτη. Και οι δύο αυτές διαταραχές παρατηρούνται γενικά σε συγχυτικές καταστάσεις και σε καταστάσεις με έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, ανοϊκά σύνδρομα, νοητική καθυστέρηση, ψυχωτικές καταστάσεις ή οργανικές βλάβες τοξικής ή μεταβολικής αιτιολογίας. Άλλες διαταραχές, που παρατηρούνται κυρίως σε

ασθενείς με ψυχικές νόσους, είναι είτε εύκολη μετάθεση της προσοχής, είτε αντίθετα η δυσχέρεια στη μετάθεση, που αποτελούν τη *διάσπαση* και *καθήλωση* αντίστοιχα, καθώς και η *συρρίκνωση*, με περιορισμό του πεδίου της προσοχής.

## **Προσανατολισμός**

Προσανατολισμός είναι η γνωσιακή λειτουργία με την οποία το άτομο έχει σαφή γνώση του χώρου, του χρόνου, των στοιχείων της ταυτότητάς του καθώς και του κοινωνικού περιβάλλοντος. Προϋπόθεση για φυσιολογικό προσανατολισμό αποτελεί η ακεραιότητα των μηχανισμών της αντίληψης, της προσοχής και της μνήμης και προφανώς το φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης.

Διαταραχές του προσανατολισμού, επομένως, παρατηρούνται σε καταστάσεις που συνοδεύονται από διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και των λειτουργιών που σχετίζονται με αυτό. Πρόκειται κατά κανόνα για οργανικές βλάβες του εγκεφάλου, ανοϊκά σύνδρομα και διαταραχές λοιμώδους, τοξικής ή μεταβολικής αιτιολογίας. Οι παρατηρούμενες διαταραχές μπορεί να αφορούν όλα ή μερικά μόνο από τα στοιχεία που προαναφέραμε, αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο προσανατολισμός στο χρόνο αποτελεί πιο ευαίσθητη λειτουργία και ως διαταραχή προηγείται συνήθως των υπολοίπων<sup>7</sup>.

## **Μνήμη**

Η μνήμη αποτελεί την πιο βασική γνωσιακή λειτουργία και ουσιαστικά το πιο βασικό μέρος της νοημοσύνης. Είναι η λειτουργία που δίνει την ικανότητα πρόσληψης, εγγραφής, καταχώρησης και αργότερα ανάκλησης πληροφοριών και βιωμάτων που αποθηκεύτηκαν στο παρελθόν και με τον τρόπο αυτό την ικανότητα μάθησης και απόκτησης γνώσεων και εμπειριών.

Όταν προσλαμβάνεται μια νέα πληροφορία απαιτείται κάποιος χρόνος για την καταχώρησή της. Σε αυτό το χρονικό διάστημα διάφορες διεργασίες μπορούν να επενεργούν θετικά, ευνοώντας την απομνημόνευση της πληροφορίας, ή αρνητικά, με αποτέλεσμα η πληροφορία να ξεχαστεί. Με βάση το φαινόμενο αυτό προέκυψε η διάκριση δύο συστημάτων μνήμης: το σύστημα πρόσφατης ή βραχυπρόθεσμης μνήμης και το σύστημα απώτερης ή μακροπρόθεσμης μνήμης, ενώ στην κλινική πράξη αναγνωρίζουμε και ένα τρίτο σύστημα, της άμεσης μνήμης.

Η άμεση μνήμη ή ανάκληση, αναφέρεται στην ικανότητα συγκράτησης μιας μικρής πληροφορίας και ανάκλησής της με ακρίβεια σε χρόνο όχι μεγαλύτερο των λίγων δευτερολέπτων. Αν και η άμεση αυτή μνημονική ικανότητα δεν αποτελεί

λειτουργία της μνήμης, μιας και η πληροφορία δεν είναι απαραίτητο να διατηρηθεί, η ακεραιότητά της είναι απαραίτητη για όλες τις επακόλουθες μνημονικές διεργασίες.

Η *πρόσφατη* ή *βραχυπρόθεσμη* μνήμη είναι επιφορτισμένη με την εγχάραξη και συγκράτηση πληροφοριών (για μελλοντική ανάκληση) για σύντομο χρονικό διάστημα, επιτρέποντας όμως και ενίσχυση των πληροφοριών για μακρότερη διατήρηση. Με άλλα λόγια η βραχυπρόθεσμη μνήμη έχει ως στόχο την προσωρινή μόνο συγκράτηση της πληροφορίας, δεν αποθηκεύεται κατ' ανάγκη, και το περιεχόμενό της μπορεί με τον καιρό να εξαλειφθεί. Με επεξεργασία των πληροφοριών όμως μπορεί να επιτευχθεί και μακρότερη διατήρηση της πληροφορίας μεταφέροντάς τη στο σύστημα της απώτερης μνήμης. Η πρόσφατη μνήμη ελέγχεται με την ανάκληση πληροφοριών και γεγονότων από το πρόσφατο παρελθόν του ατόμου (από μερικά λεπτά μέχρι λίγες ώρες ή ημέρες), και με την ανάκληση αυτή ελέγχεται η ικανότητα του ατόμου για εγχάραξη και συγκράτηση νέων πληροφοριών στο πρόσφατο παρελθόν<sup>8</sup>.

Η *απώτερη* ή *μακροπρόθεσμη* μνήμη επιτρέπει τη μόνιμη καθήλωση, δηλαδή την αποθήκευση πληροφοριών κι εμπειριών που προέρχονται ουσιαστικά από την αποθήκη της πρόσφατης μνήμης και μπορεί να διαρκέσει και μια ολόκληρη ζωή. Η μακροπρόθεσμη μνήμη είναι σε διαρκή επαναεπεξεργασία, με δυνατότητα να ενισχυθεί, να βελτιωθεί, να τροποποιηθεί, να συμπληρωθεί. Αυτό το είδος της μνήμης κλινικά ελέγχεται από την ικανότητα ανάκλησης πληροφοριών και γνώσεων που το άτομο έμαθε ή βίωσε πριν πολύ καιρό ή γενικά στο παρελθόν, ασχέτως χρόνου<sup>8</sup>.

Η απώτερη μνήμη με βάση το μνημονικό μηχανισμό διακρίνεται με τη σειρά της σε *συνειδητή* και *μη συνειδητή* μνήμη. Η *συνειδητή μνήμη* (δηλωτική ή αναφορική) αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να θυμάται γεγονότα και πληροφορίες και να μπορεί να τα ανακαλεί όταν χρειασθεί. Αφορά σε όλες τις γνώσεις και πληροφορίες που αποκτήθηκαν και μπορούν να δηλωθούν με λόγο ή με εικόνες ή να αναφερθούν στο νου. Με βάση το περιεχόμενό της η συνειδητή μνήμη διακρίνεται σε *επεισοδιακή μνήμη* (ανάκληση συγκεκριμένων γεγονότων και εμπειριών με όλες τις χρονικές και χωρικές λεπτομέρειες), και *σημασιολογική ή σημαντική μνήμη* (αναγνώριση προσώπων, αντικειμένων, λέξεων και νοημάτων), που αποτελεί στην ουσία το υπόστρωμα των γνώσεων από τη συνολική εκπαίδευση και μόρφωση του ατόμου. Οι γνώσεις αυτές διατηρούνται ως προς το περιεχόμενό τους, αλλά συνήθως έχει λησμονηθεί πότε και πώς ακριβώς αποκτήθηκαν. Η επεισοδιακή μνήμη είναι εκείνη που κατ' εξοχήν προσβάλλεται σε νοσηρές καταστάσεις όπως εκφυλιστικές νόσοι, ενώ η σημασιολογική μνήμη είναι περισσότερο ανθεκτική. Τέλος η *μη συνειδητή μνήμη* (*διαδικαστική ή εκτελεστική*)

αναφέρεται στην απομνημόνευση και ανάκληση συγκεκριμένων κινήσεων, όπως π.χ μιας δεξιοτεχνίας<sup>8</sup>.

Το ανατομολειτουργικό υπόστρωμα της μνήμης παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση και σχετικά ασαφές. Ανατομικά διακρίνονται το εν τω βάθει τμήμα, που περιλαμβάνει τον ιπποκάμπειο σχηματισμό και υποθαλαμικο-διεγκεφαλικές περιοχές, και δύο επιπολής τμήματα, που περιλαμβάνουν τις οπίσθιες συνειρμικές περιοχές (κροταφο-βρεγματικά) και την οπίσθια μετωπιαία περιοχή. Οι μνημονικές εγχάραξεις φαίνεται να σχηματίζονται στις εν τω βάθει περιοχές, ενώ κωδικοποιούνται και αποθηκεύονται στις κροταφοβρεγματικές περιοχές, από όπου και ανακαλούνται με μετωπιαία μεσολάβηση<sup>8</sup>.

Διαταραχές της άμεσης μνήμης συναντούμε σε συγχυτικές καταστάσεις, όπου υπάρχουν και διαταραχές της προσοχής και της συγκέντρωσης. Η πρόσφατη μνήμη διαταράσσεται κατά κανόνα από οργανικά αίτια. Η αδυναμία εγχάραξης νέου μνημονικού υλικού, με αποτέλεσμα αδυναμία ανάμνησης πρόσφατων γεγονότων και εμπειριών, είναι κύριο χαρακτηριστικό του αμνησιακού συνδρόμου από βλάβη των έσω κροταφικών περιοχών. Η αμνησία για συγκράτηση νέων πληροφοριών αρχίζει χρονολογικά από τότε που εγκαταστάθηκε η βλάβη και συνεχίζεται εφεξής, ενώ διατηρούνται η άμεση και η μακροπρόθεσμη μνήμη. Η πρόσφατη μνήμη διαταράσσεται επίσης (μαζί με άλλες γνωσιακές λειτουργίες) στα πρώτα στάδια της προοδευτικής αμνησίας που χαρακτηρίζει τα ανοϊκά σύνδρομα, όπως η νόσος του Alzheimer. Διαταραχές της απώτερης μνήμης συχνά συνυπάρχουν με διαταραχές εγχάραξης νέων πληροφοριών, φαινόμενο σύνηθες στις άνοιες. Τέλος διαταραχές γενικά της ανάκλησης, εμφανίζονται σε αρκετές νοσηρές καταστάσεις και είναι φυσιολογικό φαινόμενο της γεροντικής ηλικίας<sup>8</sup>.

## **ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ) ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ)**

Με την πάροδο του χρόνου εμφανίζονται μια σειρά από αλλαγές στην ανατομία και φυσιολογία του ανθρώπινου εγκεφάλου, που τον καθιστούν πιο επιρρεπή τόσο στην έκπτωση των γνωσιακών εφεδρειών όσο και στις επιδράσεις της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας<sup>9</sup>.

### **Όγκος εγκεφάλου**

Στην ηλικία περίπου 45-50 ετών αρχίζει μια προοδευτική μείωση του όγκου του εγκεφάλου (με ρυθμό περίπου 5% για κάθε δεκαετία, που όμως αυξάνει πιθανά με την ηλικία ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 70 ετών)<sup>10</sup>, που φτάνει στο κατώτερο σημείο του μετά την ηλικία των 86 ετών. Η μεγαλύτερη απώλεια αφορά τον μετωπιαίο και τους κροταφικούς λοβούς καθώς και τη λευκή ουσία σε σχέση με τη φαιά σε ηλικιωμένους με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία<sup>10</sup>. Η φαιά ουσία αυξάνει σε όγκο κατά την παιδική ηλικία, αλλά αμέσως μετά αρχίζει να μειώνεται σταδιακά. Η λευκή ουσία αυξάνει σε όγκο περίπου μέχρι την ηλικία των 45 ετών, γεγονός που αντικατοπτρίζει μια αύξηση στη συνδεσιμότητα ανάμεσα σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, και μετά αρχίζει και αυτή να μειώνεται<sup>9</sup>. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι λιγότερο ξεκάθαρος. Η σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια νευρώνων είναι πιο εμφανής στους μεγαλύτερους νευρώνες της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού φλοιού. Ο υποθάλαμος, η γέφυρα και ο μυελός υφίστανται πολύ μικρή μόνο απώλεια νευρώνων ή όγκου με την ηλικία. Η απώλεια αυτή των νευρώνων λόγω ηλικίας οφείλεται κυρίως σε απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο), και όχι σε φλεγμονή, ισχαιμία ή άλλον μηχανισμό. Η ηλικία επιδρά όμως και στους εναπομείναντες νευρώνες με απώλεια δενδριτών, μείωση των συνάψεων και συρρίκνωση των λειτουργιών τους<sup>10</sup>. Έχει προταθεί ότι αυτή η αλλαγή, η μείωση στον όγκο των νευρώνων περισσότερο παρά στον αριθμό τους, συμβάλλει στις αλλαγές που παρατηρούνται στον ηλικιωμένο εγκέφαλο και επίσης ότι αυτή μπορεί να σχετίζεται και με το φύλο, με διαφορετικές περιοχές να επηρεάζονται περισσότερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες<sup>11</sup>. Σε ορισμένες περιοχές ωστόσο μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση των δενδριτικών συνάψεων, ίσως ως αποτέλεσμα αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου σε μια προσπάθεια να αντισταθμίσει την κυτταρική απώλεια. Λειτουργικές οργανωτικές αλλαγές μπορεί να λαμβάνουν χώρα αντισταθμιστικά με τρόπο παρόμοιο με εκείνον που παρατηρούμε σε ασθενείς μετά από μέτριας βαρύτητας τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Οι νευρώνες εξακολουθούν να σχηματίζουν νέες συνάψεις και νέοι νευρώνες σχηματίζονται σε



όλη τη διάρκεια της ζωής, αλλά ο ρυθμός της απώλειας είναι ταχύτερος από αυτόν του ανασχηματισμού.

Ωστόσο η μείωση συνολικά στον όγκο του εγκεφάλου δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στις απώλειες που προκαλούνται από την πάροδο της ηλικίας στη φαιά ή τη λευκή ουσία, αλλά μάλλον φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Συνοδά νοσήματα που σχετίζονται με την ηλικία για παράδειγμα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση μπορούν να επηρεάσουν αλλαγές στη λευκή ουσία<sup>9</sup>. Λευκοαραίωση/ βλάβες της λευκής ουσίας (white matter lesions) αυξάνουν με την ηλικία και μπορεί να υποδηλώνουν υποκλινική ισχαιμία<sup>11</sup>.

Η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται επίσης ετερογενώς κατά 5%-20%, με την απώλεια των μηχανισμών αυτορρύθμισης της ροής με τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης<sup>10</sup>.

Εναπόθεση λίπους παρατηρείται σε συγκεκριμένες περιοχές, κυρίως στον ιππόκαμπο και τον μετωπιαίο φλοιό, αλλά η επίδραση αυτής της εναπόθεσης λίπους στις λειτουργίες του εγκεφάλου δεν είναι γνωστή. Νευροϊνώδη συμπλέγματα και σκληρυντικές πλάκες εμφανίζονται επίσης σε περιοχές του εγκεφάλου με την πάροδο της ηλικίας αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τη νόσο Alzheimer.

## **Υποδοχείς και νευροδιαβιβαστές**

Πολλαπλές και διαφορετικές αλλαγές παρατηρούνται με την πάροδο της ηλικίας στα ένζυμα, τους υποδοχείς και νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου. Η διαθέσιμη ακετυλοχολίνη μειώνεται ως αποτέλεσμα της ελάττωσης των χολινεργικών και μουςκαρινικών νευρώνων και της μειωμένης απελευθέρωσης και σύνθεσης ακετυλοχολίνης. Ομοίως η ντοπαμίνη και οι υποδοχείς της στο ραβδωτό σώμα και τη μέλαινα ουσία μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Καθώς η ντοπαμίνη βοηθά στη διατήρηση της επεισοδιακής μνήμης, χορήγησή της ως L-ντόπα σε υγιείς ηλικιωμένους μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή τους σε ορισμένες δοκιμασίες γνωσιακών λειτουργιών<sup>10</sup>. Τα επίπεδα σεροτονίνης καθώς και του εκλυόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα επίσης μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας και ίσως επιδρούν στη ρύθμιση της πλαστικότητας των συνάψεων και τη νευρογένεση στον ηλικιωμένο εγκέφαλο. Η μονοαμινοξειδάση (MAO), ουσία που σχετίζεται με τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή, αυξάνει με την ηλικία και μπορεί να απελευθερώνει ελεύθερες ρίζες από αντιδράσεις, που να ξεπερνούν τις αντιοξειδωτικές εφεδρείες του οργανισμού<sup>11</sup>.

## **Αιματοεγκεφαλικός φραγμός**

Με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνεται η μικροαγγειακή πυκνότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού καθώς και το εύρος των τριχοειδών του, ενώ μειωμένος είναι και ο αριθμός των μιτοχονδρίων ανά ενδοθηλιακό κύτταρο. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Παράγοντες κινδύνου που επιταχύνουν αυτή τη διαδικασία αποτελούν η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης αλλά και επιδράσεις φαρμάκων. Όλο και περισσότερα δεδομένα στηρίζουν την υπόθεση ότι η προκαλούμενη από την ηλικία βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό παίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο της λευκής ουσίας, ενώ οι αλλαγές που προκαλούνται μπορούν επίσης να επηρεάζουν την απάντηση στην ισχαιμία αλλά και την είσοδο φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>9</sup>.

## **Φλεγμονή**

Η επικοινωνία ανάμεσα στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα και σήματα μεταβιβαζόμενα με κυττοκίνες μέσα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δημιουργεί μια συντονισμένη απάντηση στο στρες. Σήματα που ξεκινούν από το περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να οδηγούν σε φλεγμονώδεις απαντήσεις στο ΚΝΣ, που πιθανά εκδηλώνονται ως αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη γνωσιακή λειτουργία. Οι μεσολαβητές της ανοσίας στο ΚΝΣ είναι η μικρογλοία, τα αστροκύτταρα και τα μακροφάγα του ΚΝΣ. Η μικρογλοία απαντά σε φλεγμονώδη σήματα από το ανοσοποιητικό σύστημα στην περιφέρεια και τα διαδίδει. Κατά την περιεγχειρητική περίοδο για παράδειγμα η μικρογλοία μπορεί να απελευθερώνει κυττοκίνες ή να εκτελεί λειτουργίες σαν των μακροφάγων. Υπερβολική ή παρατεταμένη παραγωγή κυττοκινών μπορεί να συμβεί ως απάντηση σε ερέθισμα του ανοσοποιητικού συστήματος στην περιφέρεια ως αποτέλεσμα μιας έκπτωσης της αντιφλεγμονώδους ανατροφοδότησης στον ηλικιωμένο εγκέφαλο. Όλο και αυξάνονται τα δεδομένα που υποστηρίζουν πως αύξηση της φλεγμονής στον εγκέφαλο λόγω ηλικίας και συστηματικής νόσου (π.χ μεταβολικό σύνδρομο) σχετίζονται με αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία<sup>9</sup>.

## **Νευρογένεση**

Στους ανθρώπους νευρικά βλαστοκύτταρα είναι ενεργά στον ιππόκαμπο και τις υπό των πλάγιων κοιλιών περιοχές, πολλαπλασιάζονται σε πρόγονα κύτταρα και διαφοροποιούνται σε νευρώνες σε κάθε ηλικία. Σε αυτή τη νευρογένεση, που

λαμβάνει χώρα στον ιπποκάμπειο σχηματισμό, πιθανά οφείλεται η ιδιαίτερη πλαστικότητα του νευρικού συστήματος, η οποία και εμπλέκεται στις γνωσιακές και συναισθηματικές λειτουργίες. Μια σταδιακή μείωση της νευρογένεσης παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας, περιορίζοντας την ικανότητα εκμάθησης και συμβάλλοντας στην έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας<sup>9</sup>.

### **Λειτουργικές απεικονιστικές δοκιμασίες**

Αλλαγές σχετιζόμενες με την ηλικία παρατηρούνται και στις λειτουργικές απεικονιστικές δοκιμασίες του εγκεφάλου (fluorodeoxyglucose PET) και είναι ετερογενείς. Για αρκετές δοκιμασίες ο ηλικιωμένος εγκέφαλος φαίνεται να δουλεύει πιο σκληρά από το νεότερο, επιστρατεύοντας περισσότερους νευρώνες και καταναλώνοντας περισσότερη ενέργεια όπως φαίνεται στο PET scan. Για μια απλή δοκιμασία ανάκλησης γραμμάτων φαίνεται να ενεργοποιείται μεγαλύτερο μέρος σε έναν ηλικιωμένο εγκέφαλο. Το μέγεθος του εγκεφάλου που ενεργοποιείται για μια δεδομένη δοκιμασία αποτελεί μια ένδειξη για τη γνωσιακή εφεδρεία, την ευπάθεια του εγκεφάλου και το "αντίτιμο" για τη διατήρηση της γνωσιακής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας<sup>10</sup>.

### **Γνωσιακές και συμπεριφορικές αλλαγές**

Η πιο διαδεδομένη γνωσιακή αλλαγή που σχετίζεται με την ηλικία αφορά τη μνήμη<sup>11</sup>. Η λειτουργία της μνήμης, όπως ήδη αναφέραμε, μπορεί να χωριστεί αδρά σε τρία είδη: επεισοδιακή μνήμη, σημασιολογική μνήμη και διαδικαστική μνήμη ή μνήμη εργασίας. Τα πρώτα δύο είδη είναι και τα πιο σημαντικά όσον αφορά την ηλικία.

Η επεισοδιακή μνήμη θεωρείται ότι φθίνει από τη μέση ηλικία και μετά, κυρίως όσον αφορά την ανάκληση και λιγότερο την αναγνώριση, ενώ είναι και η χαρακτηριστική απώλεια μνήμης που παρατηρείται στη νόσο Alzheimer<sup>11</sup>. Δεξιότητες, ικανότητες και γνώση που ο καθένας έχει μάθει καλά, χρησιμοποιεί συχνά και είναι εξοικειωμένος, όπως το λεξιλόγιο ή οι γενικές γνώσεις, παραμένουν σταθερές ή και βελτιώνονται κατά 0.2 σταθερές αποκλίσεις (SD) κάθε δεκαετία μέχρι την 7η δεκαετία, αλλά ακόμα και αυτές οι διαδικασίες μπορεί να αρχίζουν να φθίνουν με την περαιτέρω πρόοδο της ηλικίας. Η ικανότητα να αναγνωρίζει κανείς οικεία αντικείμενα και πρόσωπα όπως και να διατηρεί ακριβή οπτική αναπαράσταση των αντικειμένων παραμένει σταθερή σε όλη τη διάρκεια της ζωής<sup>10</sup>.

Η σημασιολογική μνήμη αυξάνει σταδιακά από τη μέση ηλικία μέχρι την αρχή της τρίτης ηλικίας, αλλά μετά μειώνεται στους πιο ηλικιωμένους, μετά την 6η

δεκαετία, παρουσιάζοντας μια γραμμική προοδευτική έκπτωση με την πάροδο του χρόνου. Ο λόγος που συμβαίνουν αυτές οι αλλαγές δεν είναι ακόμα διευκρινισμένος<sup>8</sup>. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι πιο ηλικιωμένοι διαθέτουν λιγότερες εφεδρείες και επίσης η απόδοσή τους σε ορισμένες δραστηριότητες μπορεί να επηρεάζεται λόγω πιο αργού χρόνου αντίδρασης, χαμηλότερου επιπέδου προσοχής, μικρότερης ταχύτητας επεξεργασίας, ελλειμμάτων στην αντίληψη και τις αισθήσεις και πιθανά μειωμένη ικανότητα να ακολουθούν μια στρατηγική.

Προσοχή και συγκέντρωση μειώνονται σταδιακά με την ηλικία ακόμα και για απλές δραστηριότητες που απαιτούν προσοχή. Συγκεκριμένα παρατηρείται έκπτωση της ικανότητας συγκέντρωσης σε μια εργασία μέσα σε ένα θορυβώδες περιβάλλον ή της ικανότητας διεκπεραίωσης ταυτόχρονα διαφορετικών εργασιών. Επιπλέον, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών μειώνεται επίσης με την ηλικία και μπορεί να επιδρά συνολικά στην απόδοση σε δοκιμασίες που αφορούν και άλλους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας όταν διενεργούνται σε συγκεκριμένο χρόνο. Όλοι αυτοί οι περιορισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη απόδοση σε δοκιμασίες διαφορετικών τομέων της γνωσιακής λειτουργίας.

Μελέτες έχουν γίνει με στόχο να εξετασθούν οι διαφορετικοί τύποι μνήμης με την πάροδο της ηλικίας, χρησιμοποιώντας νευροψυχολογικές δοκιμασίες και νευροαπεικονίσεις. Πρέπει να τονίσουμε ωστόσο ότι συχνά υπάρχουν μεθοδολογικές δυσκολίες στο διαχωρισμό και την απομόνωση των λειτουργιών όπως για παράδειγμα η κωδικοποίηση στην επεισοδιακή μνήμη και η ανάκτηση στη σημασιολογική μνήμη. Παρά τις δυσκολίες αυτές υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν την απόδοση σε ασκήσεις μνήμης με την πάροδο της ηλικίας και με νευροαπεικονίσεις. Ένα άρθρο ανασκόπησης για αυτό το θέμα περιγράφει τις αλλαγές που παρατηρούνται στην ενεργοποίηση τμημάτων του εγκεφάλου. Ηλικιωμένοι εγκέφαλοι έχουν την τάση να δείχνουν μια πιο συμμετρική ενεργοποίηση, είτε λόγω αυξημένης ενεργοποίησης σε ένα ημισφαίριο που δεν ενεργοποιείται σε νεότερες ηλικίες είτε λόγω μειωμένης ενεργοποίησης περιοχών που ενεργοποιούνται περισσότερο σε νεότερους ενήλικες. Αυτό έχει διαπιστωθεί για την οπτική αντίληψη και ασκήσεις μνήμης. Οι παρατηρούμενες αλλαγές στην ενεργοποίηση του αριστερού και δεξιού προμετωπιαίου φλοιού συμβαδίζουν με τις αλλαγές στην απόδοση της μνήμης, ιδιαίτερα της επεισοδιακής, καθώς αυτή φαίνεται να βασίζεται σε αυτή την περιοχή<sup>12</sup>. Έχει διατυπωθεί επίσης η υπόθεση ότι το ακριβές επίπεδο ενεργοποίησης του εγκεφάλου όπως φαίνεται στις νευροαπεικονίσεις συνδέεται πιο άμεσα με το επίπεδο της λειτουργίας της μνήμης<sup>11</sup>.

Η αυξημένη συμμετρική ενεργοποίηση των ημισφαιρίων είναι ένα ισχυρό εύρημα και αναφέρεται ως HAROLD ή ημισφαιρική ασύμμετρη έκπτωση των

ηλικιωμένων (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults). Δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτή η αλλαγή αποτελεί έκπτωση της απάντησης που συναντάμε στους νεότερους, μια αδυναμία να επιστρατεύσουν συγκεκριμένες περιοχές, ή προσπάθεια να αντιρροπήσουν τη διαδικασία της γήρανσης. Αυτή η αλλαγή στην ενεργοποίηση των μετωπιαίων λοβών είναι σύμφωνη με τις αλλαγές στην μνημονική απόδοση και με τις πιθανές αλλαγές που παρατηρούνται στη λευκή ουσία και αναφέραμε προηγουμένως, ωστόσο και άλλοι παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως αλλαγές στους νευροδιαβιβαστές και τα επίπεδα των ορμονών<sup>11</sup>.

Η εκτελεστική λειτουργία είναι καθοριστική για τη συμμετοχή σε στοχευμένη, ανεξάρτητη και αυτάρκη συμπεριφορά και απαραίτητη για έναν ηλικιωμένο ώστε να χειριστεί με επιτυχία τα συνοδά νοσήματά του. Η εκτελεστική λειτουργία παρουσιάζει έκπτωση με την ηλικία και πιο δραματικά μετά την ηλικία των 70 ετών.

Η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, επιχειρηματολογίας σε μη γνωστά αντικείμενα, εκμάθησης και επεξεργασίας νέων πληροφοριών, η προσοχή και η διαχείριση του περιβάλλοντος παρουσιάζουν μια σταθερή έκπτωση (περίπου κατά 0.02 σταθερές αποκλίσεις το χρόνο), αφού φτάσουν στο μέγιστο στην ηλικία των 30 ετών. Τέλος οι γλωσσικές ικανότητες (λεκτική ευφράδεια και ικανότητα ονομασίας αντικειμένων) παρουσιάζουν έκπτωση σε πιο προχωρημένη ηλικία, σε μεγαλύτερο βαθμό μετά την ηλικία των 70 ετών.

Παρά τις αντικειμενικές αλλαγές που παρατηρούνται στις δοκιμασίες των γνωσιακών λειτουργιών φυσιολογικά με την πάροδο της ηλικίας, ηλικιωμένοι και πέρα των 95 ετών μπορούν και παραμένουν λειτουργικοί στην κοινωνία, στον εργασιακό χώρο ή στο σπίτι τους. Λίγες είναι οι καταστάσεις στην καθημερινότητα που απαιτούν το 100% της απόδοσής μας, ειδικά σε περιορισμένο χρόνο και με ανάγκη για νέες γνώσεις. Η γνωσιακή έκπτωση αντισταθμίζεται συνήθως από άλλους παράγοντες (μη γνωσιακούς) που δε φθίνουν με την ηλικία<sup>10</sup>.

## **Νόσος των εγκεφαλικών αγγείων**

Παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και απολιποπρωτεΐνης E στο πλάσμα σχετίζονται με τη λόγω ηλικίας αρτηριοσκλήρυνση των μεγάλων αγγείων και μικροαγγειακή εγκεφαλική αγγειοπάθεια, με αποτέλεσμα έμφρακτα και αιμορραγία. Η υποκλινική αγγειακή νόσος, που εκδηλώνεται ως αύξηση της έντασης της λευκής ουσίας σε μαγνητική τομογραφία, σχετίζεται με αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία συμπεριλαμβανομένων της προσοχής, της ψυχοκινητικής ταχύτητας και της



εκτελεστικής λειτουργίας. Η ένταση των αλλαγών αυτών όμως που απαιτείται για να γίνουν αντιληπτές δεν είναι γνωστή<sup>9</sup>.

### **Αγγειακοί παράγοντες και άνοια**

Ελλείμματα στη λευκή ουσία, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και άνοια εμφανίζονται συχνότερα με την πάροδο της ηλικίας. Τα ελλείμματα της λευκής ουσίας έχουν στοιχεία κληρονομικότητας, είναι συχνά στους ηλικιωμένους, αλλά δεν αποτελούν καλοήγη ευρήματα, όπως πιστεύαμε παλιότερα. Σύμφωνα με άρθρο ανασκόπησης τα ελλείμματα της λευκής ουσίας σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, της εγκεφαλικής αντιρρόπησης και της αγγειακής πυκνότητας, αν και δεν είναι ξεκάθαρο αν τα ελλείμματα της λευκής ουσίας προκαλούν την απώλεια αυτή των αγγείων ή το αντίστροφο. Επιπλέον σχετίζονται πιθανά με ιστικές αλλαγές και στη φαιά ουσία, που γίνονται αντιληπτές σε μαγνητική τομογραφία. Τα ελλείμματα της λευκής ουσίας εντοπίζονται κυρίως στις πρόσθιες και λιγότερο στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου και συμβαδίζουν με τις γνωσιακές και μορφολογικές αλλαγές που αναφέραμε προηγουμένως. Μια ακόμη βλάβη που σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, την αρτηριακή πίεση και αγγειακούς παράγοντες είναι το ΑΕΕ και η νόσος των μικρών αγγείων. Μέση και υψηλή αρτηριακή πίεση μέσα στο 24ωρο σχετίζονται με εγκεφαλική ατροφία όπως και οι μεγάλες διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση. Το γεγονός ότι η κατάσταση των εγκεφαλικών αγγείων μπορεί να επιδρά στη γνωσιακή λειτουργία δεν είναι κάτι παράδοξο καθώς η ικανότητα του μικροαγγειακού δικτύου να ανταποκρίνεται στις μεταβολικές ανάγκες μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ και η λειτουργική νευρογένεση των ενηλίκων είναι πιθανό να επηρεάζεται από την καλή ανάπτυξη των αγγείων. Επιπλέον συχνά διατυπώνεται η υπόθεση ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ της άνοιας, ακόμα και της νόσου Alzheimer και αγγειακών παραγόντων κινδύνου<sup>9</sup>.

Αυξάνονται οι ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι αγγειακοί παράγοντες προκαλούν όχι μόνο γνωσιακά προβλήματα με την πάροδο της ηλικίας αλλά συμβάλλουν και στην εμφάνιση των δύο πιο κοινών τύπων άνοιας που συναντάμε σε αυτό τον πληθυσμό. Η επίπτωση της άνοιας αυξάνει σχεδόν εκθετικά με την πάροδο της ηλικίας, με το ποσοστό όσων πάσχουν στην ηλικία των 80 ετών να αγγίζει το 20% και να φτάνει το 40% μέχρι την ηλικία των 90 ετών<sup>9</sup>.

Οι πιο συχνοί τύποι άνοιας στους ηλικιωμένους είναι η νόσος Alzheimer, που αντιστοιχεί περίπου στο 40-70% του συνόλου των ανοιών, και η αγγειακή άνοια, με ποσοστό περίπου 15-30%. Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται η πεποίθηση ότι υπάρχει

μια αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα σε αυτούς τους δύο τύπους. Διάφορα είδη αγγειακής παθολογίας έχουν σχετιστεί με τη νόσο Alzheimer, συμπεριλαμβανομένων μικροαγγειακής εκφύλισης, διαταραχών του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ελλειμμάτων της λευκής ουσίας, μικροεμφράκτων και εγκεφαλικών αιμορραγιών<sup>13</sup>. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως παράγοντες που αφορούν τα μεγάλα αγγεία, όπως η αθηρωμάτωση, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer και μπορεί να παίζουν ρόλο στην εναπόθεση αμυλοειδούς στα αγγεία του εγκεφάλου<sup>14</sup>. Οι ασθενείς με Alzheimer πράγματι εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό κάποια παθολογία στα αγγεία του εγκεφάλου σε σύγκριση με ομάδα παρατήρησης σε νεκροτομική εξέταση, αν και αυτό δε φάνηκε να συσχετίζεται με το βαθμό της γνωσιακής έκπτωσης<sup>11</sup>.

### **Διατήρηση Γνωσιακής Λειτουργίας**

Νέες προκλήσεις για τους νευρώνες αυξάνουν την επιστράτευση επιπρόσθετων περιοχών του εγκεφάλου σε υγιή νέα άτομα. Με την επανάληψη της πρόκλησης η επιστράτευση αυτή υποχωρεί και παρατηρείται δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με συγκεκριμένες ικανότητες-δεξιότητες. Η νευρωνική επιστράτευση σε ηλικιωμένους εγκεφάλους χρησιμοποιείται για να επιτευχθούν όχι τόσο καινούργιες δραστηριότητες. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως "αντιρροπιστική σκαλωσιά" (compensatory scaffolding), ίσως αποτελεί μια στρατηγική του εγκεφάλου ώστε να διατηρεί τη λειτουργικότητα και τη γνώση.

Επαναλαμβανόμενη χρήση της "αντιρροπιστικής σκαλωσιάς" αξιοποιώντας τη σε δραστηριότητες κοινωνικές, αναψυχής ή γνωσιακές (εκμάθηση μιας νέας γλώσσας, επιδίωξη ανώτερης εκπαίδευσης) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer ή να την καθυστερήσει και να επιβραδύνει τη διαδικασία των αλλαγών που επέρχονται με την πάροδο της ηλικίας στον εγκέφαλο. Ειδικά σχεδιασμένες δραστηριότητες εξάσκησης της γνωσιακής λειτουργίας για ηλικιωμένους φαίνεται επίσης να περιορίζουν την έκπτωση της ικανότητας εκτέλεσης απλών καθημερινών δραστηριοτήτων στα άτομα που μελετήθηκαν σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα παρατήρησης. Σε υγιείς εθελοντές φάνηκε πως η γνωσιακή εξάσκηση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας στις περιοχές που "ασκούνται". Εάν αυτές οι προσπάθειες βελτιώνουν την αντιρρόπηση που επιτυγχάνει ο εγκέφαλος ή αποτρέπουν την έκπτωση των νευρολογικών διαδικασιών λόγω ηλικίας παραμένει αβέβαιο<sup>10</sup>.

Το θέμα της φυσιολογικής γήρανσης είναι δύσκολο καθώς υπάρχουν μελέτες με ενήλικες ηλικίας 100 ετών και άθικτη γνωσιακή λειτουργία, αν και αυξημένο ποσοστό πάσχει από άνοια, και η διάκριση ανάμεσα στην ήπια έκπτωση της

γνωσιακής λειτουργίας και τις φυσιολογικές αλλαγές στη μνήμη λόγω ηλικίας δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Αυτό που είναι σαφές όμως είναι ότι αλλαγές στο αγγειακό δίκτυο του εγκεφάλου, ελλείμματα της λευκής ουσίας, και ενδο/εξωκυττάρια αλλαγές πιθανά ξεκινούν ήδη από τη μέση ηλικία. Στον ηλικιωμένο εγκέφαλο επιδρούν πολλοί παράγοντες, γενετικοί, βιολογικοί και περιβαλλοντολογικοί, και όλοι συμβάλλουν στις παρατηρούμενες αλλαγές στη φυσιολογία και τη γνωσιακή λειτουργία. Παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί σε σχέση με την ηλικία και την εμφάνιση άνοιας αποτελούν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη ομοκυστεΐνη και η υψηλή χοληστερίνη, αν και δεδομένα υπάρχουν μόνο για την υπέρταση<sup>11</sup>.

### **Γνωσιακή εφεδρεία**

Η γνωσιακή εφεδρεία περιγράφει την ασυνέπεια που παρατηρείται όσον αφορά τη γνωσιακή λειτουργία ανάμεσα στην ανατομική και τη λειτουργική ηλικία και μπορεί να διακριθεί σε παθητική και ενεργητική. Η *παθητική* εφεδρεία αναφέρεται στο μέγεθος του εγκεφάλου ή τον αριθμό των νευρώνων και μετράται με τον όγκο του εγκεφάλου, τον αριθμό των συνάψεων ή τις διακλαδώσεις των δένδριτών. Η *ενεργητική* εφεδρεία αναφέρεται περισσότερο στη λειτουργική ακεραιότητα της γνωσιακής λειτουργίας και διατηρείται καλύτερα σε άτομα υψηλότερης κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και εκπαίδευσης, αν και δεν υπάρχει μέτρο για την εκτίμησή της. Το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης για παράδειγμα τροποποιεί τη σχέση ανάμεσα στα παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου Alzheimer και την προϋπάρχουσα γνωσιακή λειτουργία: για ίδιου βαθμού παθολογία του εγκεφάλου η γνωσιακή λειτουργία είναι καλύτερη για κάθε επιπλέον χρόνο εκπαίδευσης. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν πως η γνωσιακή εφεδρεία ενός ατόμου καθορίζει τη γνωσιακή του λειτουργία περισσότερο παρά η υποκείμενη νευροπαθολογία<sup>9,15</sup>.

Αν και έχουν περιγραφεί τόσο ανατομικές όσο και βιοχημικές αλλαγές στον ηλικιωμένο εγκέφαλο, οι ακριβείς μηχανισμοί που προκαλούν αλλαγές στη γνωσιακή εφεδρεία δεν είναι σαφείς. Η ελάττωση της λειτουργικής εφεδρείας εκδηλώνεται ως περιορισμός της δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή, αυξημένη ευαισθησία στους αναισθητικούς παράγοντες και αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση παραληρήματος και έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά<sup>9</sup>.

## **Αναισθησία και ηλικιωμένος εγκέφαλος**

Οι αναισθητικοί παράγοντες δρουν σε ένα σχετικά μικρό αριθμό στόχων στο ΚΝΣ και οι περισσότεροι από αυτούς είναι μετασυναπτικοί μεταβοτροπικοί (ligand-gated) δίαυλοι ιόντων. Μερικά φάρμακα δρουν σε διεγερτικούς υποδοχείς, ενώ άλλα ενισχύουν ανασταλτικούς συναπτικούς υποδοχείς, όπως είναι οι υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Τα ενδοφλέβια αναισθητικά μπορεί να έχουν επίδραση σε υποδοχείς GABA (προποφόλη, ετομιδάτη), α<sub>2</sub> (δεξμεδετομιδίνη), N-μεθυλ-D-ασπαρτικούς (NMDA) (κεταμίνη), ακετυλοχολίνης, αδενοσίνης και ντοπαμίνης (οπιοειδή). Τα εισπνεόμενα αναισθητικά δρουν σε πολλαπλούς ιοντικούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των GABA, γλυκίνης, ακετυλοχολίνης, γλουταμινικού και σεροτονίνης. Η πολυμορφία και η συνθετότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ αναισθητικών παραγόντων και ιοντικών διαύλων είναι η βάση των γνωσιακών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν μετεγχειρητικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς<sup>9</sup>. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αναισθητικών παραγόντων και χολινεργικού συστήματος στο ΚΝΣ είναι πιθανά καθοριστικής σημασίας, εξαιτίας της στενής σχέσης της ακετυλοχολίνης με τη γνωσιακή λειτουργία<sup>16</sup>. Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση των προμετωπιαίων χολινεργικών νευρώνων ίσως να καθιστά τους ηλικιωμένους πιο ευαίσθητους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς στην καταστολή της χολινεργικής νευροδιαβίβασης στο ΚΝΣ από την αναισθησία<sup>9,17</sup>.

## ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές και την αναισθησιολογική φροντίδα έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση της περιεγχειρητικής θνησιμότητας και θνητότητας. Ακόμα και πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς με πολλαπλά συνοδά νοσήματα υποβάλλονται πλέον σε πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις. Καθώς ανεπάρκειες ή διαταραχές στη λειτουργία οργάνων μπορούν να αποτραπούν ή να αντιμετωπιστούν επιτυχώς, πιο αδρές αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία έχουν έρθει στο επίκεντρο της προσοχής μας. Η *μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία (POCD)* αποτελεί πιθανά τον πιο συχνό τύπο μετεγχειρητικής γνωσιακής διαταραχής. Είναι πιο έκδηλη κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και συνήθως παρέρχεται μετά από μερικές μέρες ή εβδομάδες. Ωστόσο μπορεί να παραμείνει ως μόνιμη διαταραχή και να επηρεάσει με τον τρόπο αυτό σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αν και αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν περιγραφεί για την POCD, η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητές.

### Ορισμός

Εδώ και καιρό είχε παρατηρηθεί ότι η χειρουργική επέμβαση και η αναισθησία μπορεί να σχετίζονται με αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία ποικίλης βαρύτητας και διάρκειας. Ιστορικά το μετεγχειρητικό παραλήρημα και η POCD θεωρούνταν εκδηλώσεις της ίδιας παθολογικής οντότητας, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το παραλήρημα και η POCD αποτελούν διαφορετικές καταστάσεις<sup>18</sup>. Το παραλήρημα ορίζεται από τη Διεθνή Κατάταξη των Νόσων (ICD-10) ως *"ένα αιτιολογικά μη καθορισμένο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονες διαταραχές της συνείδησης και προσοχής, αντίληψης, σκέψης, μνήμης, ψυχοκινητικής συμπεριφοράς, αισθημάτων και του προγράμματος ύπνου-αφύπνισης"*. Η διάρκειά του ποικίλει και ο βαθμός βαρύτητας κυμαίνεται από ήπιο έως πολύ σοβαρό. Αν και το οξύ (acute) παραλήρημα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ανάνηψη από τη γενική αναισθησία, το μετεγχειρητικό παραλήρημα μπορεί να εκδηλωθεί 1-4 ημέρες μετεγχειρητικά<sup>19</sup>.

Σε αντίθεση με τη μεταβαλλόμενη νοητική κατάσταση που παρατηρείται στο παραλήρημα, η συνείδηση στην POCD είναι φυσιολογική. Επιπλέον ακόμα δεν έχει διατυπωθεί σταθμισμένος ορισμός για αυτή τη νευροψυχολογική διαταραχή, με πιο κοντινό όρο στην κατηγοριοποίηση κατά ICD-10 να αποτελεί η «ήπια γνωσιακή διαταραχή», περιγράφοντας μια παρέκκλιση από τη φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, ο βαθμός της οποίας όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένος και μπορεί να

ποικίλλει<sup>4,20</sup>. Συχνά τα συμπτώματα είναι ήπια, με αδρές αλλαγές που μπορεί να παρατηρηθούν σε όλο το εύρος των γνωσιακών ικανοτήτων, όπως έκπτωση της μνήμης, της συγκέντρωσης, της κατανόησης της γλώσσας, αφηρημένης σκέψης, ψυχοκινητικού συντονισμού, εκτελεστικής λειτουργίας και κοινωνικής συναναστροφής και είναι συνήθως εμφανείς σε διάστημα ημερών ή και εβδομάδων από την επέμβαση. Άμεση POCD, έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας περίπου 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, πρέπει να διαχωρίζεται από την καθυστερημένη POCD, που διαγιγνώσκεται τουλάχιστον 3 μήνες μετεγχειρητικά. Η POCD μπορεί να διαγνωστεί με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες που πραγματοποιούνται πριν και μετά την αναισθησία και τη χειρουργική επέμβαση.

### **Διάγνωση και Μεθοδολογικά Προβλήματα**

Το 1995 μια δήλωση συμφωνίας ειδικών (consensus statement) έθεσε το πλαίσιο για την αξιολόγηση της POCD μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>21</sup>, αλλά ένας ορισμός υπό γενικές συνθήκες, όπως είπαμε και προηγουμένως, δεν υπάρχει. Εκτός όμως από την έλλειψη ορισμού, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δυσκολεύουν την ακριβή αξιολόγηση και διάγνωση της POCD. Οι πιο συχνά αναφερόμενοι είναι η πληθώρα των ερευνητών και των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών, τα χρονικά διαστήματα ανάμεσα στην αξιολόγηση των δοκιμασιών, αλλαγές στη διάθεση των ασθενών, πόνος, έλλειψη ύπνου, επίδραση χορηγούμενων φαρμάκων, αδυναμία ή άρνηση ασθενών να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες, το περιβάλλον κατά τη διενέργεια των δοκιμασιών, διαφορετικά κριτήρια αποκλεισμού στις μελέτες, ο σχεδιασμός και η στατιστική ανάλυση<sup>20</sup>. Ωστόσο, προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα μεθοδολογικά αυτά προβλήματα, ακόμα και αν σταθμισμένα διαγνωστικά κριτήρια δεν υπάρχουν, υπάρχει συμφωνία στις ακόλουθες παραμέτρους<sup>19</sup>.

Αρχικά είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση γνωσιακών δοκιμασιών τόσο προ- όσο και μετεγχειρητικά για τη διάγνωση της POCD. Πρέπει να χρησιμοποιούνται αλλαγές σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, παρά μεμονωμένες τιμές αποτελεσμάτων στις δοκιμασίες, έτσι ώστε ο κάθε ασθενής να αποτελεί την τιμή αναφοράς για τον εαυτό του. Η τιμή αναφοράς θα πρέπει να αντικατοπτρίζει την καλύτερη δυνατή απόδοση του ασθενούς, για αυτό και οι δοκιμασίες πρέπει να πραγματοποιούνται ιδανικά σε αρκετό χρόνο πριν την προγραμματισμένη επέμβαση. Πριν από την πραγματοποίηση οποιασδήποτε δοκιμασίας θα πρέπει να έχει επαληθευτεί ότι ο ασθενής δεν είναι υπό την επίδραση φαρμακευτικών ουσιών που μπορούν να επηρεάσουν τη γνωσιακή λειτουργία. Είναι εξίσου σημαντικό να ληφθεί

υπόψη πιθανά προϋπάρχουσα νευροψυχιατρική διαταραχή. Για παράδειγμα η κατάθλιψη αποτελεί μια διαταραχή της διάθεσης αρκετά συχνή που μπορεί να επηρεάσει και τη γνωσιακή απόδοση, ενώ η βαρύτητα της κατάθλιψης σχετίζεται σημαντικά με επηρεασμένη γνωσιακή λειτουργία, ιδιαίτερα με την επεισοδιακή μνήμη, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας<sup>19</sup>.

Δεύτερον, οι γνωσιακές δοκιμασίες πρέπει να πραγματοποιούνται ως τιμή αναφοράς, 7 ημέρες και τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ένα ήσυχο περιβάλλον. Άμεσα μετεγχειρητικά οι δοκιμασίες μπορεί να επηρεάζονται από καταστάσεις όπως η ακινησία, ο πόνος ή τα χορηγούμενα φάρμακα. Για αυτό το λόγο τα αποτελέσματα των δοκιμασιών 3 μήνες μετά, μπορεί να είναι πιο σημαντικά και αξιόπιστα στην αποκάλυψη πραγματικής γνωσιακής έκπτωσης.

Τρίτον, είναι απαραίτητη μια ομάδα παρατήρησης, για να αντισταθμιστούν τόσο οι αλλαγές που παρατηρούνται φυσιολογικά από την ηλικία όσο και τα φαινόμενα εκμάθησης.

Τέταρτον, οι διαγνωστικές δοκιμασίες πρέπει να είναι σταθμισμένες. Μια δήλωση συμφωνίας (consensus statement) σχετικά με την αξιολόγηση νευροσυμπεριφορικών αλλαγών μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δημοσιεύτηκε το 1995<sup>21</sup>. Δυστυχώς δεν υπάρχει άλλη αντίστοιχη αναφορά για άλλους τύπους επεμβάσεων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι θα πρέπει να εγκαταλειφθεί η χρήση μιας μόνο δοκιμασίας για την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας και να αντικατασταθεί από τη χρήση ενός συνδυασμού δοκιμασιών, καθώς διαφορετικοί γνωσιακοί τομείς μπορεί να επηρεαστούν στην POCD. Η Διεθνής Μελέτη της Μετεγχειρητικής Γνωσιακής Δυσλειτουργίας (ISPOCD) 1 και 2 καθιέρωσαν μια σειρά από δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν και σε επόμενες μελέτες<sup>22</sup>. Πιο πρόσφατα προτάθηκαν και άλλες δοκιμασίες, αλλά μέχρι στιγμής καμιά δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί το χρυσό κανόνα.

Ένα εμμένον πρόβλημα έγκειται στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένων των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν και τον τρόπο που θα αντιμετωπιστούν τα φαινόμενα εκμάθησης. Επιπλέον, οι τελικοί στόχοι που θα αναλυθούν καθώς και οι κατώτατες τιμές που θα ορίζουν την POCD, πρέπει επίσης να αναλυθούν και να σταθμιστούν. Το θέμα αυτό έχει περιγραφεί σε άρθρο ανασκόπησης από τον Rassmusen και συνεργάτες<sup>23</sup>. Σε ορισμένες μελέτες ορίζεται ως POCD η κατάσταση όπου ο ασθενής παρουσιάζει μετεγχειρητικά μείωση ίση ή μεγαλύτερη από 1 SD (σταθερή απόκλιση) σε τουλάχιστον μία από τις δοκιμασίες σε σχέση με την τιμή αναφοράς, ενώ άλλες μελέτες απαιτούν μείωση σε τουλάχιστον δύο ή τρεις δοκιμασίες ή χρησιμοποιούν z-σκορ ή ποσοστά επιδείνωσης στις δοκιμασίες<sup>19,24</sup>. Επιπλέον, συχνά υπάρχει

διαφορά ανάμεσα στα αντικειμενικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες και στην υποκειμενική γνωσιακή κατάσταση του ασθενούς. Για παράδειγμα μετά από μια μείζονα χειρουργική επέμβαση πολλοί ασθενείς αισθάνονται ανίκανοι να ανταπεξέλθουν στις δουλειές του σπιτιού και τις επαγγελματικές τους δραστηριότητες, αν και καμία διαφορά δεν παρατηρείται στην απόδοσή τους στις συνήθεις δοκιμασίες πριν και μετά το χειρουργείο. Προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι συνδυασμοί των δοκιμασιών που χρησιμοποιούμε δεν είναι οι κατάλληλοι για να ανιχνεύσουν τέτοιου είδους αλλαγές ή εάν τα μετεγχειρητικά γνωσιακά προβλήματα υπερεκτιμώνται από τους ασθενείς.

Είναι προφανές ότι η POCD δεν μπορεί να διαγνωστεί ως μια κατηγορική κατάσταση (ναι/όχι ή παρούσα/απούσα). Περισσότερο θα πρέπει να περιγραφεί ως μια συνεχής μεταβλητή, για παράδειγμα σε μια κλίμακα από το 1 έως το 100. Εκτός από αυτό, θα πρέπει κανείς να λάβει υπόψη ότι τα αποτελέσματα στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες μπορούν να διαφέρουν αρκετά και λόγω των διαφορετικών εξεταστών/ αξιολογητών, αλλά και επειδή ο ίδιος ασθενής μπορεί να έχει διαφορετική απόδοση από τη μία συνεδρία στην άλλη.

### **Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες**

Οι νευροψυχολογικές (N/Ψ) δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για την αντικειμενική καταγραφή και διάγνωση της γνωσιακής λειτουργίας. Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της POCD πρέπει να είναι ευαίσθητες στην ανίχνευση ακόμα και αδρών μεταβολών και επιπλέον να καλύπτουν ένα όσο το δυνατόν μεγαλύτερο εύρος γνωσιακών λειτουργιών, που να περιλαμβάνει μνήμη, προσοχή, συγκέντρωση και ψυχοκινητική ικανότητα. Η ευρεία αυτή κάλυψη επιτυγχάνεται συνήθως με ένα άθροισμα δοκιμασιών, οι οποίες όμως είναι συχνά δύσκολο να πραγματοποιηθούν λόγω των χρονικών περιορισμών που υπάρχουν στο περιβάλλον του χειρουργείου. Προκειμένου να ξεπεραστεί η δυσκολία αυτή, οι διάφοροι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει μια πληθώρα δοκιμασιών, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Συνολικά στη βιβλιογραφία, σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών για την εμφάνιση POCD σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αναφέρονται 70 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε συνδυασμό με 9 αθροιστικές δοκιμασίες, ενώ ανά μελέτη εφαρμόστηκαν 1 έως 13 δοκιμασίες. Οι λειτουργίες που αξιολογήθηκαν συχνότερα ήταν η μνήμη και η μάθηση<sup>25</sup>.

Οι πρώτες μελέτες για την POCD χρησιμοποιούσαν τις κλασσικές δοκιμασίες ελέγχου της ευφυΐας (intelligence tests) όπως το **Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)** ή δοκιμασίες διαλογής όπως το **Mini Mental State of Examination (MMSE)**<sup>25</sup>. Το μειονέκτημα των δοκιμασιών αυτών, αν και έχουν υψηλό ποσοστό



αξιοπιστίας, είναι η χαμηλή ευαισθησία τους στην αναγνώριση των ήπιων διαταραχών που εμφανίζονται μετά από το χειρουργείο. Τα τελευταία χρόνια, και καθώς αυξήθηκε το ενδιαφέρον προς την POCD, οι κλασσικές αυτές δοκιμασίες αντικαθίσταται από μια ποικιλία νεότερων Ν/Ψ δοκιμασιών ή παραλλαγών τους. Οι δοκιμασίες αυτές συνήθως εφαρμόζονται συνδυαστικά, οι περισσότερες είναι σχεδιασμένες με παράλληλες εκδοχές για να επιτρέπουν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ενώ μπορεί να είναι και ενσωματωμένες σε υπολογιστές με στόχο την καλύτερη τυποποίησή τους και πιο εύκολη εφαρμογή τους.

Στην ISPOCD 1,<sup>22</sup> μελέτη σταθμό για την POCD, οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι Visual Verbal Learning Test που αξιολογεί την ικανότητα εκμάθησης και ανάκλησης λέξεων, το Consept Shifting Test που βασίζεται στο Trail Making Test και αξιολογεί την προσοχή και την εκτέλεση εργασιών, το Stroop Colour Word Interference Test, που ελέγχει την ικανότητα συγκέντρωσης και επιλεκτικής προσοχής και το Letter Digit Coding που βασίζεται στο Symbol Digit Substitution Test του Wechsler Adult Intelligence Scale. Στο **Visual Verbal Learning Test** ο εξεταστής διαβάζει στον εξεταζόμενο μια λίστα από 15 λέξεις χωρίς συσχέτιση μεταξύ τους και ο εξεταζόμενος καλείται να τις ανακαλέσει με οποιαδήποτε σειρά άμεσα και ξανά μετά από διάλλειμα 20 λεπτών<sup>22</sup>. Στο **Trail Making Test** απαιτείται από τον εξεταζόμενο να ενώσει 25 διαδοχικές τελείες οι οποίες αντιστοιχούν σε αριθμούς, ενώ ανάλογα με την παραλλαγή της δοκιμασίας μπορεί να παρεμβάλλονται και γράμματα<sup>26</sup>. Στο **Stroop Colour Word Interference Test** ο εξεταστής δείχνει στον εξεταζόμενο διαδοχικά λέξεις που υποδηλώνουν χρώματα, είναι όμως γραμμένες με μελάνι διαφορετικού χρώματος από αυτό που υποδηλώνουν πχ η λέξη «κόκκινο» είναι γραμμένη με πράσινο μελάνι. Ο εξεταζόμενος καλείται κάθε φορά να πει το χρώμα με το οποίο είναι γραμμένες οι λέξεις και όχι να τις διαβάσει<sup>27</sup>. Τέλος το **Letter Digit Coding** αποτελείται από 9 γράμματα σε κάθε ένα από τα οποία αντιστοιχεί ένας αριθμός και ο εξεταζόμενος καλείται να συμπληρώσει τους αριθμούς που αντιστοιχούν σε σειρές γραμμάτων που του δίνονται<sup>28</sup>. Συνολικότερα στο **Symbol Digit Substitution Test** δίνεται μια αντιστοίχιση ανάμεσα σε 9 ψηφία (1 έως 9) και ισάριθμα σύμβολα και ο εξεταζόμενος πρέπει σε συγκεκριμένα κουτάκια να συμπληρώσει το σύμβολο που αντιστοιχεί στα ψηφία που του δίνονται δίπλα σε κάθε κουτάκι. Συχνά υπάρχει και χρονικός περιορισμός και αξιολογείται ο αριθμός των σωστών αντιστοιχίσεων που πραγματοποιεί ο εξεταζόμενος στο δεδομένο χρόνο. Με τον τρόπο αυτό εξετάζονται και η προσοχή, η ικανότητα οπτικής αντίληψης αλλά και η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών<sup>29,30</sup>.

Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ο αριθμός των δοκιμασιών που θα χρησιμοποιηθούν μπορεί να αποτελέσει και πρόβλημα. Όσο περισσότερες οι δοκιμασίες, τόσο πιθανότερο είναι να ανιχνευθεί ακόμα και ήπια δυσλειτουργία (αν και ρόλο στην ανίχνευση παίζει και ο ορισμός που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της POCD), απαιτείται όμως και περισσότερος χρόνος για την πραγματοποίησή τους. Η βραχεία διάρκεια της αξιολόγησης των ασθενών όμως είναι πολύ σημαντική, καθώς αφενός ο χρόνος είναι περιορισμένος και αφετέρου η κόπωση των ασθενών, είτε λόγω της χειρουργικής επέμβασης, είτε εξαιτίας της κατάστασης της υγείας τους, εμφανίζεται ως ένα επιπλέον πρόβλημα. Φαίνεται μάλιστα, πως ασθενείς με κάποιου βαθμού γνωσιακή διαταραχή έχουν περισσότερες πιθανότητες να αρνηθούν να ολοκληρώσουν δοκιμασίες εκτενείς και χρονοβόρες σε σχέση με ασθενείς χωρίς γνωσιακά ελλείμματα<sup>29</sup>. Επίσης, καλό είναι να υπάρχει μια εναλλαγή στις δοκιμασίες π.χ. λεκτικές δοκιμασίες να εναλλάσσονται με χειροκίνητες ή κατασκευαστικές δοκιμασίες με χαρτί και μολύβι ή με υπολογιστές, ώστε να διατηρείται το ενδιαφέρον και να ελαχιστοποιείται η κόπωση των ασθενών<sup>25</sup>.

Ιδανικά μία δοκιμασία διαλογής για ανίχνευση γνωσιακής διαταραχής περιεγχειρητικά θα πρέπει: 1) να απαιτεί λίγο χρόνο για την πραγματοποίηση και αξιολόγησή της, 2) να ανιχνεύει γνωσιακά ελλείμματα και μεταβολές με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα και 3) να έχει σταθμιστεί σε αντίστοιχο πληθυσμό με αυτόν που μελετάται, δηλαδή ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση<sup>31</sup>.

Άλλες δοκιμασίες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, κυρίως σε μια προσπάθεια να απλοποιηθεί η διαδικασία αξιολόγησης και να μειωθεί ο απαιτούμενος χρόνος, είναι το MMSE, το Benton Visual Retention Test, το Isaacs Set Test shortened at 15 seconds, το Mini-Cog, το Montreal Cognitive Assessment (MoCA) και το Clock Drawing Test. Το **MMSE**, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι από τις πρώτες δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας<sup>25,29,30</sup>. Αρχικά σχεδιάστηκε ως εργαλείο για την ανίχνευση ατόμων με άνοια, αργότερα όμως αξιοποιήθηκε και σε μελέτες για την POCD και αποτελεί μέχρι σήμερα την πιο συχνά εφαρμοζόμενη δοκιμασία. Το βασικό πλεονέκτημά του είναι ότι παρέχει μια σφαιρική εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας στο σύνολό της. Η βαθμολογία του κυμαίνεται από 0 έως 30 βαθμούς και αξιολογεί όλους σχεδόν τους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας: μνήμη, ικανότητα υπολογισμού, προσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, γλώσσα, αναγνώριση λέξεων, εκτέλεση εντολών. Επιπλέον είναι εύκολο και γρήγορο στην εφαρμογή του, παρουσιάζει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (87% και 82% αντίστοιχα) σε πολλαπλές μελέτες,<sup>32</sup> έχει δοκιμαστεί σε μεγάλο δείγμα και διαφορετικούς πληθυσμούς και μπορεί να πραγματοποιηθεί με

αξιοπιστία από διαφορετικούς εξεταστές. Από την άλλη πλευρά έχει δεχτεί βέβαια και έντονη κριτική ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και με την εμφάνιση πιο ειδικών δοκιμασιών, κυρίως επειδή παρουσιάζει έντονα φαινόμενο οροφής. Λόγω της σχετικής ευκολίας του και του φαινομένου εκμάθησης δεν είναι ιδανικό στο να ανιχνεύει μικρές μεταβολές ιδιαίτερα σε υψηλά επίπεδα γνωσιακής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, ενώ είναι ελλιπές στον έλεγχο της εκτελεστικής λειτουργίας και του οπτικοκινητικού συντονισμού<sup>29,30,32</sup>. Ωστόσο εξακολουθεί να χρησιμοποιείται και συχνά συνδυάζεται με άλλες δοκιμασίες προκειμένου να αυξηθεί η αξιοπιστία τους συνολικά, πχ τα Benton Visual Retention Test και Isaacs Set Test shortened at 15 seconds.

Στο **Benton Visual Retention Test** αξιολογείται η άμεση οπτική μνήμη. Ο εξεταστής παρουσιάζει στον εξεταζόμενο μια κάρτα με ένα γεωμετρικό σχέδιο για 10 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια ο εξεταζόμενος πρέπει να αναγνωρίσει το αρχικό σχέδιο ανάμεσα σε τέσσερα προτεινόμενα. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται 15 φορές με διαφορετικές κάρτες και η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-15. Στο **Isaacs Set Test shortened at 15 seconds** ο εξεταζόμενος καλείται να δώσει μια λίστα με όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις (μέγιστος αριθμός το 10) που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη κατηγορία μέσα σε 15 δευτερόλεπτα. Οι κατηγορίες που χρησιμοποιούνται είναι τέσσερις (πόλεις, φρούτα, ζώα, χρώματα) και ο συνολικός χρόνος είναι 1 λεπτό. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-40 και αξιολογείται η λεκτική ευφράδεια αλλά και η ταχύτητα αναπαραγωγής λέξεων<sup>29</sup>.

Σε αντίθεση με το MMSE και το Benton Visual Retention Test, το Isaacs Set Test δεν εμφανίζει φαινόμενο οροφής και μπορεί να ανιχνεύσει μεταβολές στη γνωσιακή λειτουργία σε έναν ετερογενή πληθυσμό με άτομα υψηλού αλλά και χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου<sup>29</sup>. Το στοιχείο του χρονικού περιορισμού που υπάρχει στο Isaacs Set Test, όπως και στο Symbol Digit Substitution Test, είναι αυτό που πιθανά τους προσδίδει την υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση αλλαγών σε υψηλά επίπεδα γνωσιακής λειτουργίας<sup>29</sup>. Ο παράγοντας «χρόνος» φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην «γνωσιακή ηλικία» καθώς οι μελέτες δείχνουν πως οι περισσότερες μεταβολές στη γνωσιακή λειτουργία που εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας οφείλονται σε μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας δεδομένων<sup>33</sup>.

Το **Clock Drawing Test** αποτελεί τη δεύτερη συχνότερα χρησιμοποιούμενη δοκιμασία μετά το MMSE. Είναι ένα απλό και γρήγορο εργαλείο που αξιολογεί αρκετές νευροψυχιατρικές λειτουργίες. Η εισαγωγή του στην κλινική πράξη έγινε στις αρχές του 20ού αιώνα για τον έλεγχο της δομικής απραξίας (constructional apraxia) και για πολλά χρόνια χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη διάγνωση οπτικοκατασκευαστικών διαταραχών λόγω βλάβης στις βρεγματικές περιοχές του

εγκεφάλου<sup>34</sup>. Τα τελευταία 30 χρόνια το Clock Drawing Test έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως εργαλείο πρώιμης διάγνωσης γνωσιακών διαταραχών, ιδιαίτερα στη νόσο Alzheimer<sup>34</sup>. Η εξέταση είναι σχετικά απλή. Από τον εξεταζόμενο ζητείται διαδοχικά να σχεδιάσει ένα κύκλο (ρολόι), να τοποθετήσει μέσα όλους τους αριθμούς του ρολογιού στην κατάλληλη θέση και στο τέλος να τοποθετήσει και τους δείκτες του ρολογιού ώστε αυτό να δείχνει μια συγκεκριμένη ώρα, πχ 10:15. Αρκετές περιοχές του μετωπιαίου, των κροταφικών και βρεγματικών λοβών πρέπει να ενεργοποιηθούν ταυτόχρονα για το σχεδιασμό του ρολογιού και το γεγονός αυτό καθιστά το Clock Drawing Test ενδιαφέρον εργαλείο στην αναγνώριση και παρακολούθηση ασθενών με πιθανή άνοια. Επιπλέον η δοκιμασία αυτή αξιολογεί και γνωσιακές λειτουργίες όπως η βραχυπρόθεσμη μνήμη, η κατανόηση και εκτέλεση λεκτικών εντολών, ο προσανατολισμός και αντίληψη του χώρου, ο σχεδιασμός, η συγκέντρωση και ο οπτικοκινητικός συντονισμός. Μάλιστα καθώς το MMSE περιλαμβάνει περιορισμένο μόνο έλεγχο της εκτελεστικής λειτουργίας και του οπτικοκινητικού συντονισμού, θεωρείται από αρκετούς ερευνητές ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών δοκιμασιών έχει συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τη μεμονωμένη χρήση τους για την εκτίμηση των γνωσιακών λειτουργιών. Η έλλειψη ωστόσο μιας σαφούς κλίμακας για την αξιολόγησή του (έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται πολυάριθμα συστήματα βαθμολόγησης), καθώς και το γεγονός ότι, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, έχει περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση ήπιας γνωσιακής διαταραχής, αποτελούν τα βασικά του μειονεκτήματα και τους λόγους για τους οποίους έχει δεχτεί κριτική<sup>32,34,35</sup>.

Οι Scanlan και Borson συνδύασαν το Clock Drawing Test με τη μνημονική ανάκληση τριών αντικειμένων και δημιούργησαν το **Mini-Cog**<sup>31,32</sup>. Η δοκιμασία αυτή χρειάζεται συνήθως λιγότερο από 5 λεπτά για να ολοκληρωθεί, ενώ η ευαισθησία και ειδικότητά του για την ανίχνευση άνοιας σε σχέση με το MMSE είναι παρόμοια ή και υψηλότερη σύμφωνα με διαφορετικούς ερευνητές<sup>31</sup>. Νεότερη δοκιμασία τέλος, είναι το **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**, που περιλαμβάνει ασκήσεις για εκτελεστική λειτουργία και προσοχή και σχεδιάστηκε για ασθενείς με φυσιολογική βαθμολογία (24-30) στο MMSE. Διάρκει περίπου 10λεπτά η πραγματοποίησή του και η βαθμολογία του κυμαίνεται μεταξύ 0-30. Εμφανίζει πολύ υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της ήπιας γνωσιακής διαταραχής ή άνοιας σε άτομα με τιμές MMSE>24, έχει όμως χαμηλή ειδικότητα<sup>32</sup>.

Συχνά σε τέτοιου είδους μελέτες η αξιολόγηση των ασθενών γίνεται από άτομα που είναι επαγγελματίες υγείας, ποικίλλων ειδικοτήτων, ή και όχι. Η αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών απαιτεί όντως ενός βαθμού εξειδίκευση, κυρίως σε ό,τι αφορά την παρουσίαση και επεξήγηση της δοκιμασίας (σε πιθανές απορίες των

εξεταζομένων) καθώς και την προσπάθεια να επιτύχει ο εξεταζόμενος το βέλτιστο αποτέλεσμα χωρίς όμως να καταργείται η αντικειμενικότητα της δοκιμασίας. Ιδανικά, οι δοκιμασίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται από τον ίδιο ειδικό νευροψυχολόγο και στον ίδιο χώρο.

### **Χρόνος Αξιολόγησης**

Ο χρόνος που πραγματοποιούνται οι Ν/Ψ δοκιμασίες διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο και στον υπολογισμό της συχνότητας ΡΟCD. Ο χρόνος της εφαρμογής των δοκιμασιών τόσο προ- όσο και μετεγχειρητικά παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στη βιβλιογραφία. Προεγχειρητική αξιολόγηση περιγράφεται σε ορισμένες μελέτες αρκετές εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση,<sup>25</sup> ενώ σε άλλες κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, δηλαδή μία μέρα ή λίγες ώρες μόνο πριν από το χειρουργείο.<sup>25</sup> Όσο πιο κοντά χρονικά βρισκόμαστε στη χειρουργική επέμβαση όμως, αυξάνονται οι πιθανότητες οι ασθενείς να είναι αγχωμένοι για το χειρουργείο και τη διαδικασία στην οποία πρόκειται να υποβληθούν. Αν και σαφή δεδομένα για επίδραση του προεγχειρητικού άγχους στις Ν/Ψ δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες μελέτες για την ΡΟCD δεν υπάρχουν, ωστόσο χρειάζεται να διερευνηθεί εάν το άγχος και η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών και σε ποιο βαθμό. Για το λόγο αυτό σε αρκετές μελέτες, παράλληλα με τις γνωσιακές λειτουργίες, συνεκτιμάται και η εμφάνιση άγχους ή κατάθλιψης με αντίστοιχες δοκιμασίες<sup>25</sup>.

Όσον αφορά τη μετεγχειρητική αξιολόγηση, άμεσα μετά την επέμβαση η εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας είναι συχνή αλλά και παροδική. Επομένως μια πρώιμη αξιολόγηση είναι πιθανό να ανιχνεύσει μια παροδική γνωσιακή δυσλειτουργία που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη γενική κατάσταση του ασθενούς, τη μετεγχειρητική πορεία του και τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Αντίθετα γνωσιακή διαταραχή που εμφανίζεται σε αξιολόγηση αργότερα (περίπου 4 εβδομάδες μετά την επέμβαση), έχει περισσότερες πιθανότητες να αποτελεί μια επίμονη ή μόνιμη διαταραχή<sup>25</sup>.

Η ύπαρξη ή όχι σχέσης ανάμεσα στην εμφάνιση πρώιμων ενδείξεων γνωσιακής δυσλειτουργίας και την ύπαρξη μόνιμης γνωσιακής διαταραχής μακροπρόθεσμα αποτελεί ένα σημαντικό ερώτημα. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη σχέση αυτή, χωρίς όμως να έχει αναγνωρισθεί ευρύτερα ή να έχει διευκρινισθεί η ακριβής συσχέτιση.

## **Ανάλυση των δοκιμασιών**

Αρκετές μέθοδοι αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με τη μέτρηση και τον ορισμό της POCD. Σε ορισμένες μελέτες αξιολογήθηκε η ύπαρξη σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στη μετεγχειρητική και την αρχική βαθμολογία, ενώ σε άλλες δοκιμασίες ορίστηκε ένα σημείο "αποκοπής" (cut off), δηλαδή ένα σημείο πέραν του οποίου μια παράμετρος έπρεπε να μεταβληθεί<sup>25</sup>. Σε μια άλλη προσέγγιση, οι ερευνητές συνέκριναν μια ομάδα χειρουργικών ασθενών και μια ομάδα ελέγχου<sup>25</sup>. Σε άλλες μελέτες οι πληροφορίες από τις Ν/Ψ δοκιμασίες αναλύθηκαν ως πολλαπλές μεταβλητές σε μια αθροιστική δοκιμασία<sup>25</sup>. Η τελευταία προσέγγιση είναι αρκετά ευαίσθητη στην ανίχνευση ακόμη και μικρών διαφορών, αλλά εμφανίζει αρκετά υψηλό κίνδυνο για σφάλμα τύπου I (ψευδές θετικό ή ανίχνευση ενός αποτελέσματος που δεν υφίσταται). Επιπλέον, με την ανάλυση αυτή δε διευκρινίζεται εάν η παρατηρούμενη επιδείνωση οφείλεται στον τρόπο ανάλυσης, που βασίζεται στους μέσους όρους των ομάδων, ή σε μεταβολή της κατάστασης του ίδιου του ασθενούς. Αδύνατος είναι τέλος και ο υπολογισμός της επίπτωσης της γνωσιακής δυσλειτουργίας.

Μία άλλη μέθοδος που έχει περιγραφεί και επιλεγεί σε αρκετές μελέτες χρησιμοποιεί μια άλλη προσέγγιση, τη λεγόμενη «ατομική μεταβολή» (individual change)<sup>25</sup>. Σύμφωνα με αυτή, ο κάθε ασθενής που μετέχει αποτελεί ταυτόχρονα και ομάδα ελέγχου του εαυτού του, με τη μετεγχειρητική του βαθμολογία να συγκρίνεται με την αντίστοιχη προεγχειρητική. Για το διαχωρισμό και την κατάταξη των ασθενών σε αυτούς που εμφανίζουν ή όχι POCD χρησιμοποιείται ένα προκαθορισμένο, στατιστικώς οριζόμενο κριτήριο, το οποίο όμως ποικίλλει μεταξύ των μελετών. Συχνά ορίζεται ως POCD η μείωση της επίδοσης του ασθενούς ίση ή μεγαλύτερη από μία σταθερή απόκλιση (SD) από την προεγχειρητική του επίδοση σε μία ή περισσότερες από τις εφαρμοζόμενες Ν/Ψ δοκιμασίες<sup>36</sup>. Σύμφωνα με άλλους ερευνητές η παρατηρούμενη επιδείνωση πρέπει να εμφανίζεται σε δύο ή περισσότερες δοκιμασίες,<sup>37</sup> ενώ αναφέρονται και αρκετοί άλλοι ορισμοί της POCD στη βιβλιογραφία χρησιμοποιώντας τη μία σταθερή απόκλιση (SD) σε άλλοτε άλλους αριθμούς εφαρμοζόμενων δοκιμασιών. Με την ίδια προσέγγιση τέλος περιγράφεται και ορισμός της POCD με εμφάνιση μείωσης της επίδοσης κατά 20% σε 20% των δοκιμασιών<sup>38</sup>. Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα έναντι των προηγούμενων ότι ορίζει την επίδοση κάθε ατόμου με βάση τον εαυτό του και ταυτόχρονα την εντάσσει και κατηγοριοποιεί μέσα σε ένα σύνολο, γεγονός που την καθιστά πιο κατάλληλη για την κλινική πράξη και πιο κατανοητή. Το μειονέκτημα από την άλλη πλευρά είναι ότι η προσέγγισή της είναι αρκετά στατιστική, ενώ δεν προβλέπεται και η πιθανότητα βελτίωσης<sup>25</sup>.

Οι Ν/Ψ δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση POCD επαναλαμβάνονται συνήθως σε προκαθορισμένα για κάθε μελέτη χρονικά διαστήματα, προκειμένου να ανιχνεύσουν πιθανές μεταβολές στη γνωσιακή λειτουργία. Με τον τρόπο αυτό είναι σύνηθες να παρατηρείται ενός βαθμού εκμάθηση (learning effect) στους ασθενείς που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη<sup>25</sup>. Κατά το φαινόμενο εκμάθησης το άτομο που υποβάλλεται σε κάποια Ν/Ψ δοκιμασία κατ' επανάληψη εξοικειώνεται με αυτή και αναπτύσσει στρατηγικές για την εκτέλεσή της, παρουσιάζοντας έτσι βελτίωση στην επίδοσή του. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για να μειωθούν τα φαινόμενα εκμάθησης, όπως π.χ η χρήση ισοδύναμων αλλά διαφορετικών ερωτηματολογίων. Ωστόσο, είναι σχεδόν αδύνατο να εξαλειφθούν πλήρως τα φαινόμενα αυτά κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Από την άλλη πλευρά βέβαια υπάρχει και το αντεπιχείρημα ότι μπορεί κανείς να αξιοποιήσει και την εμφάνιση ή όχι του φαινομένου εκμάθησης, με τη λογική ότι και η αδυναμία εκμάθησης μιας πράξης ή μιας στρατηγικής αποτελεί μέτρο πιθανής εγκεφαλικής βλάβης. Σε κάθε περίπτωση το φαινόμενο της εκμάθησης, όντας αδύνατο να αποφευχθεί πλήρως, απαντάται σε σημαντικό αριθμό μελετών για POCD και επομένως είναι απαραίτητο ο τύπος της ανάλυσης που χρησιμοποιείται να συνεκτιμά και την πιθανή ικανότητα ή αδυναμία εκμάθησης.

Στις μελέτες στις οποίες γίνεται σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου είναι δυνατόν να αξιολογηθεί η επίδραση της εκμάθησης, όπως και έγινε στην πολυκεντρική μελέτη από τη διεθνή ομάδα έρευνας για την POCD (International Study of Post Operative Cognitive Dysfunction, ISPOCD)<sup>22</sup>. Ο μέσος όρος της μεταβολής της βαθμολογίας από τρεις διαδοχικές Ν/Ψ δοκιμασίες μιας υγιούς ομάδας ελέγχου συγκρίθηκε με τον αντίστοιχο μέσο όρο των ασθενών που χειρουργήθηκαν και ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του φαινομένου εκμάθησης. Ο μέσος όρος αφαιρέθηκε από τον καθαρό αριθμό μεταβολής της επίδοσης των χειρουργικών ασθενών και το αποτέλεσμα διαιρέθηκε με τη σταθερή απόκλιση της αντίστοιχης μεταβολής της ομάδας ελέγχου για τον υπολογισμό της βαθμολογίας Z για κάθε δοκιμασία. Υπολογίζοντας τη βαθμολογία Z είναι δυνατό να συνδυασθούν οι βαθμολογίες από κάθε ατομική δοκιμασία και να προκύψει μια σύνθετη βαθμολογία για τις Ν/Ψ δοκιμασίες<sup>22</sup>.

Η ομάδα ελέγχου, όπου χρησιμοποιείται, αποτελεί παράγοντα ισχυροποίησης της μελέτης επιτυγχάνοντας και την καταγραφή επιδράσεων όπως είναι η εκμάθηση<sup>25</sup>. Όμως είναι σημαντικό να καθοριστεί η ομάδα που είναι κατάλληλη για να χρησιμοποιηθεί ως ομάδα ελέγχου. Στις μελέτες για POCD έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές διαφορετικές ομάδες ελέγχου όπως υγιείς, εθελοντές, φίλοι και συγγενείς των συμμετεχόντων στη μελέτη, καθώς και ασθενείς με την ίδια πάθηση που δεν

υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, χωρίς ωστόσο να έχει βρεθεί μια ιδανική ομάδα ελέγχου. Σε κάθε περίπτωση υπάρχουν αδυναμίες και ελλείψεις. Για παράδειγμα στην περίπτωση των υγιών εθελοντών, παραβλέπονται πιθανές μη ειδικές επιδράσεις της ασθένειας στις γνωσιακές λειτουργίες. Ασθενείς με διαφορετικές παθήσεις μπορεί να μην εμφανίζουν αντιστοιχία σε ό,τι αφορά τη γνωσιακή λειτουργία και την εκμάθηση με τους ασθενείς που μελετώνται. Από την άλλη, όταν χρησιμοποιούνται ασθενείς με την ίδια πάθηση, που δεν πρόκειται όμως να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, είτε λόγω δικής τους απόφασης ή του χειρουργού, καταργείται η τυχαιοποίηση στο διαχωρισμό των ομάδων.

### ***Περιορισμοί των νευροψυχολογικών δοκιμασιών***

Από το σχεδιασμό ήδη κάθε μελέτης προβλέπονται συγκεκριμένα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται όσον αφορά τη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών που θα συμμετάσχουν, ώστε να είναι σε θέση να ολοκληρώσουν μια Ν/Ψ δοκιμασία. Για το λόγο αυτό αποκλείονται συνήθως από τις μελέτες ασθενείς με παθήσεις του εγκεφάλου, με γνωστή νευροψυχιατρική διαταραχή ή με αδυναμία γραφής ή ανάγνωσης. Επίσης, συχνά δεν μελετώνται ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσες επεμβάσεις, εξαιτίας της δυσκολίας πραγματοποίησης αξιόπιστης περιεγχειρητικής αξιολόγησης<sup>25</sup>.

Σε όλες τις μελέτες, ειδικά σε αυτές που περιλαμβάνουν μακροχρόνια παρακολούθηση, ορισμένοι ασθενείς αποβιώνουν, αρνούνται να ολοκληρώσουν τη μελέτη (απόσυρση, drop-out) για διάφορους λόγους, ή ακόμα και αδυνατούν να επαναξιολογηθούν λόγω της κατάστασης της υγείας τους. Ορισμένες φορές ασθενείς που έχουν αναρρώσει πλήρως και επιστρέφει στην καθημερινότητά τους θεωρούν άσκοπο να επιστρέψουν στο νοσοκομείο για επανεκτίμηση. Ρόλο στην απόσυρση από τη μελέτη φαίνεται να παίζει η ταλαιπωρία (σωματική και χρονική), που πρέπει να υποστούν οι ασθενείς. Είναι λογικό και αναμενόμενο τα ποσοστά απόσυρσης από μια μελέτη να είναι χαμηλότερα όσο βραχύτερο είναι το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης. Δεδομένα επίσης από μελέτες σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς δείχνουν ότι ασθενείς με βαρύτερη γενική κατάσταση είναι πιο πιθανό να αποσυρθούν, όπως και ασθενείς με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Πιθανώς, εάν δεν υπήρχε απόσυρση, η επίπτωση της POCD να ήταν υψηλότερη ή διαφορετική. Τέλος, ιδιαίτερα σε μια μακροχρόνια παρακολούθηση καλό είναι να αναζητούνται πληροφορίες για πιθανές αλλαγές στις συνήθειες ή τον τρόπο ζωής των ασθενών (π.χ λήψη αλκοόλ) και την κατάσταση της υγείας τους, καθώς η επίδοσή τους στις



δοκιμασίες αξιολόγησης μπορεί να επηρεαστεί από αυτές, ακόμα και σε σημαντικό βαθμό.

## Επίπτωση

Η σημασία της προεγχειρητικής αξιολόγησης ώστε να καθοριστεί ένα επίπεδο αναφοράς της γνωσιακής λειτουργίας έχει ήδη επισημανθεί. Ακόμα και αν η προϋπάρχουσα γνωσιακή διαταραχή ληφθεί υπόψη, παραμένουν ακόμα αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα στον προσδιορισμό της επίπτωσης της POCD. Αυτά τα προβλήματα, όπως αναφέραμε προηγούμενα και στη διάγνωση της POCD, σχετίζονται μεταξύ άλλων με τον αριθμό και το είδος των χρησιμοποιούμενων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, του χρόνου διεξαγωγής των δοκιμασιών αυτών και τον ακριβή ορισμό της μείωσης, με αποτέλεσμα το ποσοστό επίπτωσης της POCD να κυμαίνεται μεταξύ των διάφορων μελετών.

Η μεγαλύτερη μελέτη που εκτιμά την επίπτωση της POCD παραμένει η ISPOCD 1 από το 1998<sup>22</sup>. Αξιολόγησε τη γνωσιακή λειτουργία 1218 ασθενών ηλικίας >60 ετών, μετά από μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και αναφέρει POCD σε 26% των ασθενών μια εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση, και στο 10% των ασθενών τρεις μήνες μετά. Άλλες πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ποσοστά POCD μετά από μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς κάθε ηλικίας που κυμαίνονται μεταξύ 19%-41% μια εβδομάδα μετεγχειρητικά και μεταξύ 10%-17% τρεις μήνες μετεγχειρητικά<sup>39,40</sup>. Μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση τα ποσοστά POCD κυμαίνονται μεταξύ 43% και 81% στις 7 ημέρες και μεταξύ 6% και 39% στους 3 μήνες μετεγχειρητικά<sup>19,41</sup>. Αφού συγκέντρωσαν έναν αριθμό μελετών οι ερευνητές της ISPOCD 1 κατέληξαν ότι η επίπτωση της POCD μετά από ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις είναι περίπου 7% μετά από μία εβδομάδα και 7% τρεις μήνες μετά την επέμβαση. Αυτά τα ποσοστά είναι σε αντίθεση με νεότερη μελέτη της Evered και συνεργατών,<sup>19,39</sup> που δε βρήκαν διαφορά στην επίπτωση της POCD στους 3 μήνες συγκρίνοντας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία υπό καταστολή, αρθροπλαστική ισχίου και αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Συνοψίζοντας, η POCD εμφανίζεται με υψηλά ποσοστά μέχρι και τρεις μήνες μετεγχειρητικά, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν πως η POCD μπορεί να παραμείνει και να αποτελέσει μόνιμη διαταραχή<sup>19,42</sup>. Δυστυχώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την παρουσία POCD μετά τους τρεις μήνες. Οι ερευνητές της ISPOCD παρακολούθησαν μια υποομάδα ασθενών για 1-2 έτη μετά την αρχική μελέτη και κατέληξαν ότι ένα 10%

των ασθενών πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια για POCD, το ποσοστό αυτό όμως δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα παρατήρησης<sup>43</sup>.

## Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της POCD δεν είναι πλήρως κατανοητή, ενώ πολλοί παράγοντες φαίνεται να επιδρούν στην εμφάνισή της. Πρόσφατη έρευνα υποδεικνύει πως η POCD, η ήπια γνωσιακή έκπτωση και η νόσος Alzheimer μπορούν να θεωρηθούν ως συνέχειες της ίδιας παθολογικής οντότητας, που μοιράζονται τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό<sup>19</sup>. Ίσως να αποτελεί αποτέλεσμα της βλάβης των εγκεφαλικών κυττάρων, η οποία προκαλείται από τοξικές ουσίες ή υποξία. Οι τοξικές ουσίες μπορεί να είναι φάρμακα, όπως τα γενικά αναισθητικά ή τα αναλγητικά, αλλά και η επαγόμενη από το χειρουργικό πεδίο απελευθέρωση ορμονών και μεσολαβητών της φλεγμονής. Η υποξία μπορεί να οφείλεται σε αρτηριακή υποξαιμία ή ελαττωμένη αιμάτωση που προκαλείται από χαμηλή καρδιακή παροχή, διαταραχή της κατανομής της αιματικής ροής, από θρόμβωση ή εμβολή<sup>25</sup>. Ο Πίνακας 1 περιλαμβάνει τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες για την εμφάνιση POCD.

### Πίνακας 1. Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας (POCD)

Νευροτοξικότητα πτητικών αναισθητικών

Αντιχολινεργική δραστηριότητα

Χαμηλή οξυγόνωση εγκεφάλου διεγχειρητικά

Εγκεφαλικά μικροέμβολα

Φλεγμονή νευρικού συστήματος και αυξημένη παραγωγή βιοδεικτών της νόσου Alzheimer

### Φλεγμονή και Χολινεργική δραστηριότητα

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η πρόκληση φλεγμονής συνδέεται με την POCD αυξάνονται διαρκώς, όπως και τα στοιχεία που υποδηλώνουν τη φλεγμονή ως κύριο αιτιολογικό παράγοντα της γνωσιακής έκπτωσης που παρατηρείται στη νόσο Alzheimer<sup>44,45</sup>. Είναι πλέον δεδομένο ότι η συστηματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή του νευρικού συστήματος με την αύξηση των μεσολαβητών της φλεγμονής. Η φλεγμονή του νευρικού συστήματος με τη σειρά της προκαλεί ενεργοποίηση της μικρογλοίας και μια ανοσολογική απάντηση και απελευθέρωση

προφλεγμονωδών κυττοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β) και ο παράγοντας νεκρωσης των όγκων-α (TNF-α). Αυτές οι αλλαγές μπορούν να προκαλέσουν βλάβη και σε υγιείς νευρώνες<sup>44</sup>. Ο εγκέφαλος των ασθενών με νόσο Alzheimer παρουσιάζει σημαντική ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσολογικής απάντησης κοντά στις πλάκες αμυλοειδούς, με έκκριση προφλεγμονωδών κυττοκινών, όπως η IL-1β και ο TNF-α<sup>46</sup>. Επιπλέον σε ασθενείς με νόσο Alzheimer ο Bermejo και συνεργάτες<sup>47</sup> βρήκαν αυξημένα επίπεδα TNF-α και στο ENY, ενώ ο Tobinick και συνεργάτες<sup>48</sup> κατέγραψαν το σημαντικό ρόλο του TNF-α στην παθοφυσιολογία της γνωσιακής δυσλειτουργίας στη νόσο Alzheimer.

Παρόμοια κατάσταση μπορεί να δημιουργείται και κατά την περιεχειρητική διαδικασία. Είναι γνωστό ότι η προκαλούμενη από το χειρουργείο ιστική βλάβη μπορεί να ενεργοποιήσει το περιφερικό ανοσολογικό σύστημα, καταλήγοντας στην απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής. Η χειρουργική επέμβαση αυτή καθεαυτή έχει επίσης φανεί να αποτελεί το βασικό παράγοντα που συμβάλλει στην αυξημένη φλεγμονή στον ηλικιωμένο εγκέφαλο<sup>46,49</sup>. Είναι γενική παραδοχή ότι η παραγωγή προφλεγμονωδών κυττοκινών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και κατά την άμεση μετεχειρητική περίοδο ξεκινά από μακροφάγα και μονοκύτταρα στην περιοχή της αρχικής βλάβης, ως μέρος της αντίδρασης οξείας φάσης<sup>46</sup>. Τέτοιες ουσίες μπορούν επίσης να προέρχονται από τον εγκέφαλο. Είναι σαφές ότι το ΚΝΣ δεν είναι μόνο ικανό να παράγει κυττοκίνες, αλλά μπορεί παράλληλα να συνεισφέρει και στο σύνολο της έκλυσης περιφερικών κυττοκινών<sup>47</sup>.

Οι προφλεγμονώδεις κυττοκίνες που προκαλούνται από τη χειρουργική επέμβαση, φαίνεται να είναι κυρίως ο TNF-α και η IL-1β<sup>46,49</sup>. Σε συνέχεια, οι TNF-α και IL-1β διεγείρουν την παραγωγή και απελευθέρωση και άλλων προφλεγμονωδών κυττοκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-6<sup>46</sup>. Αυτές οι προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, εκτός από να εισέρχονται και δρουν στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μπορούν να δρουν και στους περιφερικούς νευρώνες μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου<sup>50</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι ακόμη και μικρής βαρύτητας χειρουργική επέμβαση μπορεί να αυξήσει σημαντικά την IL-1β στον ιππόκαμπο ηλικιωμένων πειραματοζώων, και αυτή η προκαλούμενη από το χειρουργείο αύξηση της IL-1β μπορεί να συμβάλλει σε αλλαγές στην γνωσιακή ευελιξία (flexibility)<sup>46</sup>. Με άλλα λόγια, η διαδικασία της κεντρικής φλεγμονής διαμεσολαβούμενης από τις κυττοκίνες, οδηγεί σε απορρύθμιση των κυττοκινών περιφερικά και κεντρικά, γεγονός που σταδιακά επιδρά αρνητικά στη γνωσιακή λειτουργία. Πέρα από τους προαναφερθέντες άμεσους μηχανισμούς, αυτοί οι μεσολαβητές της φλεγμονής μπορεί να επιδρούν στη γνωσιακή λειτουργία και με άλλους έμμεσους μηχανισμούς.

Τόσο το προσαγωγό όσο και το απαγωγό πνευμονογαστρικό νεύρο, φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης και μέσω αυτής στη γνωσιακή λειτουργία<sup>46</sup>. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου αυξάνει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (Ach), η οποία με τη σειρά της προσδένεται στους α7nAchR υποδοχείς στα μακροφάγα, διαδικασία γνωστή ως Χολινεργική Αντιφλεγμονώδης Οδός (Cholinergic Anti-inflammatory Pathway, CAP)<sup>46,51</sup>. Αυτή η δράση αναστέλλει άμεσα την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυττοκινών<sup>46</sup>. Σε καλλιέργειες ανθρώπινων μακροφάγων διεγερόμενων με λιποπολυσακχαρίτες, η ακετυλοχολίνη φάνηκε να καταστέλλει τη σύνθεση του TNF και να αναστέλλει την απελευθέρωση IL-1β, IL-6 και IL-8 χωρίς να παρεμβαίνει στην απελευθέρωση της αντιφλεγμονώδους κυττοκίνης IL-10. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι οι χολινεργικοί αγωνιστές, όχι μόνο ρυθμίζουν προς τα κάτω τη φλεγμονώδη απάντηση μεσολαβούμενη από τον TNF και μειώνουν τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα, αλλά αυξάνουν και τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών ουσιών, όπως είναι η IL-10 και τα γλυκοκορτικοειδή<sup>46,52</sup>. Στην κλινική πράξη, οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης έχει επιβεβαιωθεί ότι βελτιώνουν τη μνήμη και άλλους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας σε ασθενείς με νόσο Alzheimer με την προς τα κάτω ρύθμιση της φλεγμονής. Επιπρόσθετα, η άμεση διέγερση του πνευμονογαστρικού έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer και άλλων νευροψυχικών διαταραχών, όπως είναι η εμμένουσα επιληψία, κατάθλιψη μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία και ανησυχία<sup>46,53</sup>.

Ο Wan και συνεργάτες<sup>54</sup> μελέτησαν αναισθητοποιημένα ποντίκια που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, και έδειξαν ότι υπήρξε γνωσιακή διαταραχή για κάποιο χρονικό διάστημα και μάλιστα συνοδεύταν από βιοχημικούς δείκτες ενεργοποίησης των γλοιικών κυττάρων στον ιππόκαμπο, καθώς και δείκτες φλεγμονής. Σε άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα, η επιτέλεση μερικής ηπατεκτομής σε ποντίκια προκάλεσε έκπτωση της μνήμης και της μάθησης και συνοδεύταν από αύξηση προφλεγμονωδών κυττοκινών του ιππόκαμπου, μικρογλοίωση, αστρογλοίωση, αυξημένη παραγωγή β αμυλοειδούς και φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ, αλλαγές παρόμοιες με τις παρατηρούμενες στη νόσο του Alzheimer<sup>55</sup>. Τα πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία χωρίς όμως χειρουργική επέμβαση δεν παρουσίασαν καμία από αυτές τις αλλαγές. Και σε άλλη μελέτη σε ποντίκια, το ισοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις αντίστοιχες της κλινικής πρακτικής αύξησε την έκφραση των φλεγμονωδών κυττοκινών και προκάλεσε κυτταρική βλάβη στον ιππόκαμπο καθώς και έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας<sup>19</sup>. Η υπάρχουσα έρευνα στους ανθρώπους φαίνεται να οδηγεί στην ίδια κατεύθυνση. Ο Tang και συνεργάτες<sup>56</sup>

έδειξαν μια διαρκή αύξηση των βιοδεικτών που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 11 ασθενών χωρίς τη νόσο μετά από χειρουργείο με ενδοφλέβια ή εισπνευστική αναισθησία, με σημαντική μάλιστα αύξηση της IL-6 στην ομάδα των εισπνεόμενων αναισθητικών. Τέλος, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής IL-6 και CRP, φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την παρουσία POCD 1 εβδομάδα και 3 μήνες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση<sup>19</sup>.

### **Αγγειακή νόσος**

Η αγγειακή συνιστώσα είναι σημαντική και ιδιαίτερα συχνή στην έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και την άνοια στους ηλικιωμένους, ενώ συχνά συνυπάρχει με τη νόσο Alzheimer. Η δυσλειτουργία της νευροαγγειακής μονάδας και των μηχανισμών που ρυθμίζουν την εγκεφαλική αιματική ροή διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην υποκείμενη παθοφυσιολογική διαδικασία<sup>44</sup>.

Μελέτες σε καρδιοχειρουργικές και μη επεμβάσεις καταλήγουν ότι τόσο η άμεση όσο και η καθυστερημένη POCD μπορεί να ευνοείται από τη χαμηλή εγκεφαλική οξυγόνωση διεγχειρητικά<sup>19</sup>. Ωστόσο τα αποτελέσματα της γνωσιακής λειτουργίας δε βελτιώθηκαν σε μια μελέτη ειδικά σχεδιασμένη με στόχο τη διατήρηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>57</sup>.

Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις τα εγκεφαλικά μικροέμβολα, όπως αναγνωρίζονται με το διακρανιακό Doppler, έχουν συνδεθεί με εμφάνιση POCD σε ορισμένες μελέτες, γεγονός που όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες<sup>58,59</sup>. Σε μια συνδυαστική ανάλυση πρόσφατων δεδομένων δύο κλινικών μελετών δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των μικροεμβόλων και της POCD στις 7 μέρες και τους 3 μήνες μετεγχειρητικά. Ομοίως, μια συστηματική ανασκόπηση μελέτησε τη σχέση ανάμεσα στα εγκεφαλικά μικροέμβολα διεγχειρητικά και την μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία χωρίς όμως να καταλήξει σε ξεκάθαρο συμπέρασμα<sup>19</sup>.

### **Νευροεκφύλιση**

Σε πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι προοδευτικά εξελισσόμενες νευροεκφυλιστικές νόσοι, με κύριο εκπρόσωπο τη νόσο Alzheimer, επιδεινώνονται με την αναισθησία<sup>60</sup>. Η νόσος Alzheimer σχετίζεται με διάχυτη ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού, που οφείλεται στην εναπόθεση πλακών β-αμυλοειδούς και στη συσσώρευση νευροϊνωματώδων συμπλεγμάτων σχηματιζόμενων από τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ μέσα στους νευρώνες. Η συσσώρευση του αμυλοειδούς και των διασπώμενων κομματιών από τα συμπλέγματα μειώνουν την πλαστικότητα των συνάψεων και αυξάνουν τη νευροεκφύλιση. Αρκετές μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι

τα πτητικά αναισθητικά προάγουν τον πολυμερισμό του β αμυλοειδούς, ενώ τα εισπνεόμενα αναισθητικά αυξάνουν την παραγωγή β αμυλοειδούς σε καλλιέργειες κυττάρων<sup>44</sup>. Συγκεκριμένα, ο Xie και συνεργάτες<sup>61</sup> έδειξαν ότι ισοφλουράνιο σε συγκέντρωση 2% για 6 ώρες, μεταβάλλοντας την επεξεργασία της πρόδρομης πρωτεΐνης του β- αμυλοειδούς, αύξησε την παραγωγή του σε ανθρώπινα κύτταρα νευρογλοϊώματος, ενώ ο Dong και συνεργάτες<sup>62</sup> με ένα πειραματικό μοντέλο ποντικού, στοιχειοθέτησαν ότι το σεβοφλουράνιο σε κλινικές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει απόπτωση και να επιδεινώσει τον πεπτιδικό ολιγομερισμό και την εναπόθεση του β-αμυλοειδούς. Τα αναισθητικά φάρμακα φαίνεται επίσης να προκαλούν υπερφωσφορυλίωση, είτε άμεσα είτε μέσω της καταστολής της θερμορρύθμισης που προκαλούν<sup>44</sup>.

Τα αποτελέσματα των μελετών *in vivo* δεν είναι εξίσου σαφή. Εξαρτώνται από την επιλογή του αναισθητικού παράγοντα, τη δόση, τη διάρκεια και τη συχνότητα χορήγησης καθώς και από τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Ο Tang και συνεργάτες<sup>45</sup> κατέγραψαν τα αποτελέσματα ενδοκοιλιακής επέμβασης υπό ισοφλουράνιο σε ποντίκια. Παρατηρήθηκε έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με μικρογλοϊωση, παθολογική τ πρωτεΐνη και υψηλά επίπεδα IL-10 για 3 μήνες. Το δεσφλουράνιο είχε παροδική επίδραση μόνο στη γνωσιακή λειτουργία και μη ανιχνεύσιμα παθολογικά ευρήματα. Επιπλέον ο Le Freche και συνεργάτες<sup>63</sup> υπέβαλλαν νορμοθερμικά ποντίκια σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση της τ φωσφορυλίωσης, η οποία όμως ήταν παροδική μετά από μία και μόνη έκθεση. Αντίθετα μετά από επαναλαμβανόμενες εκθέσεις στο πτητικό αναισθητικό, εμφάνισε μεγαλύτερη διάρκεια και συνοδευόταν από έκπτωση της μνήμης.

Παρόλο που ο Tang και συνεργάτες ανίχνευσαν, όπως είπαμε και παραπάνω, αυξημένα επίπεδα τ πρωτεΐνης και φωσφορυλιωμένη τ πρωτεΐνη στο ENY ασθενών έως και 48 ώρες μετά από αναισθησία με προποφόλη και φεντανύλη ή σεβοφλουράνιο,<sup>56</sup> και ο Palotas και συνεργάτες αυξημένη τ πρωτεΐνη μέχρι και 6 μήνες μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης υπό αποκλειστικά ενδοφλέβια αναισθησία,<sup>64</sup> αρκετές άλλες μελέτες σε ανθρώπους δεν είχαν αντίστοιχα αποτελέσματα<sup>44</sup>. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να εξετάσει την πιθανή σχέση ανάμεσα στη χειρουργική επέμβαση - αναισθησία και τη νευροεκφύλιση στους ανθρώπους.

## Παράγοντες Κινδύνου

Μια σύνοψη των πιθανών παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση POCD φαίνεται στον Πίνακα 2.

### **Ηλικία**

Ο μόνος παράγοντας που σταθερά σχετίζεται με την POCD είναι η ηλικία<sup>19,40</sup>. Ο Johnson και συνεργάτες<sup>65</sup> συνέκριναν ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών με προηγούμενη ομάδα ασθενών >60 ετών και κατέληξαν ότι η νεότερη ηλικιακά ομάδα εμφάνισε σημαντικά μικρότερη έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας τόσο 7 ημέρες, όσο και τρεις μήνες μετά το χειρουργείο. Όταν δε αυτοί οι μέσης ηλικίας ασθενείς συγκρίθηκαν με αντίστοιχης ηλικίας ομάδα ελέγχου, POCD παρατηρήθηκε μόνο στις 7 ημέρες μετεγχειρητικά<sup>65</sup>. Γενικά μετά την ηλικία των 65 ετών παρατηρείται μια εκθετική αύξηση της επίπτωσης αγγειακής και νευροεκφυλιστικής άνοιας με την πάροδο της ηλικίας. Η βιολογική περισσότερο παρά η χρονολογική ηλικία μπορεί να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για POCD, γεγονός που είναι δύσκολο να αιτιολογηθεί στις κλινικές μελέτες. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποδεικνύουν πως η εμφάνιση POCD στους ηλικιωμένους αποτελεί ίσως εκδήλωση ή επίταση μιας προϋπάρχουσας διαδικασίας που σχετίζεται με τη διαδικασία της γήρανσης. Ο Strom και συνεργάτες<sup>9</sup> κατέληξαν σε επτά μηχανισμούς που μπορούν πιθανά να ερμηνεύσουν τα υψηλότερα ποσοστά POCD στους ηλικιωμένους: μειωμένο όγκο εγκεφάλου, μειωμένη πυκνότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ελαττωμένη νευρογένεση, χαμηλότερη γνωσιακή λειτουργία αναφοράς, μειωμένη γνωσιακή εφεδρεία, αυξημένη πιθανότητα για φλεγμονή και αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι οι δείκτες της φλεγμονής είναι αυξημένοι στον ηλικιωμένο εγκέφαλο. Για παράδειγμα ο Yaffe και συνεργάτες<sup>66</sup> μελέτησαν προοπτικά στο πλάσμα την IL6, τον TNF-α και τη CRP σε περισσότερους από 3000 ηλικιωμένους με καλή λειτουργικότητα. Στην ανάλυσή τους αντίστοιχα με την ηλικία βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες με τις υψηλότερες τιμές IL-6 και CRP είχαν σημαντικά χειρότερη γνωσιακή λειτουργία ως αναφορά και στο follow-up μετά από 2 χρόνια, ενώ την ίδια στιγμή εκείνοι με τα υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν γνωσιακή έκπτωση. Αλλαγές από τη συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από τον ιστικό τραυματισμό σε μια χειρουργική επέμβαση μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονή των νεύρων λόγω της αύξησης των μεσολαβητών της φλεγμονής και αυτή με τη σειρά της σε εκφύλιση των νεύρων και γνωσιακή δυσλειτουργία. Η POCD είναι πιο πιθανή σε όσους πάσχουν προεγχειρητικά από ήπια γνωσιακή έκπτωση ή κατάθλιψη. Αυτό μπορεί να σχετίζεται

με τη γνωσιακή εφεδρεία, την ικανότητα δηλαδή του εγκεφάλου να αντιμετωπίζει ένα πλήγμα ή στρες<sup>19,44</sup>.

### **Επίπεδο εκπαίδευσης**

Το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση POCD από τον Monk και συνεργάτες<sup>40</sup> για παράδειγμα, ενώ αναφέρεται και συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας<sup>67</sup>. Στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες υπάρχει μια εκπαιδευτική συνιστώσα, που αντικατοπτρίζει τα χρόνια ή την ποιότητα της εκπαίδευσης, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση ή τη γνωσιακή εφεδρεία. Αυτοί οι παράγοντες δίνουν τη δυνατότητα σε πιο μορφωμένους ασθενείς να αντιμετωπίζουν καλύτερα το «πλήγμα» του χειρουργείου και να πετυχαίνουν πιο υψηλές βαθμολογίες στις δοκιμασίες σε σύγκριση με τους υπόλοιπους<sup>15,44</sup>.

### **Αγγειακή νόσος**

Παράγοντες κινδύνου για αγγειακή νόσο όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και η αθηρωμάτωση, σχετίζονται με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας στο γενικό πληθυσμό. Η χρόνια αγγειακή νόσος φαίνεται αντίστοιχα να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή διαταραχή περιεγχειρητικά<sup>68</sup>. Στην ίδια μελέτη με το μορφωτικό επίπεδο ο Monk και συνεργάτες,<sup>40</sup> βρήκαν ότι ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν POCD ακόμα και αν η νευρολογική ανάρρωση ήταν πλήρης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η αγγειακή νόσος οδηγεί σε γνωσιακή έκπτωση αρχικά θεωρούνταν ότι περιορίζεται στην παρουσία πολλαπλών μικροεμφράκτων και την εγκεφαλική υποξαιμία, πλέον όμως επεκτείνεται σε σύνθετες βιοχημικές αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο. Παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν νόσο μικρών και μεγάλων αγγείων, γλοίωση, μικροαγγειακή εγκεφαλική βλάβη, ελλείμματα της λευκής ουσίας, μικροέμφρακτα και αιμορραγία<sup>69</sup>.

### **Μετεγχειρητικό παραλήρημα**

Η εμφάνιση άμεσου μετεγχειρητικού παραληρήματος φαίνεται επίσης να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για POCD, αν και η σχέση δεν είναι ξεκάθαρη, με αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών μελετών<sup>19,68,70,71</sup>. Επιπλέον, αν και η POCD που σχετίζεται με το μετεγχειρητικό παραλήρημα γενικά φαίνεται να παρέρχεται, υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ασθενείς με μετεγχειρητικό



παραλήρημα να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, άνοια και εξάρτηση για τις καθημερινές τους δραστηριότητες 2-3 έτη μετά από τη χειρουργική επέμβαση<sup>72</sup>. Αυτά τα δεδομένα πιθανά αφορούν μετεγχειρητικό παραλήρημα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα παθολογία στον εγκέφαλο, χωρίς όμως ακόμη να έχουν εκδηλώσει κλινικά στοιχεία άνοιας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση και η αναισθησία μπορούν να αποκαλύψουν την υποκείμενη διαταραχή<sup>73</sup>. Με άλλα λόγια, το μετεγχειρητικό παραλήρημα μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης παθολογίας του εγκεφάλου, μειωμένης γνωσιακής εφεδρείας και προάγγελος μελλοντικής γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας. Αντίστοιχα χειρουργείο και αναισθησία μπορούν να θεωρηθούν ως δοκιμασία (stress test) για τον εγκέφαλο, με την εμφάνιση παραληρήματος μετεγχειρητικά να αποκαλύπτει την ευπάθεια του εγκεφάλου (vulnerability)<sup>68</sup>.

### **Χρήση αλκοόλ**

Η κατάχρηση αλκοόλ έχει επίσης περιγραφεί ως ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση POCD από τον Hudetz και συνεργάτες<sup>74</sup>.

### **Γενετική προδιάθεση**

Η γενετική προδιάθεση παίζει πιθανά κάποιο ρόλο. Η απολιποπρωτεΐνη E αποτελεί μια πρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο στην ανάνηψη μετά από βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το ε4 αλληλίο της πρωτεΐνης αυτής, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου του Alzheimer καθώς και με πτωχή πρόγνωση μετά από τραυματισμό του εγκεφάλου<sup>19,25,44</sup>. Η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο ε4 αλληλίο και την εμφάνιση POCD μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έχει μεν μελετηθεί, αλλά τα στοιχεία και τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικά<sup>75-78</sup>. Ωστόσο σημαντική σχέση φαίνεται να καταγράφεται ανάμεσα στην εμφάνιση POCD και την παρουσία του ε4 αλληλίου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις καρωτίδας<sup>25,79</sup>.

Και άλλοι γενετικοί παράγοντες είναι πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον πληθυσμό της γενικής χειρουργικής. Παραδείγματα αποτελούν ατομικές διαφορές που παρατηρούνται και σχετίζονται με φαινόμενα φλεγμονής και μεταβολισμό φαρμάκων, όπως ο πολυμορφισμός του κυτοχρώματος P-450, υπεύθυνου για το μεταβολισμό πληθώρας φαρμάκων. Πολύ βραδύς μεταβολισμός συγκεκριμένων φαρμάκων είναι πιθανό να οδηγεί σε παρατεταμένη ανάνηψη, ενώ πολύ ταχύς μεταβολισμός μπορεί να καταλήγει σε υψηλές συγκεντρώσεις ενδιάμεσων προϊόντων αποδόμησης. Και οι δύο περιπτώσεις θα μπορούσαν να έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας των υποδοχέων, αλλά η ύπαρξη

πιθανής σχέσης με την POCD δεν έχει ακόμα διερευνηθεί<sup>25</sup>. Τέλος, μελέτες πραγματοποιούνται για τον προσδιορισμό της σχέσης συγκεκριμένων γονιδίων με την ήπια γνωσιακή διαταραχή, τη νόσο του Alzheimer και νευρολογικές νόσους μετά από εγκεφαλική βλάβη. Ο προσδιορισμός συγκεκριμένων «ύποπτων» γονοτύπων θα μπορούσε να μας επιτρέψει την αναγνώριση προεγχειρητικά των ασθενών εκείνων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης POCD<sup>44</sup>.

<b>Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για POCD</b>
Γενετική προδιάθεση
Χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης
Αυξημένη κατανάλωση ή κατάχρηση αλκοόλ
Αυξημένη ηλικία
Υψηλή κατάταξη ASA
Προϋπάρχουσα ήπια γνωσιακή διαταραχή
Ιστορικό ΑΕΕ
Μείζονες επεμβάσεις, επανεπεμβάσεις
Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
Μεγαλύτερη διάρκεια επέμβασης και αναισθησίας
Διεγχειρητικά αποκορεσμός εγκεφαλικής κυκλοφορίας
Μετεγχειρητικό παραλήρημα
Μετεγχειρητική λοίμωξη

### **Είδος χειρουργικής επέμβασης**

Η POCD είναι πιο συχνή μετά από μείζονες σε σχέση με μικρές επεμβάσεις. Σε μια πολυκεντρική μελέτη η επίπτωση POCD μετά από μικρή επέμβαση ήταν 6,8% μια εβδομάδα μετά το χειρουργείο<sup>19,80</sup>, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό μετά από μείζονα επέμβαση μπορεί να είναι μεγαλύτερο από 25%<sup>22</sup>. Τρεις μήνες μετά το χειρουργείο, ωστόσο, οι διαφορές αυτές ήταν πολύ μικρότερες (6,6% έναντι 9,9% στις ίδιες μελέτες). Διάφοροι παράγοντες είναι σημαντικοί για την ερμηνεία αυτής της διαφορετικής επίπτωσης POCD, συμπεριλαμβανομένων της προφανούς διαφοράς στο μέγεθος του χειρουργικού τραύματος, της απάντησης στο stress, διαφορές στη διάρκεια της επέμβασης, στο είδος της αναισθησίας και τους αναισθητικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (ενδοφλέβια ή πτητικά αναισθητικά), στο μετεγχειρητικό πόνο και τη χορηγούμενη αναλγητική αγωγή για την αντιμετώπισή του. Η πραγματοποίηση επίσης μιας επέμβασης ως εξωτερικός ασθενής ή

νοσηλεύομενος μπορεί να αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που επηρεάζει την επίπτωση της POCD<sup>19,80</sup>.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η άμεση όσο και η καθυστερημένη POCD είναι πιο πιθανές μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε σχέση με μη καρδιοχειρουργική. Για παράδειγμα σε μια μελέτη του Newman και συνεργατών με 261 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), σημαντική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας παρατηρήθηκε σε 53% των ασθενών κατά το εξιτήριό τους, 24% στους 6 μήνες μετά το χειρουργείο και σε 42% 5 χρόνια μετά<sup>42</sup>. Η παρατηρούμενη έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση θεωρείται ότι οφείλεται σε τρεις παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια την επέμβαση: τα αθηρωματικά μικροέμβολα που απελευθερώνονται, την υποάρδευση και τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των προκαλούμενων εμβόλων και το βαθμό της γνωσιακής έκπτωσης μετεγχειρητικά, ενώ αντίθετα υπάρχουν και μελέτες που κατέληξαν σε απουσία σχέσης ανάμεσα στην POCD και τον αριθμό των εμβόλων τόσο σε καρδιοχειρουργικές ή ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όσο και σε στεφανιογραφίες<sup>25,44,69,81</sup>. Από την άλλη πλευρά ίσως ο αριθμός των εμβόλων να μην είναι ο καθοριστικός παράγοντας, αλλά το μέγεθος, η σύσταση και η θέση τους να έχουν μεγαλύτερη σημασία. Είναι επίσης πιθανό πιο ηλικιωμένοι ασθενείς με γνωστή αθηρωματική νόσο των αγγείων του εγκεφάλου να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες ενός εμβόλου σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς χωρίς αγγειακή νόσο, που έχουν την ικανότητα να αποβάλλουν ένα έμβολο<sup>44,81</sup>. Αν και η εκσεσημασμένη υπόταση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό επεισόδιο, οι νευρογνωσιακές επιπτώσεις των διακυμάνσεων της πίεσης διεγχειρητικά δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας προκαλείται μία συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, διαφορετική από την αντίστοιχη που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση, όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες ήδη από τις δεκαετίες 1980 και 1990<sup>19,82,83</sup>. Η αντίδραση αυτή οφείλεται στην επαφή του κυκλοφορούντος αίματος με το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Το λογικό συμπέρασμα από αυτές τις μελέτες, όπως συνοψίζεται για παράδειγμα σε μια ανασκόπηση του Taggart και συνεργατών,<sup>84</sup> ήταν η αποφυγή εξωσωματικής κυκλοφορίας, όπου αυτό είναι εφικτό. Πιο πρόσφατες μελέτες βέβαια αμφισβητούν αυτή τη σύσταση. Η Evered και συνεργάτες<sup>39</sup> βρήκαν την επίπτωση POCD σε ηλικιωμένους ασθενείς 7 ημέρες μετά από επέμβαση, να είναι υψηλότερη μετά από επέμβαση στα στεφανιαία σε σχέση με αρθροπλαστική ισχίου, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά 3 μήνες μετά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ομοίως και τα ποσοστά POCD μετά από

καρδιοχειρουργική επέμβαση σε ηλικιωμένους ασθενείς με ή χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία δεν είχαν σημαντική διαφορά στον 1 χρόνο και στα 5 χρόνια μετεγχειρητικά<sup>19,44,85,86</sup>. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώθηκε και από μια μετα-ανάλυση με δεδομένα από περισσότερους από 900 ασθενείς<sup>87</sup>.

### **Αναισθησία**

Η επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στον εγκέφαλο έχει προταθεί ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμφάνισης POCD. Αυτή η ενδεχόμενη νευροτοξικότητα της γενικής αναισθησίας οδήγησε ερευνητές να συγκρίνουν το είδος της αναισθησίας, γενική έναντι περιοχικής, ως προς την επίπτωση της POCD. Το 2003 ο Rasmussen και συνεργάτες<sup>88</sup> σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 438 ηλικιωμένους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν βρήκαν συσχέτιση με το είδος της αναισθησίας. Σε αυτή τη μελέτη άμεση POCD παρατηρήθηκε σε ποσοστό 19,7% των ασθενών μετά από γενική αναισθησία και 12,5% μετά από περιοχική, με τη διαφορά να είναι μη σημαντική. Μετά από 3 μήνες POCD παρατηρήθηκε σε 14,3% των ασθενών που έλαβαν γενική αναισθησία και σε 13,9% όσων έλαβαν περιοχική, διαφορά επίσης μη σημαντική. Η αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι μεγάλος αριθμός ασθενών δεν έλαβε το είδος της αναισθησίας που προβλεπόταν από την τυχαιοποίηση και επιπλέον περισσότεροι από το ένα τρίτο των ασθενών στην ομάδα της περιοχικής αναισθησίας έλαβαν διεγχειρητικά και καταστολή με προποφόλη<sup>25,69</sup>. Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς της, η μελέτη αυτή έδειξε πως η περιοχική αναισθησία δεν επηρεάζει την εμφάνιση POCD 3 μήνες μετά το χειρουργείο. Παρόμοια αποτελέσματα και από τον Williams-Russo και συνεργάτες<sup>89</sup> σε 262 ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην εμφάνιση POCD μετά από γενική ή επισκληρίδιο αναισθησία. Σε μια ανασκόπηση ωστόσο βρέθηκε μια ασθενής σχέση ανάμεσα στην POCD και τη γενική αναισθησία, και η χρήση περιοχικής αναισθησίας συστήνεται σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου<sup>90</sup>. Το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη και συνάμα σημαντική την τυχαιοποίηση στις μελέτες, καθώς συχνά αναισθησιολόγοι αλλά και χειρουργοί έχουν ακλόνητες απόψεις για το είδος αναισθησίας που πρέπει να επιλεγεί, προτιμώντας την περιοχική αναισθησία για τους πιο επιβαρυσμένους ασθενείς.

Η αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών διεγχειρητικά έχει επίσης μελετηθεί. Παραδόξως, η ελεγχόμενη υπόταση και η υποξαιμία για μικρό χρονικό διάστημα δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με εμφάνιση POCD ούτε μία εβδομάδα ούτε τρεις μήνες μετεγχειρητικά στη μελέτη ISPOCD<sup>22</sup>. Αν και φαίνεται λογικό η υπόταση

να συμβάλλει στην πρόκληση POCD, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αυτή τη σχέση. Ομοίως και η υποάρδευση του εγκεφάλου διεγχειρητικά θα μπορούσε να αποτελεί αιτία νευρολογικής βλάβης και POCD, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπέρταση και αγγειακή νόσο, στους οποίους η εγκεφαλική αυτορρύθμιση δεν είναι φυσιολογική<sup>68</sup>. Η επίδραση της αναισθησιολογικής διαχείρισης αναμένεται να αξιολογηθεί και σε μεγαλύτερες μελέτες.

Δύο μελέτες υπέδειξαν ότι μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας, με τιμές διφασματικού δείκτη (BiSpectral Index, BIS) μεταξύ 30-40, οδηγεί σε καλύτερο αποτέλεσμα ως προς τη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών σε σχέση με πιο ελαφρά αναισθησία, πχ τιμές BIS 50-60<sup>91,92</sup>. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο μειωμένο μεταβολισμό του εγκεφάλου, την καλύτερη εγκεφαλική οξυγόνωση ή και την άμβλυση της απάντησης στο χειρουργικό στρες. Η βασική κριτική στις μελέτες αυτές ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος, ο σύντομος χρόνος διεξαγωγής των νευροψυχολογικών δοκιμασιών μετά από το χειρουργείο και ο αριθμός τους. Η CODA (Cognitive Dysfunction after Anesthesia), από την άλλη, είναι μια μεγάλη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη με 921 ασθενείς, χωρισμένους σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα με τιτλοποίηση σύμφωνα με το BIS, με στόχο τιμές 40-60 (BIS titrated) και η δεύτερη χωρίς καθοδήγηση με βάση το BIS (BIS blinded)<sup>93</sup>. Στη μελέτη αυτή η πρώτη ομάδα εμφάνισε σε μικρότερο ποσοστό παραλήρημα και POCD ενώ έλαβε και μικρότερες δόσεις αναισθητικών παραγόντων σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα στην οποία οι τιμές του BIS διεγχειρητικά ήταν χαμηλότερες. Μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη του Radtke και συνεργατών,<sup>94</sup> με 1277 ασθενείς, βρήκε συσχέτιση ανάμεσα στις χαμηλές τιμές BIS και υψηλό ποσοστό παραληρήματος μετεγχειρητικά, όχι όμως και POCD. Εκτός όμως από την POCD, όλο και περισσότερες μελέτες συνδέουν χαμηλές τιμές BIS με τη θνητότητα<sup>20,95</sup>. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη από το Cleveland αναφέρει σχέση ανάμεσα στο συνδυασμό “triple low state” (χαμηλές τιμές BIS, χαμηλή αρτηριακή πίεση και χαμηλή MAC) και τη θνητότητα<sup>96</sup>. Η σχέση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί ωστόσο από όλες τις μελέτες αφενός, και αφετέρου, ακόμα και αν είναι όντως υπαρκτή, το βάθος της αναισθησίας, ως ένα μόνο από τα τρία συστατικά του συνδυασμού “triple low state”, δεν είναι σαφές σε τι βαθμό συμβάλλει σε αυτή. Παρόλα αυτά, αν και τα στοιχεία για σχέση ανάμεσα στο βάθος της αναισθησίας και την POCD δεν είναι καταληκτικά, με βάση τα σημερινά δεδομένα το μεγάλο βάθος αναισθησίας δε φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη έκβαση<sup>20</sup>.

Ο τύπος της γενικής αναισθησίας, έχει τέλος επίσης μελετηθεί ως πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση POCD. Όπως ήδη αναφέραμε, η τοξικότητα των αναισθητικών φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα θεωρείται τα

τελευταία χρόνια μια πιθανή εξήγηση για την POCD. Αν και σε γενικές γραμμές η γενική αναισθησία υποτίθεται ότι είναι μια πλήρως αναστρέψιμη κατάσταση, αυτό δεν μπορεί να αποδειχθεί. Αντίθετα έχει φανεί ότι όταν πειραματόζωα εκτίθενται σε αναισθητικούς παράγοντες ανιχνεύονται στη συνέχεια πολυάριθμοι μεταβολίτες στον εγκέφαλο. Σε μελέτη των Jegtonic-Todoronic και συνεργατών<sup>97</sup> φάνηκαν ιστολογικές μεταβολές στον εγκέφαλο μετά από έκθεση σε ισοφλουράνιο, υποξειδίου του αζώτου, κεταμίνη και μιδαζολάμη. Σε αναπτυσσόμενους εγκεφάλους επιμύων βρέθηκε απόπτωση στους πυρήνες του θαλάμου και στον πλάγιο βρεγματικό φλοιό μετά από έκθεση σε ισοφλουράνιο, ενώ η επίδραση αυτή ήταν πιο έντονη με την προσθήκη μιδαζολάμης και υποξειδίου του αζώτου. Ποντίκια μετά από χορήγηση αναισθησίας εμφάνισαν χαμηλότερη επίδοση από την ομάδα ελέγχου σε δοκιμασίες μνήμης, ενώ σε ποντίκια –νεογνά εμφανίστηκαν σημεία απόπτωσης μετά από υποδόρια χορήγηση μιδαζολάμης ή κεταμίνης και μετά από προποφόλη ή συνδυασμό κεταμίνης με προποφόλη ή θειοπεντάλη<sup>25</sup>. Τα ευρήματα αυτά, αν και παρουσιάζουν ενδιαφέρον, δε συνιστούν πειστικές αποδείξεις για την πρόκληση μόνιμων νευρωνικών αλλαγών μετά από γενική αναισθησία σε ανθρώπους. Σε ανθρώπινα νευρογλοιακά κύτταρα μετά από έκθεση σε ισοφλουράνιο ανιχνεύθηκε απόπτωση και αυξημένα επίπεδα πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς. Η παθολογική εξέλιξη της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και η άθροιση του β αμυλοειδούς, αποτελώντας χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer, καθιστούν την πιθανή επίδραση των γενικών αναισθητικών στο μεταβολισμό αυτής της πρωτεΐνης ενδιαφέρουσα. Κλινικά, καμία διαφορά δε βρέθηκε στην επίπτωση POCD κατά τη σύγκριση αναισθησίας με προποφόλη ή ξένο για μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>98</sup>. Ομοίως δε βρέθηκε διαφορά στη γνωσιακή λειτουργία 3 μέρες μετεγχειρητικά κατά τη σύγκριση αναισθησίας με ξένο ή δεσφλουράνιο<sup>99</sup>. Αντίθετα δύο πρόσφατες μελέτες κατέγραψαν καλύτερη γνωσιακή λειτουργία άμεσα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση όταν χρησιμοποιήθηκε πτητικό αναισθητικό σε σύγκριση με την προποφόλη, αλλά οι διαφορές είχαν εξαλειφθεί 3 μήνες μετά<sup>41,100</sup>.

## **Μακροπρόθεσμες Συνέπειες**

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από POCD μέχρι και 3 μήνες μετεγχειρητικά σταδιακά ανακάμπτουν. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς η POCD μπορεί να παραμείνει και να καταλήξει μια μόνιμη διαταραχή. Το γεγονός αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις για τη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής, όπως έδειξε και μια έρευνα που αξιολόγησε τη γνωσιακή λειτουργία 5 χρόνια μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση<sup>101</sup>. Περαιτέρω έρευνα επιβεβαίωσε ότι η POCD

επηρεάζει κυρίως την εκτελεστική λειτουργία, την προσοχή και τη συγκέντρωση και με τέτοιους λειτουργικούς περιορισμούς μετατρέπεται σε σημαντική τροχοπέδη στην καθημερινή ζωή.

Τα δεδομένα για τη σχέση της POCD με τη θνητότητα είναι αμφιλεγόμενα. Για παράδειγμα ο Monk και συνεργάτες<sup>40</sup> ανέφεραν ότι οι ασθενείς με POCD κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο είχαν αυξημένες πιθανότητες θανάτου 30 ημέρες μετεγχειρητικά, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς POCD. Ο Steinmetz και συνεργάτες<sup>102</sup> παρακολουθώντας 701 ασθενείς για χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο 8,5 χρόνια μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, δε βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στην POCD 1 εβδομάδα μετεγχειρητικά και τη θνητότητα. Αντίθετα, ασθενείς με POCD 3 μήνες μετά το χειρουργείο είχαν σημαντικά αυξημένη θνητότητα. Ο κίνδυνος θνητότητας στους ασθενείς με POCD και στη 1 εβδομάδα και στους 3 μήνες μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς POCD σε όλες τις δοκιμασίες, αλλά μόνο πριν γίνει αντιστοίχιση των δεδομένων για φύλο, ηλικία και την ύπαρξη κακοήθειας. Ακόμα και σήμερα, παραμένει ασαφές αν η POCD αυξάνει τη θνητότητα ή αν αυτή η αύξηση είναι αποτέλεσμα των προϋπαρχόντων νοσημάτων. Επιπλέον ο Steinmetz και συνεργάτες<sup>102</sup> έδειξαν πως η άμεση POCD σχετίζεται με πρόωρη αποχώρηση από την εργασία, μολονότι στο δείγμα η πλειοψηφία των ασθενών είχαν ήδη συνταξιοδοτηθεί.

## Πρόληψη

Μιας και η POCD προκαλείται ή επιδεινώνεται με τη χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία, είναι προφανές ότι και οι δύο θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο επεμβατικές και σύντομες. Η χρήση παραγόντων με βραχεία διάρκεια δράσης και με ταχύ μεταβολισμό θα πρέπει να προτιμάται<sup>19</sup>.

Μια σειρά από φάρμακα έχουν μελετηθεί για τις πιθανές νευροπροστατευτικές τους ιδιότητες και την ικανότητα να αποτρέψουν την POCD. Δυστυχώς, οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές σε αριθμό, πειραματικές και έχουν πραγματοποιηθεί σε διαφορετικές συνθήκες. Φάρμακα που έχουν μελετηθεί χωρίς να αποδειχτούν αποτελεσματικά είναι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, η θειαμίνη και η βιταμίνη C, η λιδοκαΐνη, η προστακυκλίνη και οι στατίνες<sup>19</sup>.

Σε μια μελέτη του Übelhack και συνεργατών<sup>103</sup> μία εφάπαξ δόση πιρακετάμης είχε μια σύντομη νευροπροστατευτική δράση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία. Σε άλλη μελέτη, η τάση για βελτιωμένη γνωσιακή λειτουργία παρέμεινε μέχρι και 6 εβδομάδες μετά από

αορτοστεφανιαία παράκαμψη στους ασθενείς που χορηγήθηκε πιρακετάμη<sup>104</sup>. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα.

Η rexelizumab, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει ενάντια στο C5 συστατικό του συμπληρώματος, δεν είχε κάποια επίπτωση στη συνολική αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας, αλλά ενίσχυσε την οπτικό-χωρική αντίληψη<sup>105</sup>. Σε μια μελέτη η ρεμακεμίδη, ένας ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, είχε ήπια θετική επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία μετά από CABG<sup>106</sup>. Σε άλλη μελέτη μία εφάπαξ δόση κεταμίνης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, άμβλυσε την εμφάνιση της POCD σε 26 ασθενείς 1 εβδομάδα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, πιθανά χάρη στην αντιφλεγμονώδη δράση της κεταμίνης<sup>107</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες, ενώ σε άλλη μελέτη η κεταμίνη δεν οδήγησε σε μικρότερα ποσοστά POCD σε σύγκριση με ομάδα παρατήρησης<sup>19</sup>.

Ήδη έχει αναφερθεί ότι η αντιφλεγμονώδης δράση του σεβοφλουρανίου μπορεί να προστατεύει τους ασθενείς από την εμφάνιση POCD μετά από επέμβαση CABG<sup>19,41,100</sup>.

## Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη αντιμετώπιση για την POCD. Εάν η υπόθεση ότι η φλεγμονή του νευρικού συστήματος συμβάλλει στην εμφάνιση POCD είναι σωστή, τότε τα φάρμακα που μειώνουν τη φλεγμονή, και ιδιαίτερα στο ΚΝΣ, θα πρέπει να είναι αποτελεσματικά. Πράγματι η μινοκυκλίνη, ένα παράγωγο τετρακυκλίνης με μη ειδικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, έχει βρεθεί να περιορίζει τη φλεγμονή του νευρικού συστήματος και την εμφάνιση POCD σε ποντίκια, αλλά το γεγονός αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα για τους ανθρώπους<sup>108</sup>. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους επίσης υποδεικνύουν ότι η θεραπεία άμεσα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να καθυστερήσει την πρόοδο της νόσου Alzheimer, τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν έχουν επαναληφθεί σε μελέτες για την POCD<sup>19,109</sup>.

Εκτός από τα φάρμακα, οι στρατηγικές συμπεριφοράς μπορεί να παίζουν ρόλο στην αντιμετώπιση της POCD. Στοιχεία από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και γνωσιακή δυσλειτουργία προτείνουν ότι η εκπαίδευση στην προσοχή, την επεξεργασία πληροφοριών και την εκτελεστική λειτουργία μπορεί να μειώσει σημαντικά τη γνωσιακή δυσλειτουργία, δεν έχει υπάρξει μελέτη όμως για την POCD<sup>19,110</sup>.

Συνοψίζοντας, η POCD αποτελεί πλέον ένα μείζον κλινικό πρόβλημα με αυξανόμενη επίπτωση και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Καθώς όμως τόσο η



παθοφυσιολογία της όσο και οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της παραμένουν ασαφείς, στόχοι της έρευνας σε αυτό τον τομέα αποτελούν:

- Διευκρίνιση του ρόλου της φλεγμονής του νευρικού συστήματος και με την αξιοποίηση νευροαπεικονιστικών μεθόδων
- Προσδιορισμός ενιαίων διαγνωστικών κριτηρίων και τρόπου αξιολόγησης της POCD
- Προσδιορισμός της σχέσης ανάμεσα σε ήπια γνωσιακή διαταραχή, POCD και άλλους τύπους άνοιας, όπως είναι η νόσος Alzheimer
- Έλεγχος φαρμάκων για την πρόληψη και θεραπεία της POCD στους ανθρώπους, π.χ αντιφλεγμονώδεις ή ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες.
- Καθορισμός του ρόλου της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας στην παθογένεση της POCD
- Διερεύνηση της επίπτωσης POCD μετά από γενική αναισθησία με ενδοφλέβιους ή εισπνεόμενους παράγοντες.

## ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### Γενικά

Ο όρος «χολινεργικός» αναφέρεται στις δράσεις του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη σε αντίθεση με τις αδρενεργικές δράσεις της νοραδρεναλίνης (νορεπινεφρίνης). Η ακετυλοχολίνη συντίθεται στη νευρική απόληξη από το ένζυμο χολινοακετυλοτρανσφεράση, το οποίο καταλύει την αντίδραση μεταξύ του ακετυλοσυνενζύμου Α και της χολίνης. Μετά την απελευθέρωσή της η ακετυλοχολίνη υδρολύεται ταχέως από την ακετυλοχολινεστεράση (αληθής χολινεστεράση) σε οξικό οξύ και χολίνη.

Η ακετυλοχολίνη αποτελεί έναν νευροδιαβιβαστή του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (παρασυμπαθητικά γάγγλια και νευρικά κύτταρα), τμημάτων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (συμπαθητικά γάγγλια, μυελός των επινεφριδίων και ιδρωτοποιοί αδένες), κάποιων νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και των σωματικών νευρώνων που νευρώνουν τους σκελετικούς μύες<sup>111</sup>.

Οι χολινεργικοί υποδοχείς έχουν ταξινομηθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες με βάση την αντίδρασή τους με τα αλκαλοειδή μουσκαρίνη και νικοτίνη. Η νικοτίνη διεγείρει τα αυτόνομα γάγγλια και τους υποδοχείς των σκελετικών μυών (νικοτινικοί υποδοχείς), ενώ η μουσκαρίνη ενεργοποιεί νευρικά κύτταρα διαφόρων οργάνων στόχων, όπως οι λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων, οι σιελογόνοι αδένες και ο φλεβόκομβος (μουςκαρινικοί υποδοχείς)<sup>111</sup>.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα διαθέτει τόσο νικοτινικούς όσο και μουσκαρινικούς υποδοχείς. Οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι μια οικογένεια μεταβοτροπικών (ligand gated) κατιονικών διαύλων, με μεγάλο αριθμό πιθανών διαφορετικών υποτύπων<sup>17</sup>. Οι καλύτερα χαρακτηρισμένοι τύποι νικοτινικών υποδοχέων στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι οι α4β2 και οι α7<sup>112</sup>. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ενδονευρώνες έχουν δείξει ότι οι α7 υποδοχείς είναι προσυναπτικοί, ενώ οι α4β2 είναι τόσο προσυναπτικοί όσο και μετασυναπτικοί. Αρκετές μελέτες έχουν αποκαλύψει μια ευρεία αλλά όχι ομοιόμορφη κατανομή των νικοτινικών αυτών υποδοχέων ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα οι α7 εντοπίζονται κατά μήκος όλων των στρωμάτων του μεσολοβίου, των κροταφικών και του μετωπιαίου λοβού, στον ιππόκαμπο και στη μέλανα ουσία, ενώ οι α4β2 βρίσκονται στα βαθύτερα στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού. Άλλες θέσεις που εντοπίζονται περιλαμβάνουν το θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα, με ευρεία διακύμανση στην πυκνότητά τους, γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με την φυσιολογικά προκαλούμενη λόγω ηλικίας εγκεφαλική έκπτωση<sup>17,113</sup>.

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς αντίστοιχα, είναι μια οικογένεια μεταβοτροπικών (ligand gated) διαύλων Καλίου που διαχωρίζονται σε πέντε διαφορετικούς υπότυπους, M1-M5, ανάλογα με την αρχική δομή τους και την ικανότητα να ενεργοποιούν/αναστέλουν το διαμεμβρανικό ρεύμα κατιόντων. Οι M1, M3 και M5 υποτύποι είναι μετασυναπτικοί, ενώ αντίθετα οι M2 και M4 είναι προσυναπτικοί και λειτουργούν ως αυτοϋποδοχείς τόσο σε χολινεργικούς, όσο και σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες<sup>16,17</sup>.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς αποκλείονται από τους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές, ενώ οι μουσκαρινικοί υποδοχείς αποκλείονται από τα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως είναι η ατροπίνη. Παρά το γεγονός ότι οι νικοτινικοί και μουσκαρινικοί υποδοχείς διαφέρουν όσον αφορά την αντίδρασή τους σε ορισμένους αγωνιστές (π.χ νικοτίνη, μουσκαρίνη) και σε ορισμένους ανταγωνιστές (π.χ ροκουρόνιο, ατροπίνη) και τα δύο είδη απαντούν στην ακετυλοχολίνη<sup>111</sup>.

Κατά την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού ο πρωταρχικός στόχος είναι η μεγιστοποίηση της νικοτινικής διαβίβασης και η ελαχιστοποίηση των μουσκαρινικών παρενεργειών.

## **Χολινεργικό σύστημα και γνωσιακές λειτουργίες**

Όλες οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού λαμβάνουν έντονη χολινεργική νεύρωση, με την ακετυλοχολίνη να είναι ένας από τους κύριους νευροδιαβιβαστές, που δρα στο κεντρικό σύστημα του πρόσθιου εγκεφάλου και τις προβολές του. Ρυθμίζει υψηλές γνωσιακές λειτουργίες όπως η μνήμη και η μάθηση, μέσω της ενεργοποίησης των χολινεργικών υποδοχέων, της μακροχρόνιας ενίσχυσης (long term potentiation) ή μακροχρόνιας καταστολής (long term depression), της πλαστικότητας των συνάψεων, της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των νευρώνων<sup>16,17</sup>.

Η απώλεια των χολινεργικών νευρώνων θεωρείται υπεύθυνη για ελλείμματα μνήμης και μάθησης. Η χολινεργική υπόθεση για τη δυσλειτουργία της μνήμης στους ηλικιωμένους προτάθηκε από τον Bartus και συνεργάτες το 1982<sup>114</sup> και βασίστηκε σε δύο κεντρικές έννοιες. Η πρώτη είναι ότι το χολινεργικό σύστημα του πρόσθιου εγκεφάλου διατηρεί ένα μεγάλο εύρος γνωσιακών διαδικασιών, ιδιαίτερα εκείνες που συμμετέχουν στη μάθηση και τη μνήμη, και η δεύτερη είναι ότι τα προκαλούμενα από την ηλικία γνωσιακά ελλείμματα οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, σε μία έκπτωση στη λειτουργική ακεραιότητα των χολινεργικών συστημάτων του πρόσθιου εγκεφάλου. Από αυτή την άποψη η χολινεργική υπόθεση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και στα πλαίσια της φυσιολογικής γήρανσης και ως στοιχείο κλειδί στην παθογένεση

των εκφυλιστικών παθήσεων (π.χ στη νόσο Alzheimer), στις οποίες η απώλεια φλοιικών χολινεργικών νευρώνων θεωρείται δείκτης της νόσου.

Η συμμετοχή του κεντρικού χολινεργικού συστήματος στις γνωσιακές λειτουργίες είναι άφθονα καταγεγραμμένη σε μελέτες σε ανθρώπους και ζώα<sup>17</sup>. Για παράδειγμα, οξεία ή χρόνια θεραπεία με νικοτίνη ή νικοτινικούς αγωνιστές βελτιώνει σημαντικά την απόδοση της μνήμης σε ποντικούς<sup>115</sup>. Αντίστροφα νικοτινικοί ανταγωνιστές μπορεί να επιδεινώσουν τη μνήμη και τη μάθηση άμεσα. Επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς που καπνίζουν έχουν δείξει τις ευεργετικές δράσεις της νικοτίνης στις γνωσιακές διαδικασίες, στη βελτίωση της δυνατότητας προσοχής και στην απόκτηση και ανάκληση λεκτικών και μη λεκτικών πληροφοριών<sup>17,116</sup>.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη στενή σχέση ανάμεσα στη νόσο Alzheimer και το κεντρικό χολινεργικό σύστημα, με την εμφάνιση σταθερά ελλειμάτων στη χολινεργική νευρομεταβίβαση και έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας στους ασθενείς με τη νόσο<sup>17</sup>. Η γνωσιακή έκπτωση είναι συνέπεια και της εκσεσημασμένης μείωσης (περισσότερο από την αναμενόμενη λόγω ηλικίας) στη χολινεργική διαβίβαση στο φλοιό και του ελλείμματος στη διάχυση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η εγκεφαλική αιματική ροή ρυθμίζεται από νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης και μείωσή της προκαλεί ελλείμματα της λευκής ουσίας, που είναι αρκετά συχνά και στη νόσο Alzheimer και στην ισχαιμική νόσο<sup>17,117</sup>.

Η εκφύλιση των χολινεργικών νευρώνων αντιπροσωπεύει τα πρώιμα παθολογικά συμβάματα στη νόσο Alzheimer και περιλαμβάνει κυρίως τις δομές του βασικού χολινεργικού συστήματος του πρόσθιου εγκεφάλου, ενός συστήματος που αντιπροσωπεύει τη χολινεργική νεύρωση μεταξύ φλοιού και λιμβικού επιπέδου του εγκεφάλου<sup>118</sup>.

## **Χολινεργικό σύστημα και αναισθησία**

Το χολινεργικό σύστημα είναι ένα από τα πιο σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο και ελέγχει δραστηριότητες που εξαρτώνται από την επιλεκτική προσοχή, αποτελώντας βασικά στοιχεία της ενσυνείδητης εγρήγορσης (conscious awareness)<sup>17</sup>. Δεδομένα ψυχοφαρμακολογικά και παθολογοανατομικά υποστηρίζουν την υπόθεση μιας "χολινεργικής συνιστώσας" στην ενσυνείδητη εγρήγορση<sup>17,113</sup>.

Παρά την αξιοσημείωτη πρόοδο στην αναγνώριση των πιθανών στόχων των γενικών αναισθητικών, η εγκεφαλική μεσολάβηση στην αναισθησία δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Ωστόσο, η ευαισθησία των χολινεργικών νευρώνων στα αναισθητικά

φάρμακα παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των διαφορετικών σταδίων της νάρκωσης (π.χ αμνησία, έλλειψη προσοχής, ύπνωση)<sup>17,113,119</sup>.

Κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, η μείωση της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και η καταστολή της χολινεργικής διαβίβασης, βοηθούν στα επιθυμητά αποτελέσματα των γενικών αναισθητικών, όπως είναι η απώλεια της συνείδησης, του πόνου, των εκούσιων κινήσεων και της μνήμης. Η προκαλούμενη από τα αναισθητικά αλλαγή της χολινεργικής διαβίβασης έχει έντονα αποτελέσματα στην εγκεφαλική λειτουργία μέσω ενός καταρράκτη συναπτικών και προσυναπτικών γεγονότων με την πρόσδεση τόσο σε μουσκαρινικούς όσο και νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης. Οι νικοτινικοί υποδοχείς σχετίζονται καθώς συμμετέχουν στο μηχανισμό δράσης των εισπνεόμενων αναισθητικών παραγόντων<sup>113</sup> και η μελέτη του μηχανισμού δράσης στους χολινεργικούς υποδοχείς προσφέρει σημαντικές πληροφορίες ως προς τους μηχανισμούς της αναισθησίας. Η κύρια επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στους νικοτινικούς υποδοχείς είναι ανασταλτική<sup>17,120</sup>.

Τα περισσότερα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη γενική αναισθησία, με λίγες μόνο εξαιρέσεις, αλληλεπιδρούν και με τους νικοτινικούς και με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Τα πτητικά αναισθητικά, δεσφλουράνιο, ισοφλουράνιο και σεβοφλουράνιο, μπορούν και συνδέονται και με τους νικοτινικούς και με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς με τρόπο δόσοεξαρτώμενο<sup>121</sup>. Τα βαρβιτουρικά είναι ισχυροί συναγωνιστικοί ανταγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων, αλλά η προποφόλη δρα σε νικοτινικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς μόνο σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις χρησιμοποιούμενες στην κλινική πράξη<sup>121</sup>. Τα οπιοειδή μορφίνη και φεντανύλη μπορεί να αποκλείσουν τους μουσκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς, ενώ το νεότερο οπιοειδές ρεμιφεντανίλη, δεν εμπλέκεται στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης<sup>16</sup>.

Το ατρακούριο καθώς και ο μεταβολίτης του ατρακούριου και cis-ατρακούριου, λαυδανοσίνη, ενεργοποιούν τους  $\alpha 4\beta 2$  νικοτινικούς υποδοχείς σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες με αυτές που μετρώνται στο ΚΝΣ κατά τη διάρκεια και για αρκετές ώρες μετά από γενική αναισθησία.<sup>122</sup> Καθώς η ενεργοποίηση της υποομάδας των  $\alpha 4\beta 2$  υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα, η λαυδανοσίνη σε κλινικές συγκεντρώσεις που περιγράφονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από χορήγηση ατρακούριου, μπορεί επίσης να προκαλέσει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα<sup>17,121</sup>.

Για όλα αυτά έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παθογένεση της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας και του παραληρήματος είναι πιθανά συνέπειες των αναισθητικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης προκαλώντας αναστολή της κεντρικής χολινεργικής διαβίβασης, η οποία είναι ήδη

επηρεασμένη λόγω αλλαγών οφειλόμενων στην ηλικία. Από αυτή την άποψη ασθενείς με νόσο Alzheimer, που χαρακτηρίζονται από επηρεασμένη νευρωνική διαβίβαση, παρουσιάζουν ιδιαίτερες προκλήσεις στην επιλογή των κατάλληλων αναισθητικών παραγόντων, που μπορεί να έχουν επίδραση στη μετεγχειρητική έκβαση.

### **Χολινεργικό σύστημα και φλεγμονή**

Έχουμε ήδη αναφέρει (βλ. Παθοφυσιολογία POCD) ότι το νευρικό σύστημα, μέσω του πνευμονογαστρικού, μπορεί να ελέγχει τη φλεγμονώδη απάντηση μειώνοντας την απελευθέρωση του TNF-α από τα μακροφάγα. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου αυξάνει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, η οποία συνδέεται με τους νικοτινικούς υποδοχείς των μακροφάγων, που περιέχουν την υπομονάδα  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ), διαδικασία γνωστή ως χολινεργική αντιφλεγμονώδης οδός (Cholinergic Anti-inflammatory Pathway, CAP). Η δράση αυτή φαίνεται να αναστέλλει άμεσα την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). Αρκετές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι χολινεργικοί αγωνιστές ή απευθείας διέγερση του πνευμονογαστρικού όχι μόνο καταστέλλουν τη διαμεσολαβούμενη από τον TNF-α φλεγμονώδη απάντηση, αλλά αυξάνουν και τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών παραγόντων στο πλάσμα, όπως είναι η IL-10 και τα γλυκοκορτικοειδή<sup>46,49,51,52</sup>.

## **ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ**

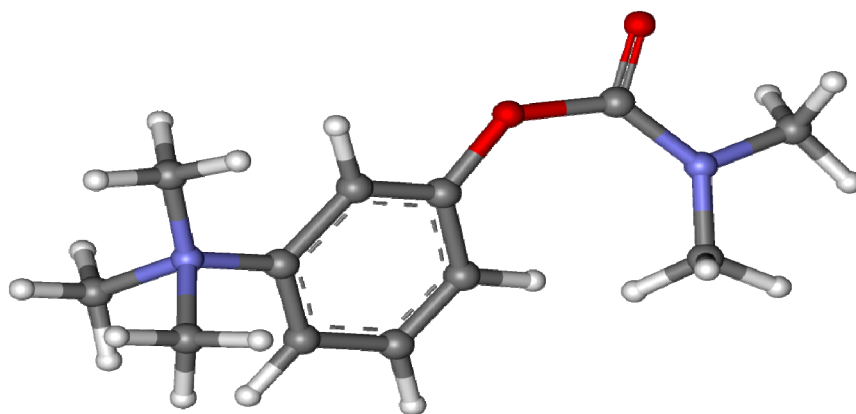
Η χρήση αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης διευκολύνει την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, προστατεύει τους ασθενείς από πιθανό τραυματισμό των φωνητικών χορδών και βελτιώνει τις χειρουργικές συνθήκες εμποδίζοντας τις εκούσιες ή αντανακλαστικές (ακούσιες) κινήσεις των σκελετικών μυών<sup>123,124</sup>. Ιστορικά οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αναστροφή του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης στο τέλος μιας χειρουργικής επέμβασης είναι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, εδροφώνιο), με κύριο εκπρόσωπο τη νεοστιγμίνη. Αναστέλλοντας τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης, οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης αυξάνουν την ποσότητα της ακετυλοχολίνης που είναι διαθέσιμη να ανταγωνιστεί τη δράση του αποκλειστή στη νευρομυϊκή σύναψη οδηγώντας σε ταχύτερη επαναφορά της λειτουργίας του σκελετικού μυός<sup>124,125</sup>. Ωστόσο οι παράγοντες αυτοί έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην επαναφορά από βαθύ αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης, με την ταχύτητα επαναφοράς της νευρομυϊκής λειτουργίας να μην είναι προβλέψιμη<sup>124,126</sup>. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα ύπαρξης υπολειπόμενου αποκλεισμού και είναι πάντοτε απαραίτητη η συγχορήγηση αντιχολινεργικού παράγοντα, που θα ελαχιστοποιήσει τις μουσκαρινικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ βραδυκαρδία, σιελόρροια)<sup>124,125</sup>. Από την άλλη πλευρά το sugammadex είναι ένας νέος παράγοντας, μια κυκλοδεξτρίνη, που ανταγωνίζεται τον αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης με έναν τελείως διαφορετικό τρόπο. Γρήγορα, αποτελεσματικά και με ασφάλεια αναστρέφει τον προκαλούμενο από αμινοστεροειδή αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης, εγκολπώνοντας τον αποκλειστή και καθιστώντας τον αδρανή<sup>123</sup>.

### **Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης**

Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, που συχνά αποκαλούνται αντιχολινεστεράσες, χρησιμοποιούνται ευρέως για να αναστρέψουν τη δράση των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης. Η φαρμακολογική αρχή πίσω από τη δράση τους είναι η αναστολή της διάσπασης της ακετυλοχολίνης, έτσι ώστε να αυξηθεί η συγκέντρωσή της στη νευρομυϊκή σύναψη και με τον τρόπο αυτό ο ανταγωνισμός για τους υποδοχείς να γύρει υπέρ του νευροδιαβιβαστή. Οι παραδοσιακοί αντιχολινεστερασικοί παράγοντες είναι η νεοστιγμίνη, το εδροφώνιο και η πυριδοστιγμίνη. Και οι τρεις αυτοί παράγοντες έχουν παρόμοια διάρκεια δράσης (1 έως 2 ώρες), και διαφέρουν ως προς την έναρξη δράσης τους. Η μέγιστη δράση του

εδροφώνιου επιτυγχάνεται εντός 1-2 λεπτών, φαίνεται όμως να είναι λιγότερο αποτελεσματικό σε σχέση με τη νεοστιγμίνη στην αναστροφή του μέτριου και βαθέος αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης. Η διαθεσιμότητα του εδροφώνιου είναι περιορισμένη. Η πυριδοστιγμίνη δεν προτιμάται επίσης σε σχέση με τη νεοστιγμίνη εξαιτίας της βραδύτερης έναρξης δράσης της. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αντιχολινεστεράση παγκοσμίως είναι η νεοστιγμίνη. Το μονοπώλιο της νεοστιγμίνης προκαλείται τα τελευταία χρόνια, τουλάχιστον σε ορισμένες χώρες, από την είσοδο στην κλινική πράξη ενός εκλεκτικού συνδετικού παράγοντα, του sugammadex<sup>127</sup>.

## Νεοστιγμίνη



Η νεοστιγμίνη αποτελείται από ένα καρβαμιδικό στοιχείο και από μια ομάδα τεταρτοταγούς αμμωνίου. Το πρώτο στοιχείο εξασφαλίζει τη δημιουργία ενός ιοντικού δεσμού με την ακετυλοχολινεστεράση. Το δεύτερο στοιχείο καθιστά το μόριο αδιάλυτο στα λιπίδια, με αποτέλεσμα να μη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>111</sup>.

Οι δράσεις της νεοστιγμίνης είναι συνήθως εμφανείς εντός 5-10 λεπτών, με το μέγιστο της δράσης να εμφανίζεται στα 10 λεπτά, ενώ η διάρκεια δράσης της είναι περισσότερο από 1 ώρα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση της νεοστιγμίνης είναι 0,08 mg/kg (μέχρι 5 mg στους ενήλικες) αλλά συνήθως επαρκούν χαμηλότερες δόσεις. Οι παιδιατρικοί και οι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις δράσεις της νεοστιγμίνης, δεδομένου ότι εμφανίζουν ταχύτερη έναρξη της δράσης και απαιτούν μικρότερη δόση<sup>111</sup>. Η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ποσότητα ακετυλοχολίνης να φτάνει στον υποδοχέα και να παραμένει στη συναπτική σχισμή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το γεγονός αυτό προκαλεί αύξηση στο μέγεθος και τη διάρκεια των δυναμικών της

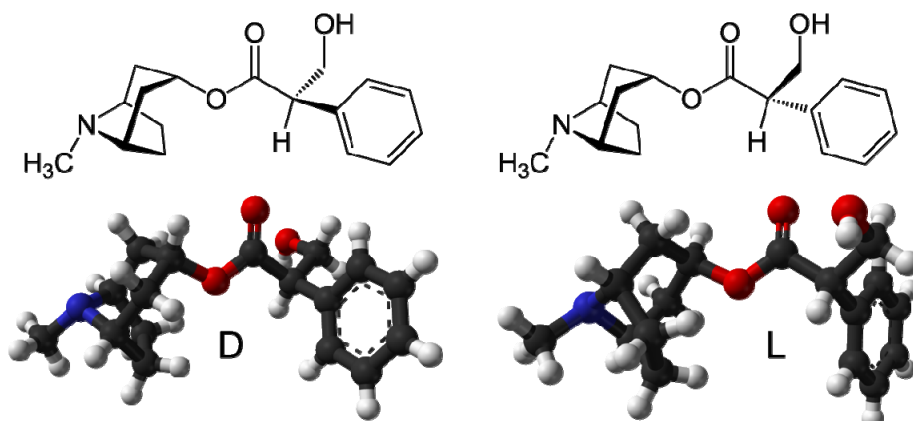


τελικής πλάκας<sup>127</sup>. Σε περίπτωση που η αναστροφή δεν είναι πλήρης μετά από δόση 0,08 mg/kg, το χρονικό διάστημα της πλήρους ανάνηψης εξαρτάται από το μη αποπολωτικό παράγοντα που έχει χρησιμοποιηθεί και από την ένταση του αποκλεισμού<sup>111</sup>. Από την άλλη πλευρά, μεγάλες δόσεις αντιχολινεστεράσης, ιδιαίτερα αν δοθούν απουσία αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης, μπορούν να προκαλέσουν εικόνα νευρομυϊκής δυσλειτουργίας. Για παράδειγμα, νεοστιγμίνη που δόθηκε όταν η νευρομυϊκή λειτουργία είχε ήδη επανέλθει με βάση το συρμό τεσσάρων διεγέρσεων (train of four, TOF) σε λόγο 1,0, προκάλεσε αυξημένη σύγκλιση του ανώτερου αεραγωγού και μειωμένη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός σε εθελοντές κατά την άσκηση αρνητικής πίεσης<sup>127,128</sup>. Το πρόβλημα ίσως είναι μικρότερο όταν υπάρχει ενός βαθμού αποκλεισμός της νευρομυϊκής σύναψης πριν τη χορήγηση της νεοστιγμίνης. Ο εμπλεκόμενος μηχανισμός δεν είναι ακόμα σαφής, φαίνεται όμως πως οι αντιχολινεστεράσες έχουν και προσυναπτικές δράσεις. Απουσία αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης ελαττώνουν τη φυσιολογική απάντηση στην απλή διέγερση (twitch response) με τρόπο παρόμοιο με τη σουκινυλοχολίνη, πιθανά ως αποτέλεσμα της δημιουργίας δυναμικών ενεργείας που εξαπλώνονται ανάδρομα<sup>127</sup>. Αν και δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα μετεγχειρητικής αδυναμίας οφειλόμενης σε παράγοντες αναστροφής, ωστόσο φαίνεται συνετό να μειώνεται η δόση της αντιχολινεστεράσης, εάν η επαναφορά από τον αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης είναι σχεδόν πλήρης. Επιπλέον φαινόμενο οροφής, δηλαδή αδυναμία μεγαλύτερων δόσεων να προκαλέσουν πιο έντονο αποτέλεσμα, έχει παρουσιαστεί *in vitro* και μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς<sup>127</sup>.

Η προκαλούμενη από τη νεοστιγμίνη αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης είναι παρούσα σε όλες τις χολινεργικές συνάψεις στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Έτσι, η νεοστιγμίνη έχει ισχυρή παρασυμπαθητικομιμητική δράση και όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αυτό συνεπάγεται, όπως βραδυκαρδία, βρογχόσπασμο, ναυτία και εκσεσημασμένη σιελόρροια. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη πάντοτε η συγχορήγηση ενός αντιμουςκαρινικού παράγοντα, όπως είναι η ατροπίνη ή η γλυκοπυρολάτη, για να περιορίσει τις εκδηλώσεις αυτές.

Τέλος η νεοστιγμίνη όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι μια τεταρτοταγής αμίνη που δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επομένως, αν και έχει την ικανότητα να επηρεάζει τη χολινεργική δραστηριότητα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, η συγκέντρωσή της στον εγκέφαλο είναι συνήθως πολύ μικρή για ένα τέτοιο αποτέλεσμα. (Η Donepezil, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου Alzheimer, επίσης αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση αλλά περνά και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό)<sup>127</sup>.

## Ατροπίνη



Η ατροπίνη, μαζί με τη σκοπολαμίνη και τη γλυκοπυρολάτη είναι οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην αναισθησιολογία. Στις δράσεις αυτών των φαρμάκων συμπεριλαμβάνονται η ελάττωση των εκκρίσεων (σιελικών, βρογχικών, παγκρεατικών και γαστρικών) και ο ανταγωνισμός των μουσκαρινικών δράσεων των αντιχολινεστερασών, που χορηγούνται κατά την αναστροφή του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης<sup>127</sup>. Ιστορικά η ατροπίνη άρχισε να χρησιμοποιείται στην αναισθησιολογική πρακτική για να εμποδίσει την υπερβολική παραγωγή εκκρίσεων κατά την αναισθησία με αιθέρα και να αποτρέψει την βαγοτονική βραδυκαρδία κατά τη χορήγηση χλωροφόρμιου<sup>129</sup>.

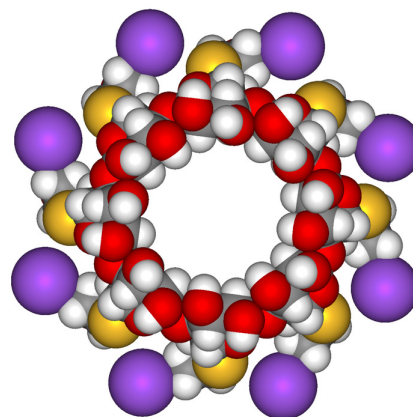
Οι διάφοροι αντιμουσκαρινικοί παράγοντες δεν αποκλείουν ισότιμα τη μετάδοση και παρατηρούνται σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ευαισθησία τους σε διαφορετικές μουσκαρινικές θέσεις που οφείλονται σε διαφορές στη διεύθυνση και τη συγγένεια με τους υποδοχείς. Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη είναι τριτοταγείς αμίνες και διαπερνούν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα. Η γλυκοπυρολάτη αντίθετα, είναι τεταρτοταγής αμίνη και, όπως και οι αναστρέψιμες αντιχολινεστεράσες, δεν διαπερνά εύκολα τους φραγμούς αυτούς. Αποφεύγοντας λοιπόν τις κεντρικές δράσεις των άλλων δύο φαρμάκων έχει γίνει αρκετά δημοφιλής. Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη έχουν εκσεσημασμένη δράση στο ΚΝΣ, που όμως έχει διαφορές. Η σκοπολαμίνη διαφέρει από την ατροπίνη κυρίως ως προς την κεντρική κατασταλτική της δράση, που προκαλεί εκτός από καταστολή, αμνησία και ευφορία. Η ατροπίνη ως προνάρκωση έχει ήπια μόνο δράση στο ΚΝΣ, που περιλαμβάνει ήπια διέγερση. Σε μεγαλύτερες δόσεις όμως, όπως αυτές που χορηγούνται στην αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού, μπορεί να προκαλέσει ανησυχία, αποπροσανατολισμό, ψευδαισθήσεις και παραλήρημα<sup>127</sup>.

Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη άφθονων μουςκαρινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο που μπορεί να επηρεάζονται από φάρμακα με αντιμουςκαρινική δράση και την ικανότητα να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Υψηλές δόσεις από ατροπινικά αλκαλοειδή προκαλούν άμεσα ξηροστομία, θολή όραση με φωτοφοβία (μυδρίαση), ζεστό και ξηρό δέρμα και πυρετό. Τα νευρολογικά συμπτώματα ποικίλουν και κυμαίνονται από καταστολή, στούππορ και κώμα μέχρι ανησυχία, διέγερση, αποπροσανατολισμό, ψευδαισθήσεις και παραλήρημα. Αν και οι εκδηλώσεις αυτές είναι ανησυχητικές, σπάνια αποβαίνουν μοιραίες. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συχνά “τοξικότητα ατροπίνης” ή “κεντρικό αντιχολινεργικό σύνδρομο”<sup>127</sup>.

## Sugammadex

Μια νέα μέθοδος αναστροφής του νεύρομυϊκού αποκλεισμού είναι πλέον στη διάθεσή μας από το 2009. Το sugammadex ίσως είναι το πιο ενδιαφέρον φάρμακο στην κλινική νευρομυϊκή φαρμακολογία τα τελευταία 10 χρόνια. Ο συνδυασμός ροκουρονίου και sugammadex θα μπορούσε να αντικαταστήσει ίσως τη σουκινυλοχολίνη για την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία και να εξαλείψει εντελώς την υπολειπόμενη μυοχάλαση στο χώρο της μεταναισθητικής φροντίδας. Το sugammadex επαναφέρει τη φυσιολογική νευρομυϊκή λειτουργία χωρίς να επιδρά στην ακετυλοχολίνη, τους νικοτινικούς υποδοχείς ή την ακετυλοχολινεστεράση, αλλά συνδεόμενο εκλεκτικά με το ροκουρόνιο και σε μικρότερο βαθμό με το βεκουρόνιο και το πανκουρόνιο<sup>25,123</sup>.

Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κυκλοδεξτρίνες, ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως σταθεροποιητικοί παράγοντες στη φαρμακευτική, χημική και βιομηχανία τροφίμων από το 1950. Η κυκλοδεξτρίνη αποτελεί μια τρισδιάστατη δομή με μορφολογία δακτυλίου, με υδρόφιλο εξωτερικό, εξαιτίας της παρουσίας πολικών υδροξυλικών ομάδων, και μια υδρόφοβη εσωτερική κοιλότητα. Για αυτό το λόγο οι κυκλοδεξτρίνες είναι υδατοδιαλυτές και ταυτόχρονα ικανές να σχηματίζουν συμπλέγματα με υδρόφοβες ουσίες, εγκοιλώνοντάς τες στην εσωτερική τους κοιλότητα. Η ιδιότητα αυτή ενισχύει τη διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα των ουσιών αυτών<sup>123</sup>.





ροκουρονίου που απέμειναν στη νευρομυϊκή σύναψη πίσω στο πλάσμα, όπου παγιδεύονται από ελεύθερα μόρια sugammadex, οδηγώντας σε ταχεία αναστροφή αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης οποιουδήποτε βαθμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και βαθύς αποκλεισμός από υψηλές δόσεις ροκουρονίου μπορεί να αναστραφεί με την κατάλληλη δόση sugammadex σε μικρό χρονικό διάστημα<sup>123,130</sup>.

Η φαρμακοκινητική του sugammadex δείχνει μια δοσοεξαρτώμενη γραμμική σχέση για δόσεις που κυμαίνονται από 0,1-8,0 mg/kg. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής (elimination half life) είναι περίπου 100 λεπτά, και 59-80% της χορηγούμενης δόσης έχει αποβληθεί στα ούρα μέσα σε 24 ώρες.<sup>123,131</sup> Η κάθαρσή του είναι 120 L/min, παρόμοια με το φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Έχει όγκο κατανομής ίσο με 18 L, μεγαλύτερο από τον όγκο αίματος, αλλά μικρότερο από τον εξωκυττάριο όγκο. Το sugammadex μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του ροκουρονίου, αλλάζοντας την κύρια οδό αποβολής του από τη χολή σε νεφρική. Μεταβάλλει επίσης τον όγκο κατανομής του ροκουρονίου από 50 σε 15 L, παρόμοιο δηλαδή με το δικό του. Συνολικά η φαρμακοκινητική του συμπλόκου ροκουρονίου-sugammadex είναι τέτοια ώστε να επιτυγχάνεται όχι μόνο ταχεία ανάνηψη από τον αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης (συνήθως σε περίπου 2-2,5 λεπτά ή και πιο σύντομα), αλλά και απουσία επανακουραρισμού, όταν βέβαια χορηγείται στην κατάλληλη δοσολογία, η οποία καθορίζεται από το βάθος του αποκλεισμού. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες φάσης II οι προτεινόμενες από τον κατασκευαστή δοσολογίες του sugammadex είναι<sup>132</sup> :

- 2 mg/kg αν παρατηρείται αυτόματη επαναφορά της νευρομυϊκής λειτουργίας με επανεμφάνιση T2 στο συρμό των τεσσάρων διεγέρσεων (TOF).
- 4 mg/kg αν η επαναφορά της νευρομυϊκής λειτουργίας αντιστοιχεί σε 1-2 μετατετανικές μετρήσεις (βαθύς αποκλεισμός) μετά από χορήγηση ροκουρονίου ή βεκουρονίου.
- 16 mg/kg για άμεση αναστροφή, 3 λεπτά μετά τη χορήγηση ροκουρονίου.

Το sugammadex δεν έχει καμία δράση στους νικοτινικούς ή μουςκαρινικούς υποδοχείς, καθώς δε δρα ως αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Το γεγονός αυτό του προσδίδει ένα επιπλέον πλεονέκτημα σε σύγκριση με τους κλασσικούς αναστροφείς του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης, καθώς αποφεύγονται όχι μόνο οι μουςκαρινικές παρενέργειες όπως η βραδυκαρδία και ο βρογχόσπασμος, αλλά και η ανάγκη για συγχορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων με τις δικές τους ανεπιθύμητες δράσεις. Ανεπαρκής αναστροφή ή επανακουραρισμός, που μπορεί να

παρατηρηθούν με τους παραδοσιακούς παράγοντες αναστροφής του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης, επίσης αποκλείονται με την κατάλληλη δόση sugammadex. Επιπλέον το sugammadex δεν φαίνεται να έχει επίδραση στα επίπεδα καλίου στο πλάσμα, δε μεταβολίζεται, δε συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, περνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα και δεν εμφανίζει αλληλεπίδραση με τη σουκινυλοχολίνη ή τους αποκλειστές της ομάδας των βενζυλοσουκινολινίων όπως το ατρακούριο, το σις ατρακούριο ή το μιβακούριο<sup>123</sup>.

Η ικανότητα του sugammadex να δημιουργεί σύμπλοκα με στεροειδή και μη στεροειδή παράγωγα προκάλεσε ερωτήματα για την πιθανότητα φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους με τελικό αποτέλεσμα την αποσύνδεση του αποκλειστή της νευρομυϊκής σύναψης από το sugammadex και την επανεμφάνιση αποκλεισμού. Μελέτες κατέδειξαν 3 φαρμακευτικές ουσίες που εμφανίζουν συγγένεια και δυνατότητα σύνδεσης με το sugammadex: την τορεμιφαίνη (ένα ρυθμιστή των υποδοχέων οιστρογόνων), τη flucloraxacillin (ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό) και το φουσιδικό οξύ (ένα στεροειδικό βακτηριοστατικό παράγοντα), ενώ η ικανότητα σύνδεσης με φάρμακα όπως η κορτιζόνη, η ατροπίνη και η βεραπαμίλη είναι πιθανώς κλινικά ασήμαντη και είναι 120 έως 70 φορές μικρότερη σε σχέση με το ροκουρόνιο<sup>133</sup>. Ανησυχία εκφράστηκε και για την πιθανότητα εμφάνισης παράτασης του QT διαστήματος και συνακόλουθα ανεπιθύμητων δράσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά η παράταση δεν φάνηκε κλινικά σημαντική, ούτε και επαληθεύτηκε από επόμενες μελέτες<sup>123,134,135</sup>. Ομοίως και η επίδραση στην πηκτικότητα που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση sugammadex ως μικρή παράταση των aPTT, INR και ACT, δε φάνηκε να οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας περιεγχειρητικά<sup>123,136,137</sup>. Σε μελέτες φάσης I και II οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπόταση, βήχας, κίνηση, ναυτία, έμετος, ξηροστομία, παροσμμία (άτυπη αίσθηση οσμής), αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας και ανώμαλα επίπεδα N-ακετυλο-γλυκοζαμινιδάσης στα ούρα<sup>123,130,132,138</sup>. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τέλος έχουν επίσης περιγραφεί, αλλά η συνολική τους επίπτωση είναι χαμηλή<sup>123,139,140</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία (postoperative cognitive dysfunction, POCD) ορίζεται ως μια έκπτωση της μνήμης, της συγκέντρωσης και των νοητικών ικανοτήτων και αποτελεί γνωστή επιπλοκή μετά από καρδιοχειρουργικές και μη επεμβάσεις<sup>9,69,88,141-143</sup>. Η επίπτωσή της σε διάφορες μελέτες ποικίλλει και κυμαίνεται μεταξύ 10-65%<sup>19,22</sup>, επηρεάζεται δε από παράγοντες όπως το είδος της επέμβασης<sup>9,39,68,100,144,145</sup>, η ηλικία των ασθενών<sup>65,94</sup>, η χρονική στιγμή ελέγχου της γνωσιακής λειτουργίας<sup>9,40,94,146-156</sup>. Η παρατηρούμενη γνωσιακή έκπτωση είναι συνήθως παροδική και η γνωσιακή λειτουργία επανέρχεται στα προεγχειρητικά επίπεδα μετά από μερικές μέρες ή εβδομάδες<sup>19,68,142</sup>. Υπάρχουν ωστόσο δεδομένα που δείχνουν πως σε ορισμένες περιπτώσεις η εμφανιζόμενη POCD παραμένει, οδηγώντας σε μειωμένη ποιότητα ζωής, αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση άνοιας αλλά και αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα<sup>9,19,68,100,141,142,148-152</sup>. Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την πιθανότητα εμφάνισης POCD καθώς και με τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτή. Παράγοντες που έχουν μελετηθεί αποτελούν το είδος<sup>19,88,142,150,153-155</sup>, το βάθος<sup>19,150,155,156</sup> και η διάρκεια<sup>142,150</sup> αναισθησίας, τα χρησιμοποιούμενα αναισθητικά φάρμακα,<sup>144,148,155,157-159</sup> το είδος και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης,<sup>19,39,65,142,146,154</sup> η ηλικία των ασθενών,<sup>22,39,40,69,100,142,144-146,150,154,160</sup> το επίπεδο εκπαίδευσής τους,<sup>40,100,142,143,146,154,160,161</sup> το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο<sup>9,100</sup> αλλά και άλλοι όπως επανεπέμβαση, μετεγχειρητικές λοιμώξεις ή άλλες επιπλοκές, φλεγμονή, ιστορικό ΑΕΕ, καρδιαγγειακή νόσος, κατανάλωση αλκοόλ, παχυσαρκία, χαμηλό γνωσιακό επίπεδο προεγχειρητικά και κατάταξη ASA<sup>9,39,40,65,68,69,144,153,157,160,161</sup>. Παρά την εκτενή έρευνα, ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφή συμπεράσματα που να συνδέουν κάποιον παράγοντα με την εμφάνιση και τη διάρκεια της POCD.

Ο ρόλος του χολινεργικού συστήματος στην έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας είναι σαφώς αναγνωρισμένος. Οι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης (nAChRs), μια ομάδα κατιονικών διαύλων που βρίσκονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβίβαση σημάτων στον εγκέφαλο και στη διαδικασία της μνήμης, της εκμάθησης, της συνείδησης<sup>9,46,121,145,161-163</sup>. Δεδομένα υποστηρίζουν ακόμα και τη σύνδεση συγκεκριμένων υποτύπων nAChRs όχι μόνο με την αναισθησία αλλά και με την παθογένεση ασθενειών όπως η Νόσος Parkinson ή η Νόσος Alzheimer<sup>145</sup>. Επιπλέον το χολινεργικό νευρικό σύστημα μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και των χολινεργικών αντιφλεγμονωδών οδών, περιορίζει τη φλεγμονώδη



απάντηση που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση και επακόλουθα τις αρνητικές επιπτώσεις της σε μνήμη και γνωσιακή λειτουργία<sup>160</sup>. Ένα πιθανό κεντρικό χολινεργικό έλλειμμα λόγω απώλειας χολινεργικών κυττάρων με την αύξηση της ηλικίας σε συνδυασμό με μια διαταραχή του μηχανισμού χολινεργικής μεταβίβασης από τη διεγχειρητική χορήγηση ουσιών με αντιχολινεργική δράση έχουν θεωρηθεί ως πιθανές αιτίες της POCD<sup>46,146,151,163</sup>.

Στο τέλος της επέμβασης αποτελεί συνήθη πρακτική η αναστροφή του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης με τη χορήγηση μιας αντιχολινεστεράσης σε συνδυασμό με έναν αντιχολινεργικό παράγοντα. Από το γεγονός αυτό προκύπτει το ερώτημα αν μπορεί να εμπλέκονται και στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία, ιδιαίτερα παράγοντες που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η εισαγωγή στην κλινική πράξη του sugammadex, ενός εκλεκτικού παράγοντα αναστροφής των αμινοστεροειδών, που δρα με διαφορετικό μηχανισμό, εγκολπώνοντας τον αποκλειστή της νευρομυϊκής σύναψης και χωρίς να επιδρά στην ακετυλοχολίνη στη νευρομυϊκή σύναψη<sup>164-166</sup>, δίνει τη δυνατότητα για μια πιθανά βελτιωμένη γνωσιακή λειτουργία μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με τον κλασικό συνδυασμό αντιχολινεστεράσης/αντιχολινεργικού.

## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει την υπόθεση ότι το sugammadex σχετίζεται με μικρότερη εμφάνιση POCD σε σύγκριση με το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ ατροπίνης. Διαφορές στη βαθμολογία των επιμέρους δοκιμασιών (Mini Mental State Examination [MMSE], Clock Drawing Test [CDT], Isaacs Set Test [IST]) αναλύθηκαν επίσης ξεχωριστά, με στόχο να αξιολογηθεί επίπτωση στους αντίστοιχους γνωσιακούς τομείς.

## **ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ**

Πρόκειται για μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας στο Π.Γ.Ν.Α Αττικών, μετά από έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Το πρωτόκολλο της μελέτης είναι σύμφωνο με τις αρχές ηθικής για την ιατρική έρευνα σε ανθρώπους της Διακήρυξης του Ελσίνκι και έχει καταχωρηθεί στον ιστότοπο [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (με αριθμό NCT02419352). Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ενημερωθεί και δώσει γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους.

Μόνο ασθενείς που πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια μπορούσαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια αυτά ήταν: ηλικία >40 ετών, κατηγορία ASA I-III, ικανότητα να μιλούν και να γράφουν στην Ελληνική γλώσσα και προγραμματισμός για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία με ή χωρίς επισκληρίδιο αναλγησία. Η επιλογή της ηλικιακής ομάδας ως ασθενείς >40 ετών έγινε με σκοπό να επικεντρωθεί η μελέτη σε μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς, δεδομένου πως η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας επιτείνεται με την πάροδο της ηλικίας. Ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε νευροχειρουργικές, καρδιοχειρουργικές, αγγειοχειρουργικές ή ορθοπαιδικές επεμβάσεις αποκλείονταν από τη μελέτη λόγω της αυξημένης επίπτωσης διαταραχών της γνωσιακής λειτουργίας μετά από αυτού του είδους τις επεμβάσεις. Επιπλέον, ως κριτήριο αποκλεισμού είχε οριστεί η παρουσία προεγχειρητικά οποιουδήποτε παράγοντα που τεκμηριωμένα επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία ή την ικανότητα συνεργασίας με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Συγκεκριμένα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: η ύπαρξη ιστορικού γνωστής νόσου του ΚΝΣ, βαθμολογία στην προεγχειρητική εκτίμηση του MMSE <22, σοβαρή έκπτωση ακοής ή όρασης, γνωστή ψυχιατρική νόσος, αλκοολισμός ή εξάρτηση από ουσίες, λήψη ψυχοφαρμάκων, ηρεμιστικών ή νευροτροποποιητικών σε τακτική βάση προεγχειρητικά, γνωστή αλλεργία σε φαρμακευτική ουσία που χορηγούνταν με βάση το πρωτόκολλο και η άρνηση του ασθενούς.

Η επιλογή των δοκιμασιών που πραγματοποιούνταν για την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας έγινε μετά από εκτενή μελέτη της βιβλιογραφίας και με γνώμονα να έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά: να απαιτούν σύντομο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίησή τους, να είναι απλά ώστε να διασφαλιστεί η μέγιστη συνεργασία των ασθενών για την ολοκλήρωσή τους κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, να αξιολογούν διαφορετικούς τομείς της γνωσιακής λειτουργίας (μνήμη, προσοχή, εκμάθηση, οπτικοκινητικό συντονισμό, εκτελεστική λειτουργία) και να μπορούν να ανιχνεύσουν την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα κατά την περιεγχειρητική περίοδο<sup>31,44,154</sup>. Το MMSE<sup>148,153</sup> αποτελεί ένα κοινά αποδεκτό μέτρο της γνωσιακής λειτουργίας συνολικά με ευαισθησία και ειδικότητα που κυμαίνονται μεταξύ 80-95% και 86-100% αντίστοιχα<sup>31</sup>. Παρά τους προφανείς περιορισμούς (φαινόμενο οροφής, απόδοση που επηρεάζεται από ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης), αποτελεί το πιο διαδεδομένο και προσφιλές γνωσιακό τεστ στην κλινική πράξη και θεωρείται η εξέταση αναφοράς με την οποία συγκρίνονται και σταθμίζονται όλα τα υπόλοιπα γνωσιακά τεστ στην περιεγχειρητική και όχι μόνο περίοδο<sup>29,32</sup>. Το CDT αντίστοιχα, με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 85%<sup>167,168</sup> απαιτεί λεκτική

κατανόηση, μνήμη και κωδικοποιημένη γνώση εκτός από οπτικοκινητικές ικανότητες<sup>169</sup>. Θεωρείται καλά αποδεκτό από τους ασθενείς, συσχετίζεται(συμβαδίζει) με το MMSE και βοηθά στην αξιολόγηση τομέων που δεν εκτιμούνται από το MMSE. Για όλους αυτούς τους λόγους θεωρείται σημαντικό ως συμπληρωματικό τεστ του MMSE στη διαδικασία ελέγχου (screening) της γνωσιακής λειτουργίας.<sup>168,170</sup> Η αξιολόγηση της λεκτικής ευφράδειας (IST)<sup>29,30</sup> συνδυάζεται συχνά με τα MMSE και CDT ώστε να συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση της γνωσιακής έκπτωσης<sup>168</sup>, ενώ ως πρόσθετα πλεονεκτήματά του θεωρούνται η αντικειμενική βαθμολόγηση και η απουσία φαινομένου οροφής ή φαινομένου δαπέδου (“ceiling effect“, “floor effect”)<sup>29</sup>.

Προκειμένου να καθορισθεί το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος βασιστήκαμε σε προηγούμενες μελέτες με θέμα την γνωσιακή λειτουργία: Ο Schoen και συνεργάτες<sup>100</sup> μελέτησαν 128 ασθενείς για δύο ομάδες, ο Chen και συνεργάτες<sup>144</sup> 70 ασθενείς για δύο ομάδες, ο Meineke και συνεργάτες<sup>148</sup> 110 ασθενείς για δύο ομάδες και ο Liu και συνεργάτες<sup>158</sup> 180 ασθενείς για τρεις ομάδες. Ως προς την ανάλυση του δείγματος, το απαιτούμενο μέγεθος υπολογίστηκε σε 141 ασθενείς για το MMSE (για μέση ελάχιστη διαφορά 0.4 [SD+/- 1.9]), 12 ασθενείς για το CDT (για μέση διαφορά 1.0[SD +/-1.3])και για το IST 20 ασθενείς (για μέση διαφορά 3.5 [SD +/-6.0]). Επιλέχθηκε τελικά το μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος (141 ασθενείς συνολικά), με στόχο στατιστική ισχύ 80% για την ανίχνευση της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας και στις δύο ομάδες, αριθμός ανάλογος με προηγούμενες μελέτες<sup>100,144,148,158</sup>. Ο αριθμός αυτός επαυξήθηκε σε 177 ασθενείς για τις δύο ομάδες ώστε να καλυφθούν τυχόν απώλειες, ενώ ο τελικός αριθμός του δείγματος προς ανάλυση ήταν 160 ασθενείς. Οι ασθενείς διαχωρίζονταν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες, οι οποίες θα λάμβαναν είτε sugammadex είτε το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ατροπίνης με διαδικασία τυχαιοποίησης μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Μετά την προαναισθητική εκτίμηση, τουλάχιστον 1 ημέρα πριν την επέμβαση, γινόταν αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών με τις τρεις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αναφέρθηκαν προγουμένως : Mini Mental State Examination Test (MMSE), Clock Drawing Test (CDT) και Isaacs Set Test (IST), τη συντομευμένη εκδοχή των 60 δευτερολέπτων<sup>29-31,32,35,167,168,170-173</sup>.

Σε συνέχεια και συμφωνία με πρωτόκολλα προηγούμενων μελετών, ως POCD ορίστηκε η μείωση της βαθμολογίας σε τουλάχιστον δύο από τις τρεις δοκιμασίες ίση ή μεγαλύτερη από μια σταθερή απόκλιση (SD)<sup>19,44,153,154,174</sup>. Το άτομο που πραγματοποιούσε την προεγχειρητική αξιολόγηση της γνωσιακής

λειτουργίας εισήγαγε επίσης τους ασθενείς στη μελέτη και τους διαχώριζε στις δύο ομάδες.

Το πρωτόκολλο για την εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας ήταν το ίδιο και για τις δύο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν 1 mg μιδαζολάμης ενδοφλέβια με την άφιξή τους στην αίθουσα του χειρουργείου και μετά τη σύνδεσή τους με τα μηχανήματα για καταγραφή των ζωτικών λειτουργιών (βασικό monitoring, SpO<sub>2</sub>, ΗΚΓ, Αρτηριακή Πίεση). Η εισαγωγή στην αναισθησία πραγματοποιούνταν με τη χορήγηση προποφόλης 2-2,5 mg/kg iv, φεντανύλης 2 μg/kg iv και ροκουρονίου 0,8 mg/kg iv για την επίτευξη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Πριν τη χορήγηση του αποκλειστή της νευρομυϊκής σύναψης, πραγματοποιούνταν βαθμονόμηση της συσκευής επιταχυνσιομετρίας (νευροδιεγέρτης), η οποία είχε τοποθετηθεί στο ωλένιο νεύρο για έλεγχο του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης με αξιολόγηση της προσαγωγής του αντίχειρα διεγχειρητικά (TOFwatch, Organon, Ireland). Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με τη χορήγηση σεβοφλουρανίου, έτσι ώστε οι τιμές του διφασματικού δείκτη (BIS) να διατηρούνται μεταξύ 40-60, ενώ ο αερισμός προσαρμοζόταν ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής οξυγόνωση και νορμοκαπνία. Επαναληπτικές δόσεις ροκουρονίου χορηγούνταν έτσι ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αποκλεισμός της νευρομυϊκής σύναψης, μόνο όταν TOF>3. Στις περιπτώσεις που χορηγούνταν μόνο γενική αναισθησία οι ασθενείς λάμβαναν ρεμιφεντανίλη σε συνεχή έγχυση διεγχειρητικά καθώς και μορφίνη 0.05-1 mg/kg 30 λεπτά πριν το τέλος της επέμβασης για την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας. Στις περιπτώσεις συνδυασμού γενικής και επισκληριδίου αναισθησίας, η αναλγησία επιτυγχάνονταν με τη χορήγηση φεντανύλης 50-100 μg και ροπιβακαίνης 0,5-0,75% επισκληριδίως σε δοσολογία αντίστοιχη με το επίπεδο αποκλεισμού που απαιτούσε κάθε επέμβαση. Σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτέτως χορηγούνταν επιπλέον παρακεταμόλη 1 gr /100ml N/S 0,9% ενδοφλέβια 30 λεπτά πριν το τέλος της επέμβασης, ενώ επιτρεπόταν και η χορήγηση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) κατά την εκτίμηση του υπεύθυνου αναισθησιολόγου.

Με το τέλος της επέμβασης διακόπτονταν η χορήγηση σεβοφλουρανίου και ρεμιφεντανίλης και με την επανεμφάνιση του T2 στη δοκιμασία TOF και τιμή διφασματικού δείκτη >80, γινόταν αναστροφή του υπολειπόμενου αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης με τη χορήγηση είτε sugammadex (2 mg/kg), είτε συνδυασμού νεοστιγμίνης-ατροπίνης (νεοστιγμίνη 0.04 mg/kg και ατροπίνη 0.4 mg για κάθε mg χορηγούμενης νεοστιγμίνης)<sup>11</sup>, σύμφωνα με την τυχαιοποίηση που είχε γίνει μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Κάθε ουσία ήταν διαλυμένη σε

σύριγγα με συνολικό όγκο 5 ml έτσι ώστε τα διαλύματα να είναι οπτικά ίδια και ο αναισθησιολόγος να μην γνωρίζει τι φάρμακο χορηγεί. Μετά την αποσωλήνωση οι ασθενείς μεταφέρονταν στη Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας (ΜΜΑΦ), όπου γινόταν εκ νέου αξιολόγηση της γνωσιακής τους λειτουργίας 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης. Ο μετεγχειρητικός πόνος αξιολογούνταν επίσης με λεκτική-αριθμητική κλίμακα πόνου (VAS, 0= καθόλου πόνος και 10= ο χειρότερος δυνατός πόνος), και αντιμετωπιζόταν αντίστοιχα έτσι ώστε κατά την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας οι ασθενείς να έχουν VAS score < 5. Αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας γινόταν ακόμα μια φορά, πριν το εξιτήριο του ασθενούς ή κατά την 7η μετεγχειρητική ημέρα, εάν ο ασθενής νοσηλευόταν ακόμα. Ο ερευνητής που πραγματοποιούσε τις αξιολογήσεις δε γνώριζε ποιο παράγοντα αναστροφής είχε λάβει κάθε ασθενής.

## Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα ελέγχθηκε με το Shapiro- Wilk test. Δεδομένα με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή (+/-σταθερή απόκλιση, SD), ενώ διάμεσες τιμές και ενδοτερτημοριακό εύρος (IQR) χρησιμοποιούνται για την περιγραφή δεδομένων που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Η σύγκριση των δεδομένων με κανονική κατανομή έγινε με το Student' s t-test, ενώ αυτών που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή με το Kruskal-Wallis test. Το Fisher' s exact test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών. Μεικτά γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης με τυχαία σταθερά (linear mixed random effects models) εφαρμόστηκαν χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα σε MMSE, CDT και IST ως εξαρτημένες μεταβλητές, προσαρμοσμένα για διαφορετικές συμμεταβλητές (πχ ηλικία, φύλο κτλ). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε τιμή  $P < 0.05$ . Η ανάλυση έγινε με το λογισμικό StataCorp.2013 (Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP)

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 177 ασθενείς εισήχθησαν αρχικά στη μελέτη (Σεπτέμβριος 2010 - Δεκέμβριος 2015). 17 ασθενείς αποκλεισθηκαν από τη μελέτη στην πορεία, λόγω παρατεινόμενης καταστολής μετεγχειρητικά, χειρουργικών επιπλοκών ή άρνησης ολοκλήρωσης της μελέτης. Το τελικό δείγμα αποτελούνταν από 160 ασθενείς, 82 στην ομάδα της νεοστιγμίνης και 78 του sugammadex. Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν νεοστιγμίνη έναντι sugammadex**

Μεταβλητή	Neostigmine Group (N=82)	Sugammadex Group (N=78)	P value
<b>Ηλικία<sup>†</sup></b>	61.25 (1.09)	61.64 (1.37)	0.825
<b>Ηλικιακή ομάδα<sup>†</sup></b>			0.521
40 – 59 έτη	42.68 % (N=35)	37.18 % (N=29)	
≥60 έτη	57.32 % (N=47)	62.82 % (N=49)	
<b>Φύλο</b>			0.201
Γυναίκα	53.66 % (N=44)	64.10 (N=50)	
Άνδρας	46.34 % (N=38)	35.90 (N=28)	
<b>BMI<sup>‡</sup></b>	27.7 [24.9 – 29.7]	27.7 [25.2 – 30.8]	0.273
<b>ASA</b>			0.678
ASA 1	21.95% (N=18)	16.67% (N=13)	
ASA 2	69.51% (N=57)	74.36% (N=58)	
ASA 3	8.54% (N=7)	8.97% (N=7)	
<b>Εκπαίδευση</b>			0.874
≤ 6 έτη	54.88% (N=45)	52.56% (N=41)	
> 6 έτη	45.12% (N=37)	47.44% (N=37)	
<b>Κάπνισμα</b>			0.582
Όχι	54.88% (N=45)	53.85% (N=42)	
Ναι	21.95% (N=18)	28.21% (N=22)	
Διακοπή	23.17% (N=19)	17.95% (N=14)	
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>			0.427
Όχι	58.54% (N=48)	51.28% (N=40)	
Ναι	41.46% (N=34)	48.72% (N=38)	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>			0.292
Όχι	86.59% (N=71)	79.49% (N=62)	
Ναι	13.41% (N=11)	20.51% (N=16)	
<b>Νόσος Θυρεοειδούς</b>			0.419

Όχι	84.15% (N=69)	78.21% (N=61)	
Ναι	15.85% (N=13)	21.79% (N=17)	
<b>Άλλα συνοδά νοσήματα</b>			0.731
Όχι	64.63% (N=53)	71.79% (N=56)	
Δυσλιπιδαιμία	19.51% (N=16)	15.38% (N=12)	
Οστεοπόρωση	2.44% (N=2)	0.00% (N=0)	
Υπερτροφία προστάτη	2.44% (N=2)	2.56% (N=2)	
Κολπική μαρμαρυγή	1.22% (N=1)	0.00% (N=0)	
Άλλο	9.76% (N=8)	10.26% (N=8)	
<b>Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου</b>			<0.999
Όχι	95.18% (N=78)	94.87% (N=74)	
Ναι	4.88% (N=4)	5.13% (N=4)	

‡Μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως Μέση τιμή (S.D.) και t-test εφαρμόζεται για σύγκριση μεταξύ των ομάδων

† Fisher's exact test

‡ Μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές [IQR\*] and Kruskal – Wallis test εφαρμόζεται για σύγκριση μεταξύ των ομάδων

\*IQR=Interquartile Range; ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index

Ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν υπήρχαν διαφορές σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την κατάταξη ASA, το επίπεδο εκπαίδευσης, το επάγγελμα, την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων καθώς και το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων και γενικής αναισθησίας. Ως προς τους περιεγχειρητικούς και αναισθησιολογικούς παράγοντες (Πίνακας 4) επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, με εξαίρεση τον τύπο της επέμβασης (P=0.01), τον τύπο ή φάρμακα μετεγχειρητικής αναλγησίας (P=0.036) και τη διάρκεια νοσηλείας (P=0.037).

Κατά την εκτίμηση των γνωσιακών λειτουργιών παρατηρήθηκε ότι οι τιμές αναφοράς στο MMSE και το IST ήταν συγκρίσιμες και στις δύο ομάδες (27.24 και 32.05 στην ομάδα της νεοστιγμίνης και 27.08 και 32.32 στην ομάδα του sugammadex με P= 0.62 και 0.74 αντίστοιχα). Αντίθετα στο CDT, οι τιμές αναφοράς στην ομάδα της νεοστιγμίνης ήταν υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα του sugammadex (3.5 και 3.15 αντίστοιχα, P= 0.01). Καθώς οκτώ ασθενείς έλαβαν εξιτήριο πριν πραγματοποιηθούν για τρίτη φορά οι νευροψυχολογικές

δοκιμασίες, η αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας κατά το εξιτήριο ολοκληρώθηκε μόνο σε 152 ασθενείς.

**Πίνακας 4. Περιεγχειρητικά δεδομένα ασθενών που έλαβαν νεοστιγμίνη vs sugammadex**

Μεταβλητή	Neostigmine Group	Sugammadex Group	P value
<b>Επισκληρίδιος<sup>†</sup></b>			0.236
Όχι	73.17% (N=60)	64.10% (N=22)	
Ναι	26.83% (N=50)	35.90% (N=28)	
<b>Προηγούμενη γενική αναισθησία</b>			0.426
Όχι	18.42% (N=14)	24.66% (N=62)	
Ναι	81.58% (N=18)	75.34% (N=55)	
<b>Διάρκεια αναισθησίας (min)<sup>‡</sup></b>	113 [87–168]	129 [93–185]	0.090
<b>Είδος επέμβασης</b>			0.013*
Χολοκυστεκτομή	25.60% (N=21)	16.67% (N=13)	
Εντερεκτομή	14.63% (N=12)	19.23% (N=15)	
Χειρουργείο παγκρέατος	2.43% (N=2)	11.54% (N=9)	
Χειρουργείο ήπατος	2.43% (N=2)	2.56% (N=2)	
Γαστρεκτομή	4.88% (N=4)	6.41% (N=5)	
Διόρθωση κήλης	19.51% (N=16)	6.41% (N=5)	
Γυναικολογική επέμβαση	13.41% (N=11)	26.92% (N=21)	
<b>Άλλο</b>	17.07% (N=14)	10.26% (N=8)	
<b>Aldrete &gt;9 (sec)</b>	180 [118–299]	160 [90–347]	0.763
<b>VAS<sup>‡</sup></b>	2.56 (1.72)	2.51 (1.67)	0.874
<b>Μετεγχειρητική αναλγησία</b>			0.036*
Οπιοειδή Ε.Δ.	25.93% (N=21)	35.90% (N=28)	
PCA μορφίνης	4.94% (N=4)	14.10% (N=11)	
Τραμαδόλη, Παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ	38.27% (N=31)	32.05% (N=25)	
Κωδεΐνη, Παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ	25.93% (N=21)	17.95% (N=14)	
Παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ	4.94% (N=4)	0.00% (N=0)	
<b>Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)</b>	4 [3–6]	5 [3–7]	0.037*

‡ Μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως Μέση τιμή (S.D.) και t-test εφαρμόζεται για σύγκριση μεταξύ των ομάδων

† Fisher's exact test

‡ Μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσες [IQR\*] and Kruskal – Wallis test εφαρμόζεται για σύγκριση μεταξύ των ομάδων

VAS: Visual Analogue Scale, ED: epidural, PCA: Patient Controlled Analgesia, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη



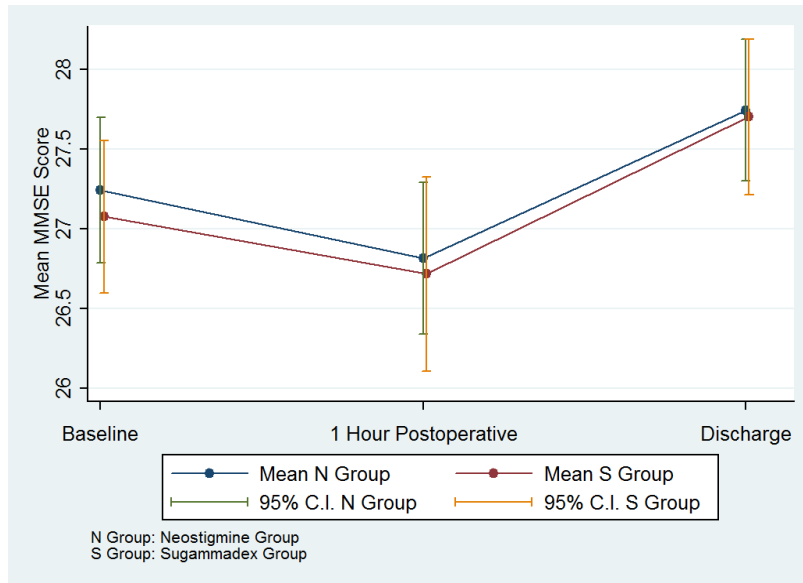
Η επίπτωση της POCD με βάση τον ορισμό που δόθηκε προηγουμένως, δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ούτε στη 1 ώρα μετεγχειρητικά, ούτε κατά το εξιτήριο (28% και 10% στην ομάδα της νεοσιγμίνης, 23% και 5.4% στην ομάδα του sugammadex, με  $P= 0.55$  και  $0.27$  αντίστοιχα). Κατά την ανάλυση κάθε γνωσιακής δοκιμασίας ξεχωριστά, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές και στις τρεις δοκιμασίες 1 ώρα μετεγχειρητικά ήταν σημαντικά χαμηλότερες ( $P<0.05$ ) από τις τιμές αναφοράς. Ενώ όμως οι τιμές σε MMSE και IST επανήλθαν στα επίπεδα των τιμών αναφοράς κατά το εξιτήριο, οι τιμές του CDT παρέμειναν σημαντικά χαμηλότερες (Πίνακες 5 και 6).

<b>Πίνακας 5.</b> Μέση τιμή αποτελεσμάτων σε Mini-Mental State Evaluation Test (MMSE), Clock Drawing Test (CDT) και Isaacs Set Test (IST) προεγχειρητικά, 1ώρα μετεγχειρητικά και κατά το εξιτήριο στο σύνολο του δείγματος υπό μελέτη. Οι διαφορές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (mean $\pm$ SD).			
	<b>Total sample (N=160)</b>		<b>P</b>
<b>MMSE προεγχειρητικά- MMSE 1 ώρα μτχ</b>	27,16 (2,12) 26,6 (3,24)	0,563	0,011*
<b>MMSE προεγχειρητικά- MMSE εξιτήριο</b>	27,14 (2,14) 27,72 (2,06)	-0,579	<0,001*
<b>MMSE 1 ώρα μτχ – MMSE εξιτήριο</b>	26,64 (3,22) 27,72 (2,06)	-1,079	<0,001*
<b>CDT προεγχειρητικά- CDT 1 ώρα μτχ</b>	3,35 (0,87) 2,32 (1,07)	1,025	<0,001*
<b>CDT προεγχειρητικά- CDT εξιτήριο</b>	3,32 (0,88) 2,92 (0,83)	0,401	<0,001*
<b>CDT 1 ώρα μτχ- CDT εξιτήριο</b>	2,33 (1,07) 2,92 (0,83)	-0,592	<0,001*
<b>ISAAC προεγχειρητικά- ISAAC 1ώρα μτχ</b>	32,18 (5,1) 28,88 (6,34)	3,300	<0,001*
<b>ISAAC προεγχειρητικά- ISAAC εξιτήριο</b>	32,26 (5,07) 33,30 (4,63)	-1,039	0,003*
<b>ISAAC 1ώρα μτχ– ISAAC εξιτήριο</b>	29,26 (5,94) 33,3 (4,63)	-4,046	<0,001*

**Πίνακας 6.** Μέση τιμή αποτελεσμάτων σε Mini-Mental State Evaluation Test (MMSE), Clock Drawing Test (CDT) και Isaacs Set Test (IST) προεγχειρητικά, 1ώρα μετεγχειρητικά και κατά το εξιτήριο στις δύο ομάδες υπό μελέτη. Οι διαφορές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (mean ±SD).

	<b>Neostigmine Group (N=82)</b>		<b>Sugammadex Group (N=78)</b>		<b>P</b>	
<b>MMSE προεγχειρητικά- MMSE 1 ώρα μτχ</b>	27.24(2.1) 26.48(3.7)	-0.44(1.6)	27.07(2.2) 26.71(2.7)	-0.36(2.2)	0.62 0.65	0.78
<b>MMSE προεγχειρητικά- MMSE εξιτήριο</b>	27.24(2.1) 27.74(2.0)	0.54(1.8)	27.07(2.2) 26.71(2.7)	0.62(1.7)	0.62 0.9	0.77
<b>MMSE 1 ώρα μτχ – MMSE εξιτήριο</b>	27.24(2.1) 27.74(2.0)	0.94(1.8)	26.71(2.7) 27.70(2.1)	0.85(1.7)	0.65 0.9	0,77
<b>CDT προεγχειρητικά- CDT 1 ώρα μτχ</b>	3.50(0.7) 2.21(1.1)	-1.24(1.2)	3.15(1.0) 2.42(1.1)	-0.75(1.24)	0.01* 0.2	0.01*
<b>CDT προεγχειρητικά- CDT εξιτήριο</b>	3.50(0.7) 2.91(0.74)	0,57(0.9)	3.15(1.0) 2.93(0.9)	-0.21(1.0)	0.01* 0.87	0.03*
<b>CDT 1 ώρα μτχ- CDT εξιτήριο</b>	2.21(1.1) 2.91(0.74)	0.63(1.1)	2.42(1.1) 2.93(0.9)	0.51(1.1)	0.2 0.87	0.48
<b>ISAAC προεγχειρητικά- ISAAC 1ώρα μτχ</b>	32.04(5.1) 29.56(6.5)	-2.16(4.0)	32.32(5.2) 28.16(6.2)	-3.83(5.0)	0.73 0.16	0.02*
<b>ISAAC προεγχειρητικά- ISAAC εξιτήριο</b>	32.04(5.1) 33.56(4.4)	1.39(3.9)	32.32(5.2) 33.02(4.9)	0.58(4.5)	0.73 0.47	0.24
<b>ISAAC 1ώρα μτχ- ISAAC εξιτήριο</b>	29.56(6.5) 33.56(4.4)	3.50(4.3)	28.16(6.2) 33.02(4.9)	4.48(5.6)	0.16 0.47	0.23

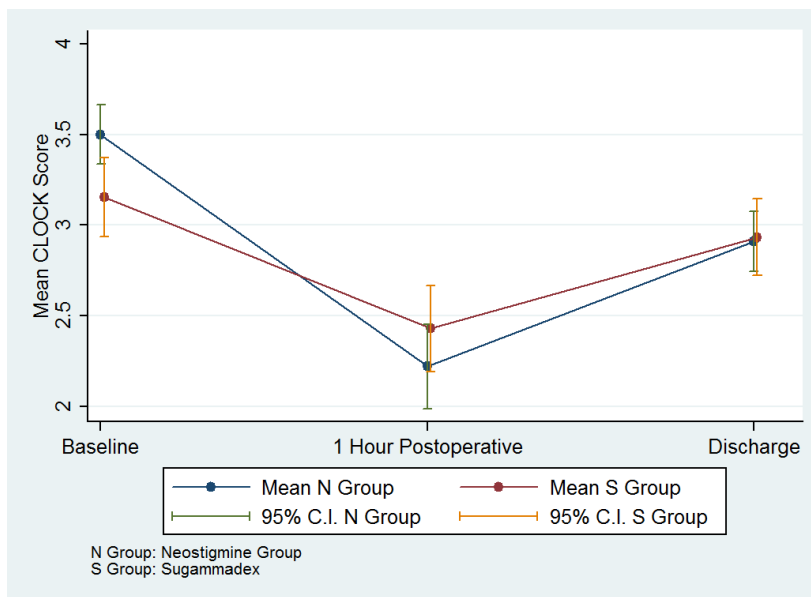
Κατά τη 1 ώρα μετεγχειρητικά, η τιμή του MMSE ήταν μειωμένη και στις δύο ομάδες. Αν και η διαφορά μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική, οι ασθενείς που έλαβαν sugammadex είχαν μικρότερη έκπτωση στην απόδοσή τους 1 ώρα μετεγχειρητικά και μεγαλύτερη βελτίωση κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, παρά το γεγονός ότι ξεκίνησαν με χαμηλότερες τιμές αναφοράς (Πίνακας 6 και Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.**

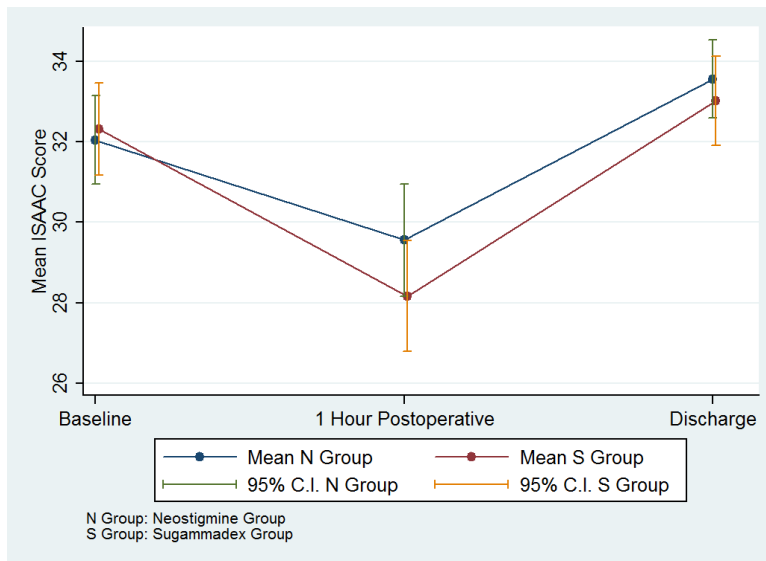
Μεταβολές στο MMSE 1 ώρα μετεγχειρητικά και κατά το εξιτήριο σε σχέση με προεγχειρητικά στην ομάδα της νεοστιγμίνης και του sugammadex

Όσον αφορά το CDT, η μείωση που παρατηρήθηκε ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της νεοστιγμίνης και στις δύο χρονικές στιγμές, τόσο 1 ώρα μετεγχειρητικά όσο και κατά το εξιτήριο ( $P=0.01$  και  $0.03$  αντίστοιχα) (Πίνακας 6 και Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Μεταβολές στο Clock Drawing Test 1 ώρα μετεγχειρητικά και κατά το εξιτήριο σε σχέση με προεγχειρητικά στην ομάδα της νεοστιγμίνης και στην ομάδα του sugammadex

Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν νεοστιγμίνη είχαν καλύτερη απόδοση στη δοκιμασία IST σε σχέση με εκείνους που έλαβαν sugammadex ( $P= 0.02$ ) (Πίνακας 6 και Εικόνα 3). Σε καμία ομάδα δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τον παράγοντα αναστροφής που χορηγήθηκε.



**Εικόνα 3.**

Μεταβολές στο Isaacs Set Test 1 ώρα προεγχειρητικά και κατά το εξιτήριο σε σχέση με προεγχειρητικά στην ομάδα του sugammadex και στην ομάδα της νεοστιγμίνης

Χρησιμοποιώντας τον παράγοντα αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού ως συν-μεταβλητή πραγματοποιήσαμε και πολυπαραγοντική ανάλυση. Ο μέγιστος αριθμός παραγόντων που εισήχθησαν στο μοντέλο δεν ήταν περισσότεροι από οκτώ. Καθώς 160 ασθενείς συμμετείχαν στην ανάλυση, 20 εκβάσεις κατ' ελάχιστο χρησιμοποιήθηκαν για την κάθε παράμετρο που μελετήθηκε. Από όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν (ηλικία, φύλο, διάρκεια και είδος αναισθησίας, κάπνισμα, συνοδά νοσήματα, εκπαίδευση, μετεγχειρητική αναλγησία, επίπεδο πόνου και διάρκεια νοσηλείας), μόνο η ηλικία φάνηκε να συσχετίζεται σταθερά και ανεξάρτητα με έκπτωση της απόδοσης στις δοκιμασίες. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε 1 έτος αύξησης της ηλικίας, παρατηρήθηκε μείωση στην τιμή του MMSE κατά μέσο όρο 0.07 μονάδες, μείωση στην βαθμολογία του CDT κατά μέσο όρο 0.02 μονάδες, και μείωση στην τιμή του IST κατά μέσο όρο 0.13 μονάδες, μετά από προσαρμογή για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Το επίπεδο εκπαίδευσης φάνηκε επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο, με τους ασθενείς που είχαν > 6 χρόνια εκπαίδευσης να έχουν τιμές σε MMSE και IST κατά μέσο όρο 1.08 και 1.89 αντίστοιχα υψηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με <6 χρόνια εκπαίδευσης. Ως προς τους υπόλοιπους παράγοντες, ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος είχαν κατά μέσο όρο 0,6 χαμηλότερη βαθμολογία στο CDT σε σχέση με ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Επίσης, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές στο IST κατά μέσο όρο 1.76 συγκρινόμενοι με ασθενείς χωρίς ΣΔ. Τέλος, για κάθε 1 μονάδα που αυξανόταν η ένταση του πόνου με βάση την κλίμακα VAS, παρατηρήθηκε μείωση κατά μέσο όρο 0.49 στο IST, μετά από προσαρμογή για όλες τις άλλες μεταβλητές.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει άμεσα μετεγχειρητικά τη γνωσιακή λειτουργία ενηλίκων ασθενών, οι οποίοι στα πλαίσια γενικής αναισθησίας για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση έλαβαν είτε sugammadex, είτε το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ατροπίνης ως παράγοντα αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλειστή ροκουρονίου. Η υπόθεσή μας ήταν ότι το sugammadex, ως νεότερος παράγοντας αναστροφής του ροκουρονίου χωρίς αντιχολινεργική δράση, πιθανά θα σχετίζεται με μικρότερη εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας (POCD) σε σχέση με τον παραδοσιακό συνδυασμό νεοστιγμίνης/ατροπίνης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση POCD ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αν και στην ομάδα του sugammadex παρατηρήθηκαν υψηλότερες βαθμολογίες σε κάποιες μεμονωμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, όπως το CDT και το MMSE, στη δοκιμασία IST οι τιμές ήταν υψηλότερες στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ατροπίνης. Επιπλέον, με βάση τον ορισμό μας της POCD (μείωση μεγαλύτερη από 1 σταθερή απόκλιση-SD σε τουλάχιστον δύο από τις τρεις νευροψυχολογικές δοκιμασίες), η επίπτωσή της και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια.

Ως προς τα δευτερεύοντα ερωτήματα της μελέτης, επιβεβαιώθηκαν ο ρόλος της ηλικίας και της εκπαίδευσης στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία των ασθενών, καθώς και η επίδραση των συνοδών νοσημάτων σχετιζόμενων με αγγειακή βλάβη.

Η επιλογή των συγκεκριμένων γνωσιακών, νευροψυχολογικών δοκιμασιών σε αυτή τη μελέτη έγινε με βάση την ικανότητά τους να εκτιμούν διαφορετικούς τομείς, πτυχές, της γνωσιακής λειτουργίας (μνήμη, εκμάθηση, προσοχή, ψυχοκινητικό συντονισμό, εκτελεστική λειτουργία- executive function-) αλλά και την αποδεδειγμένη ευαισθησία και ειδικότητα τους σε κλινικό περιβάλλον περιεγχειρητικά<sup>31,44,154</sup>. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Ο κάθε ασθενής είχε ο ίδιος το ρόλο ελέγχου του εαυτού του, με τη βαθμολογία που έλαβε κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση να θεωρείται τιμή αναφοράς. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά παραδείγματα που ακολουθείται μια τέτοια προσέγγιση. Στις περιπτώσεις αυτές, χρησιμοποιούνται "εξατομικευμένες διαφορές" στις κλίμακες αξιολόγησης<sup>154</sup> και αντίστοιχη ταξινόμηση, έτσι ώστε να υπολογιστεί εάν ο κάθε ασθενής σημείωσε σημαντική έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας. Αν και ο όρος "σημαντική έκπτωση" ενέχει αρκετό υποκειμενισμό, διάφορες μελέτες την έχουν ορίσει ως μια "μείωση μεγαλύτερη ή ίση με 1 σταθερά

απόκλιση - SD σε σύγκριση με τη βαθμολογία σε τουλάχιστον μια ή δύο από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες στον έλεγχο της γνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά<sup>19,44,153,154,174</sup>. Μια εναλλακτική προσέγγιση, είναι η εκτίμηση της βαθμολογίας των διαφόρων δοκιμασιών, ως συνεχείς μεταβλητές και να εκφράζεται ο βαθμός μείωσης μεταξύ προκαθορισμένων χρονικών στιγμών, όπως π.χ προ και μετά το χειρουργείο ή κατά το εξιτήριο. Αυτή η προσέγγιση προσφέρει μια πιο γενική αξιολόγηση, χωρίς προκαθορισμένη τιμή για την ανίχνευση POCD, παρέχει όμως τη δυνατότητα να καταγραφούν και να συγκριθούν μεταβολές σε διαφορετικούς τομείς γνωσιακών λειτουργιών μέσω των επιμέρους δοκιμασιών<sup>44</sup>.

Σε αυτή τη μελέτη χειριστήκαμε και παρουσιάσαμε τα δεδομένα μας και με τις δύο μεθόδους, έτσι ώστε η συνολική ανάλυση να είναι περισσότερο εμπειρισταωμένη. Η συνολική επίπτωση POCD στη μελέτη μας (ορισμένη ως μείωση >1 SD σε τουλάχιστον δύο νευροψυχολογικές δοκιμασίες) ανήλθε σε 25% μία ώρα μετεγχειρητικά και 7,8% κατά το εξιτήριο. Λαμβάνοντας υπόψιν την επίδραση παραγόντων, όπως οι διαφορετικοί ορισμοί, η ποικιλία των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών, διαφορετικά είδη χειρουργικών επεμβάσεων και τη χρονική στιγμή διεξαγωγής των δοκιμασιών, τα συγκεκριμένα ποσοστά εμφάνισης POCD συμφωνούν με την τρέχουσα βιβλιογραφία<sup>9,39,146,147</sup>. Στη μελέτη ISPOCD1 που διεξήχθη σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών μετά από προγραμματισμένη, μη καρδιοχειρουργική επέμβαση η επίπτωση της POCD προσδιορίστηκε σε 26% μια εβδομάδα μετεγχειρητικά και 10% τρεις μήνες μετά. Σε ασθενείς μέσης ηλικίας ωστόσο η εμφάνιση POCD βρέθηκε πολύ μικρότερη (19% στη μία εβδομάδα και 6% στους τρεις μήνες μετεγχειρητικά)<sup>22,40,65</sup>. Σε προηγούμενες μελέτες έχει ήδη αναφερθεί ότι μετά από συγκεκριμένα είδη επεμβάσεων, όπως είναι τα κατάγματα ισχίου, καρδιοχειρουργικές ή επείγουσες επεμβάσεις το ποσοστό εμφάνισης POCD μπορεί να αυξηθεί σημαντικά και να φτάσει ακόμα και το 60% ή 80% μερικές εβδομάδες μετά το χειρουργείο<sup>9,100,144,146</sup>. Στη μελέτη μας είχαμε αποκλείσει αυτά τα είδη επεμβάσεων ώστε να αποφύγουμε την επίδραση παραγόντων όπως τα μικροέμβολα που φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεση της POCD<sup>22,69,146,154,175</sup>.

Σε σχέση με τη σύγκριση των δύο ομάδων για κάθε δοκιμασία ξεχωριστά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν υποστηρίζουν την ανωτερότητα ενός παράγοντα έναντι του άλλου. Ενώ στο CDT παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές στα αποτελέσματα με τη χορήγηση sugammadex, στο MMSE δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Θα πρέπει να σημειωθεί βέβαια πως σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν νεοστιγμίνη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν

sugammadex είχε ως αφετηρία χαμηλότερη τιμή αναφοράς προεγχειρητικά, παρουσίασε μικρότερη μείωση στις τιμές της μία ώρα μετεγχειρητικά και μεγαλύτερη βελτίωση κατά το εξιτήριο. Αντίθετα, στην αξιολόγηση με το IST οι ασθενείς που έλαβαν νεοστιγμίνη είχαν καλύτερη απόδοση. Το γεγονός αυτό δεν μπορεί να ερμηνευθεί με βάση όσα γνωρίζουμε μέχρι στιγμής για το μηχανισμό δράσης των χορηγούμενων φαρμάκων και τη σχέση τους με την παθογένεση της POCD. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί πως το IST αξιολογεί τη λεκτική ευφράδεια στην οποία σημαντικό ρόλο παίζει και ο παράγοντας χρόνος σε αντίθεση με τις άλλες δύο δοκιμασίες (CDT, MMSE) που είναι ανεξάρτητες από το χρόνο. Επιπλέον, καθώς το sugammadex είναι ένας σχετικά καινούργιος παράγοντας στην κλινική πράξη, είναι πιθανό να μη γνωρίζουμε ακόμα πλήρως όλες τις επιδράσεις του στις γνωσιακές λειτουργίες, κάτι που απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Ο βαθμός βελτίωσης της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά (Post operative Cognitive Improvement- POCI) σε ορισμένους ασθενείς δεν αποτελεί έκπληξη, καθώς το φαινόμενο αυτό έχει ήδη περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>68</sup>. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως ο εγκέφαλος διαθέτει νευροπλαστική ικανότητα ακόμα και σε προχωρημένη ηλικία<sup>68</sup> και, αν και υπό αμφισβήτηση, υπάρχει η δυνατότητα ακόμα και για βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά. Οι πολέμιοι αυτής της υπόθεσης υποστηρίζουν από την πλευρά τους πως η παρατηρούμενη βελτίωση οφείλεται απλώς σε στατιστικά σφάλματα ή αποτελεί το αποτέλεσμα εκπαίδευσης (learning effect) στη διενέργεια των κλιμάκων αξιολόγησης και εκεί θα πρέπει να αποδίδεται<sup>44,68</sup>.

Η σημασία του ρόλου που διαδραματίζει η χολινεργική διαβίβαση στο ΚΝΣ στις γνωσιακές λειτουργίες, ιδιαίτερα στη μνήμη, τον προσανατολισμό και την προσοχή, είναι σαφώς δεδομένη<sup>9,145,163</sup>. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη ακετυλοχολίνης σχετίζεται με γνωσιακή διαταραχή και ανάπτυξη άνοιας<sup>151</sup>, ενώ η διαταραγμένη χολινεργική διαβίβαση εξαιτίας της χορήγησης αντιχολινεργικών παραγόντων περιεγχειρητικά θα μπορούσε να επιδρά στην παθογένεση της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας<sup>145,162,163</sup>. Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά είναι ο τύπος<sup>19,88,142,150,153-155</sup> το βάθος<sup>19,150,155,156</sup> και η διάρκεια<sup>142,150</sup> της αναισθησίας, οι αναισθητικοί παράγοντες<sup>144,148,155,157-159</sup> που χρησιμοποιήθηκαν, το είδος και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης<sup>19,39,65,142,146,154</sup>, η ηλικία των ασθενών<sup>22,39,40,69,100,142,145,146,150,154,160</sup>, το επίπεδο εκπαίδευσης,<sup>40,100,142,143,146,154,160,161</sup> η κοινωνικοοικονομική κατάσταση,<sup>9,100</sup> καθώς και άλλοι, όπως η επανεπέμβαση, η μετεγχειρητική λοίμωξη, η φλεγμονή, το ιστορικό ΑΕΕ ή καρδιαγγειακής νόσου, η

κατανάλωση αλκοόλ, το χαμηλό επίπεδο γνωσιακής λειτουργίας, η παχυσαρκία και η κατάταξη κατά ASA<sup>9,39,40,46,65,68,69,144,153,157,160</sup>.

Η ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) κατέδειξε την ηλικία και την εκπαίδευση ως σημαντικούς παράγοντες για τη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών μετεγχειρητικά. Αν και έχει υποστηριχθεί ότι σε τόσο σύντομο διάστημα μετά από τη χειρουργική επέμβαση (1 ώρα) η εμφάνιση POCD σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, είναι παρόμοια<sup>40</sup>, το αποτέλεσμα αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, καθώς στη βιβλιογραφία ηλικία και εκπαίδευση είναι οι δύο παράγοντες που πιο συχνά σχετίζονται με POCD<sup>19,22,40,100,142,143,145,150</sup>. Ο «γερασμένος» εγκέφαλος διαφέρει από τον νεότερο σε μέγεθος, τύπο και κατανομή νευροδιαβιβαστών, αλλά και ως προς την νευροπλαστική ικανότητα που διαθέτει, ενώ θεωρείται πιο ευαίσθητος ακόμα και σε ήπια πλήγματα, όπως η γενική αναισθησία ή η χειρουργική επέμβαση. Το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να προσφέρει ένα είδος προστασίας στον εγκέφαλο στον τομέα αυτό. Στην επικρατούσα θεωρία της «γνωσιακής εφεδρείας» (cognitive reserve) οι διαφορές στην ικανότητα του εγκεφάλου να χειριστεί και να αντιμετωπίσει ένα βλαπτικό ερέθισμα, πλήγμα ή στρες, έχουν επίσης σχετιστεί με την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης<sup>9,19,100</sup>. Όλο και πληθαίνουν τα στοιχεία στη βιβλιογραφία που συνηγορούν ότι ηλικιωμένοι ασθενείς με χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, που παρουσιάζουν ήδη μια έκπτωση στη γνωσιακή τους λειτουργία πριν τη χειρουργική επέμβαση, είναι πιο επιρρεπείς να εμφανίσουν περαιτέρω έκπτωση της γνωσιακής τους λειτουργίας άμεσα μετεγχειρητικά<sup>19,39,68,100,175</sup>.

Ως προς τα συνοδά νοσήματα, η αγγειακή νόσος και οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτή, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η αθηρωματική νόσος, φαίνεται να παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και στο γενικό πληθυσμό και περιεγχειρητικά<sup>9,68,69,157</sup>. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη, καθώς αναδείχτηκε σαφής συσχέτιση ανάμεσα στο ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ΣΔ, με την απόδοση των ασθενών στις δοκιμασίες CDT και IST αντίστοιχα.

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι δύο ομάδες που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά και περιεγχειρητικά τους δεδομένα. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στις τιμές αναφοράς στη δοκιμασία CDT και στο είδος της χειρουργικής επέμβασης είναι αποτέλεσμα της τυχαιοποίησης και δεν θα μπορούσαν να αποφευχθούν χωρίς παρέμβαση στη διαδικασία της τυχαιοποίησης. Το ποιοτικό αποτέλεσμα αυτών των διαφορών, με υψηλότερο ποσοστό μειζόνων επεμβάσεων στην ομάδα του



sugammadex και χαμηλότερες τιμές αναφοράς στη δοκιμασία CDT, μπορεί να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Τέλος, θα πρέπει να πούμε πως η συγκεκριμένη μελέτη υπόκειται και σε ορισμένους περιορισμούς. Κατ'αρχάς οι προαναφερθείσες διαφορές στις τιμές αναφοράς της δοκιμασίας CDT και στο είδος της επέμβασης. Επιπλέον στη μελέτη πραγματοποιήθηκε ένας μεγάλος αριθμός ταυτόχρονων συγκρίσεων και ως εκ τούτου δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αυξημένη πιθανότητα για σφάλμα τύπου I. Επίσης δεν μπορούμε να αποκλείσουμε με ασφάλεια μεταβολές  $<1$  SD στις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας. Τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από μελέτη με ακόμα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, με έλεγχο της γνωσιακής λειτουργίας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετεγχειρητικά και ιδανικά στοχευμένη σε συγκεκριμένο τύπο επεμβάσεων και ηλικιακή ομάδα ασθενών.

Ως συμπέρασμα η επίπτωση της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας μετά από γενική αναισθησία για προγραμματισμένη επέμβαση σε ασθενείς ηλικίας  $>40$  ετών ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση sugammadex ή του συνδυασμού νεοστιγμίνης/ατροπίνης για την αναστροφή του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

## **MINI – MENTAL STATE EXAMINATION TEST (M.M.S.E.)**

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης βρίσκονται μόνο ο γιατρός και ο ασθενής στο δωμάτιο.

Δίνουμε τις εξής οδηγίες στον ασθενή:

*«Δεν υπάρχει σωστό και λάθος.*

*Κάποια από αυτά είναι εύκολα και κάποια από αυτά έχουν σκοπό να σας δυσκολέψουν.*

*Στην πραγματικότητα είναι ερωτήσεις για να μπορέσουμε να εκτιμήσουμε τη μνήμη σας. Γι' αυτό κι εσείς κάντε τα όπως μπορείτετε.*

*Στη διάρκεια της εξέτασης μπορείτε να μου ζητήσετε να διακόψουμε για τουαλέτα ή νερό»*

Ο εξεταστής πρέπει να είναι απρόσωπος ώστε να μην φαίνεται αν ο εξεταζόμενος απαντά σωστά ή λάθος.

Βαθμολόγηση

### **1. Προσανατολισμός**

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 0 ή 1

### **2. Εγχάραξη (μετράει άμεση ανάκληση)**

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 0 ή 1

### **3. Προσοχή και ικανότητα υπολογισμών**

Στην αφαίρεση, κάθε πράξη αφαίρεσης βαθμολογείται με 0 ή 1. Εάν ο εξεταζόμενος χάσει ένα νούμερο βαθμολογείται με 0. Εάν ωστόσο συνεχίσει την αφαίρεση σωστά, η επόμενη πράξη βαθμολογείται με 1.

Στην απόδοση λέξης, κάθε γράμμα βαθμολογείται με ένα νούμερο. Μετράμε πόσα σωστά νούμερα (και στη σωστή θέση) έχει πει.

Ως τελική βαθμολογία κρατάμε το μεγαλύτερο σκορ. Η τελική βαθμολόγηση μπορεί να κυμαίνεται από 0 έως 5.

### **4. Ανάκληση**

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 0 ή 1

### **5. Γλώσσα**

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 0 ή 1



## Mini-Mental State Examination (M.M.S.E.)

Παρακαλείσθε να τσεκάρετε στο κατάλληλο για κάθε περίπτωση σημείο

### 1. ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ

		Σωστό	Λάθος			Σωστό	Λάθος
Ποιά είναι η ημερ/νία	Ημέρα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Πού βρισκόμαστε...	<b>Νοσοκομείο</b> Όνομα ή διεύθυνση	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ημερ/νία ημέρας	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Όροφος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Μήνας	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Πόλη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Έτος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Νομός	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Εποχή	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Χώρα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2. ΕΓΧΑΡΑΞΗ

Θα ονομάσω τρία αντικείμενα. Όταν τελειώσω, θα σας ζητήσω να τα επαναλάβετε. Να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ξαναρωτήσω σε λίγο. Τσεκάρετε τα αντικείμενα, που είναι σωστά με την ΠΡΩΤΗ προσπάθεια, εάν γίνει κάποιο λάθος στην πρώτη προσπάθεια, επαναλάβετε όλα τα ονόματα έως ότου ο ασθενής τα μάθει και τα τρία.

Αριθμός επαναλήψεων

### 3. ΠΡΟΣΟΧΗ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΩΝ

Αφαίρεση	Καταγραφή απάντησης	Σωστό	Λάθος
Τώρα θα ήθελα να αφαιρέσετε 7 από το 100.	93	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Από αυτόν τον αριθμό αφαιρέστε άλλα 7. Συνεχίστε τις αφαιρέσεις κατά 7, μέχρι να σας πω να σταματήσετε	86	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καταχωρήστε ως σωστή μία απάντηση κάθε φορά που η διαφορά είναι 7, ακόμη και αν η προηγούμενη απάντηση είναι λάθος	79	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	72	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	65	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Απόδοση λέξης

Συλλαβίστε τη λέξη "πέτρα" ανάποδα

" Α Ρ Τ Ε Π "

Καταχωρείστε ως σωστό μόνον εάν τα γράμματα είναι με τη σωστή σειρά

**Και οι δύο δοκιμές πρέπει να ολοκληρωθούν. Η τελική βαθμολόγηση (σωστές απαντήσεις) για αυτήν την ενότητα είναι η ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ εκ των δύο. (Αφαίρεση ή Απόδοση λέξης)**

### 4. ΑΝΑΚΛΗΣΗ

	Σωστό	Λάθος
"Ποια είναι τα τρία αντικείμενα που σας ζήτησα να θυμάστε;"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

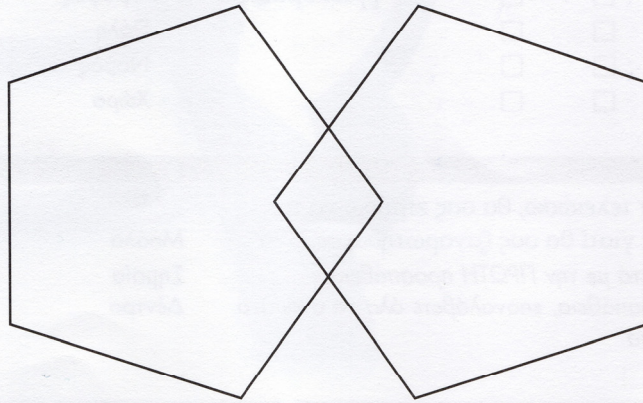
### 5. ΓΛΩΣΣΑ

<b>Ονομασία</b>	Δείξτε δύο αντικείμενα (ρολόι, μολύβι) και ρωτήστε "Πώς ονομάζεται αυτό το αντικείμενο;"	Ρολόι Μολύβι	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Επανάληψη</b>	Πρόκειται να πω κάτι και θα ήθελα να το επαναλάβετε μετά από εμένα: "Όχι αν, και ή αλλά" (Επιτρέπεται μία επανάληψη)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Εντολές</b>	Δώστε καθαρές οδηγίες με την πρώτη. "Θα σας δώσω ένα κομμάτι χαρτιού. Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, διπλώστε το στη μέση και ακουμπήστε το στο πάτωμα". Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή. Βαθμολογήστε ως σωστό, εάν οι εργασίες έγιναν με τη σωστή σειρά.	Δεξί χέρι Δίπλωμα Στο πάτωμα	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Ανάγνωση</b>	Δείξτε την κάρτα που γράφει "Κλείστε τα μάτια σας" και ζητήστε από τον ασθενή να ακολουθήσει την οδηγία.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Γραφή</b>	Υποδείξτε στον ασθενή το τέλος της σελίδας σχεδίου (επόμενη σελίδα) και ζητήστε του να γράψει μία-οποιαδήποτε- ολοκληρωμένη πρόταση. Κατόπιν ζητήστε από τον ασθενή, να σας πει τι έγραψε. Η ορθογραφία και η γραμματική δεν είναι σημαντικά. Η πρόταση θα πρέπει να έχει ένα υποκείμενο (ή αυτό να υπονοείται) και ένα ρήμα.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Αντιγραφή</b>	Υποδείξτε στον ασθενή την επόμενη σελίδα και πείτε: "Αντιγράψτε αυτό το σχέδιο". Κάθε πεντάγωνο, θα πρέπει να έχει 5 πλευρές και 5 καθαρές γωνίες και η τομή τους να σχηματίζει ένα ρόμβο.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





## Mini-Mental State Examination (M.M.S.E.) (συνέχεια)



Συνολική βαθμολόγηση

Παρακαλείσθε να προσθέσετε όλες τις σωστές για την MMSE απαντήσεις και να καταγράψετε τη συνολική βαθμολογία (αριθμός σωστών απαντήσεων)

--	--

## CLOCK DRAWING TEST

1. Δίνουμε στον ασθενή ένα λευκό χαρτί.
2. Του ζητάμε να φτιάξει την όψη ενός ρολογιού, αρκετά μεγάλου ώστε να χωράει τα νούμερα.
3. Λέμε: τοποθέτησε τις ώρες στις σωστές τους θέσεις.
4. Λέμε: τοποθέτησε τους δείκτες του ρολογιού ώστε να δείχνουν 11.10

Τη δεύτερη φορά χορήγησης ζητάμε να σχηματίσει την ώρα «3.40»

### Βαθμολόγηση

- ιχνογράφιση κλειστού κύκλου: 1 βαθμός
- τοποθέτηση όλων των αριθμών από το 1 έως το 12: 1 βαθμός
- τοποθέτηση των αριθμών στις σωστές θέσεις: 1 βαθμός
- τοποθέτηση των δεικτών στις σωστές θέσεις: 1 βαθμός

## ISAAC SET TEST

Ζητάμε από τον ασθενή να ονομάσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί ( έως 10 λέξεις) που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη θεματική κατηγορία σε 15 δευτερόλεπτα. Οι κατηγορίες είναι: πόλεις, φρούτα, ζώα και χρώματα. Ο ασθενής βαθμολογείται με ένα βαθμό για κάθε σωστή λέξη μέσα στο χρόνο των 15 δευτερολέπτων για κάθε κατηγορία. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0- 40 βαθμούς και αξιολογείται ως εξής:

- >25 : φυσιολογικό
- 15-24 : ήπια διαταραχή
- 0-14 : σοβαρή διαταραχή

**Πόλεις:**

**Φρούτα:**

**Ζώα:**

**Χρώματα:**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ** της μελέτης είναι η αναζήτηση πιθανής επίδρασης του παράγοντα αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού στην εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας (POCD) σε ασθενείς που λαμβάνουν γενική αναισθησία.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πρόκειται για διπλή-τυφλή προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη επί ασθενών ηλικίας >40 ετών, ASA I-III, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επέμβαση υπό γενική αναισθησία. Η γνωσιακή λειτουργία των ασθενών εκτιμήθηκε προεγχειρητικά, μία ώρα μετά την αφύπνισή τους και κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο με τη χρήση τριών νευροψυχολογικών τεστ: Mini Mental State Examination (MMSE), Clock drawing test (CDT), και Isaacs Set Test (IST). Το πρωτόκολλο της εισαγωγής και διατήρησης ήταν το ίδιο για όλους τους ασθενείς με propofol, rocuronium, fentanyl/remifentanyl & sevoflurane με εξαίρεση την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού, που πραγματοποιούνταν τυχαιοποιημένα είτε με sugammadex είτε με το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ ατροπίνης. Η επίδραση του παράγοντα αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού στην εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας (οριζόμενη ως μείωση  $\geq 1$  SD σε  $\geq 2$  γνωσιακές δοκιμασίες) ήταν ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης, ενώ ταυτόχρονα ερευνήθηκαν μεταβολές σε κάθε γνωσιακή δοκιμασία ξεχωριστά καθώς και η πιθανή συσχέτιση διάφορων περιεγχειρητικών παραγόντων με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Μελετήθηκαν συνολικά 160 ασθενείς, εκ των οποίων 82 έλαβαν το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ ατροπίνης και 78 sugammadex. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας μεταξύ των δύο ομάδων. Ως προς το MMSE δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά αλλά οι ασθενείς που έλαβαν sugammadex παρουσίασαν μικρότερη έκπτωση 1 ώρα μετεγχειρητικά και μεγαλύτερη βελτίωση κατά την έξοδό τους. Σημαντική μείωση εμφάνισε η ομάδα της νεοστιγμίνης στο CDT τόσο 1 ώρα μετεγχειρητικά όσο και κατά το εξιτήριο. Τέλος, ως προς το IST μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στην ομάδα του sugammadex. Η ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης και η αγγειακή νόσος φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας με τη χορήγηση sugammadex ή το συνδυασμό νεοστιγμίνης/ατροπίνης. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ως προς την πιθανή επίδραση των παραγόντων αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού στην γνωσιακή λειτουργία μετεγχειρητικά.

## **ABSTRACT**

Anaesth Intensive Care. 2017 Sep;45(5):581-588.

### **Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery.**

Batistaki C, Riga M, Zafeiropoulou F, Lyrakos G, Kostopanagiotou G, Matsota P.

This study aimed to assess the effects of sugammadex and neostigmine/atropine on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in adult patients after elective surgery. A randomised, double-blind controlled trial was carried out on 160 American Society of Anesthesiologists physical status I to III patients who were >40 years. The Mini-Mental State Evaluation, Clock-drawing test and the Isaacs Set test were used to assess cognitive function at three timepoints: 1) preoperatively, 2) one hour postoperatively, and 3) at discharge. The anaesthetic protocol was the same for all patients, except for the neuromuscular block reversal, which was administered by random allocation using either sugammadex or neostigmine/atropine after the reappearance of T2 in the train-of-four sequence. POCD was defined as a decline  $\geq 1$  standard deviation in  $\geq 2$  cognitive tests. The incidence of POCD was similar in both groups at one hour postoperatively and at discharge (28% and 10%, in the neostigmine group, 23% and 5.4% in the sugammadex group,  $P=0.55$  and  $0.27$  respectively). In relation to individual tests, a significant decline of clock-drawing test in the neostigmine group was observed at one hour postoperatively and at discharge. For the Isaacs Set test, a greater decline was found in the sugammadex group. These findings suggest that there are no clinically important differences in the incidence of POCD after neostigmine or sugammadex administration.

#### **KEYWORDS:**

Sugammadex; atropine derivatives; cognitive dysfunction; neostigmine



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bedford PD, *Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people*. Lancet 1955; 269(6884):259-63
2. Terrando Niccolo. *Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: to resolve or not?*, ESA Newsletter, Issue 61
3. Terrando N., et al. *Perioperative cognitive decline in the aging population*. Mayo Clin Proc, 2011. 86(9):885-93
4. Woersching J. *Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac and nonneurologic surgery: An integrative review*. AANA Journal February 2017;Vol.85, No1
5. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, Bock M, Chew SM, Coburn M, De Robertis E, Drinhaus H, Feldheiser A, Geldner G, Lahner D, Macas A, Neuhaus C, Rauch S, Santos-Ampuero MA, Solca M, Tanha N, Traskaite V, Wagner G, Wappler F. *Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology*. EJA 2018, 35(6); 407-465
6. Huiqun Fu, Long Fan, Tianlong Wang. *Perioperative neurocognition in elderly patients*, Curr Opin Anesthesiol 2018, 31:24-29
7. Βασιλόπουλος Δημήτρης. *Νευρολογία. Επιτομή θεωρίας και πράξης*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2003
8. Λογοθέτης Ιωάννης, Μυλωνάς Ιωάννης. *Νευρολογία*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004, 4<sup>η</sup> έκδοση.
9. C. Strøm, L. S. Rasmussen, F. E. Sieber. *Should general anaesthesia be avoided in the elderly?* Anaesthesia. 2014; 69 Suppl 1:35-44
10. Normal aging, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
11. Peters R. *Ageing and the brain*, Postgrad Med J. 2006 Feb; 82(964):84-88
12. Cabeza R. *Cognitive neuroscience of ageing: contributions of functional neuroimaging*. Scand J Psychol 2001;42:277-286
13. Jellinger K. *Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update*. J Neural Trans 2002;109:813-836 [PubMed]
14. Breteler M. *Vascular involvement in cognitive decline and dementia*. Ann New York Acad Sci 2000;903:457-465 [PubMed]
15. Stern Y. *Cognitive reserve*. Neuropsychologia 2009;47:2015-28

16. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Fodale V. *Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium*. Med Hypotheses 2005;65:972-82
17. Fodale v. Quattrone D. Trecroci C. Caminiti V. Santamaria LB. *Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system*. Br J Anaesth 2006; 97: 445-52
18. Krenk I. Rasmussen LS. *Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly – what are the differences?* Minerva Anesthesiol 2011;77(7):742-9
19. Grape S, Ravussin P, Rossi A, Kern C, Steiner LA. *Postoperative cognitive dysfunction*. Trends in Anaesthesia and Critical Care 2012; 2: 98-103
20. Khalil S, Roussel J, Schubert A, Emory L. *Postoperative Cognitive Dysfunction: An updated review*. J Neurol Neurophysiol 2015; 6:2
21. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. *Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg 1995;59(5):1289-95
22. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J et al. *Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. Lancet 1998;351:857-61
23. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. *The assessment of postoperative cognitive function*. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(3):275-89
24. Hanning CD. *Postoperative cognitive dysfunction*. Br J Anaesth 2005;95(1):82-7
25. Miller' s Anesthesia, 7<sup>th</sup> edition
26. [https://en.m.wikipedia.org/wiki/Trail\\_Making\\_Test](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Trail_Making_Test)
27. Bohnen N, Twijnstra A, Jolles J. *Performance in the Stroop Color Word Test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury*. Acta Neurol Scand 1992; 85:116-21.
28. Wim van der Elst, Martin PJ van Boxtel, Gerard JP van Breukelen, Jelle Jolles. *The Letter Digit Substitution Test: Normative Data from 1858 healthy participants aged 24-81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): Influence of Age, Education and Sex*. J Clin Expl Neuropsychol. 2006;28(6):998-1009
29. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. *Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies*. Am J Epidemiol 2007; 165: 344-50

30. Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Letenneur L, Dartigues JF. *A cognitive screening battery for dementia in the elderly.* J Clin Epidemiol 2000; 53: 980-7
31. Long LS, Shapiro WA, Leung JM. *A brief review of practical preoperative cognitive screening tools.* Can J Anaesth 2012; **59**: 798-804
32. Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, Philpot M, Lindesay J, Critchfield M, Livingston G. *Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia.* Int Psychogeriatr 2014; 26: 1247-62
33. Salthouse TA. *The processing speed theory of adult age differences in cognition.* Psychol Rev 1996;103:403-28
34. Aprahamian I, Martinelli JE, Anita Neri AL, Yassuda MS. *The Clock Drawing Test. A review of its accuracy in screening for dementia.* Dementia & Neuropsychologia 2009; **3**:74-80
35. Nishiwaki Y, Breeze E, Smeeth L, Bulpitt CJ, Peters R, Fletcher AE. *Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly.* Am J Epidemiol 2004; **15**: 797-807
36. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE et al: *Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery.* Stroke 1987;18:700-707
37. Treasure T, Smith PL, Newman S et al: *Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery.* Eur J Cardiothorac Surg 1989;3:216-221
38. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D' Amico TA et al: *Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study.* Ann Thorac Surg 1999;68:1786-1791
39. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. *Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic.* Anesth Analg 2011; 112: 1179-85
40. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. *Predictors of cognitive dysfunction after major non cardiac surgery.* Anesthesiology 2008; **108**: 18-30
41. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J et al. *The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery.* Anaesthesia 2011; 66(6):455-64
42. Newman MF, Kirchner JL, Phillips –Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH et al. *Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery.* N Engl J Med 2001;344(6):395-402
43. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA et al. *Cognitive dysfunction 1-2 years after non cardiac surgery in the*

- elderly. ISPOCD group. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44(10):1246-51
44. Ghoneim MM, Block RI. *Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review*, Eur J Anaesthesiol 2012; 29:409-422
45. Tang JX, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. *Anesthetic modulation of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Curr Opin Anesthesiol 2011;24:389-394
46. Xiong J, Xue FS, Liu JH et al. *Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate postoperative cognitive dysfunction in elderly patients*. Med Hypotheses 2009; 73: 938-41
47. Bermejo P, Martin Aragon S, Benedi J, Susin C, Felici E, Gil P, et al. *Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Immunol Lett 2008;117:198-202
48. Tobinick EL, Gross H. *Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration*. J Neuroinflammat 2008;5:2
49. Xie GL, Zhang W, Chang YZ, Chu QL. *Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly*. Med Hypotheses 2009;73:402-3
50. Guyon A, Massa F, Rovere C, Nahon JL. *How cytokines can influence the brain: a role for chemokines?* J Neuroimmunol 2008;198:46-55
51. Johnston GR, Webster NR. *Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve*. Br J Anaesth 2009;102:453-62
52. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, Sherry B, Balakhaneh D, Huston J, et al. *Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation*. J Exp Med 2005;201:1113-23
53. Tracey KJ. *Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway*. J Clin Invest 2007;117:289-96
54. Wan Y, Xu J, Ma D et al. *Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in hippocampus*. Anesthesiology 2007;106:436-443
55. Wan Y, Xu J, Meng F et al. *Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, beta amyloid accumulation and tau phosphorylation in old mice*. Crit Care Med 2010; 38:2190-2198
56. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. *Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery*. Anesthesiology 2011;115(4):727-732

57. Fudickar A, Peters S, Stapelfeldt C, Serocki G, Leiendecker J, Meybohm P, et al. *Postoperative cognitive deficit after cardiopulmonary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study.* BMC Anesthesiol 2011;11:7
58. Dittrich R, Ringelstein EB. *Occurrence and clinical impact of microembolic signals during or after cardiosurgical procedures.* Stroke 2008;39(2):503-11
59. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, et al. *The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery.* Anesth Analg. 2009;109(4):1013-22
60. Hudson AE, Hemmings HCJr. *Are anaesthetics toxic to the brain?* Br J Anaesth 2011;107:30-37
61. Xie Z, Dong Y, Maeda U et al. *The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels.* Anesthesiology 2006;104:988-994
62. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER et al. *The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels.* Arch Neurol 2009;66(5):620-31
63. Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez F-J, et al. *Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment.* Anesthesiology 2012;116:779-787
64. Palotas A, Reis HJ, Bogatas G, et al. *Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid.* J Alzheimers Dis 2010;21:1153-1164
65. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. ISPOCD2 Investigators. *Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients.* Anesthesiology 2002; 96: 1351-7
66. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S et al. *Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders.* Neurology 2003;61(1):76-80
67. Ott A, Breteler MM, Van Harskamp F, et al. *Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam study.* Br Med J 1995;310:970-973
68. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. *Perioperative cognitive trajectory in adults.* Br J Anaesth 2014; 112: 440-51
69. Silbert B, Evered L, Scott DA. *Cognitive decline in the elderly: Is anaesthesia implicated?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2011; 25: 379-93

70. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. *Cognitive trajectories after postoperative delirium*. N Eng J Med 2012;367:30-9
71. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, et al. *Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction*. Anaesthesia 2008;63:941-7
72. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Forsti H. *High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three year prospective study*. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:26-31
73. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. *The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study*. Crit Care Med 2012;40:2022-32
74. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. *Post-operative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse*. Anesthesiology 2007;106(3):423-30
75. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, et al. *Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype and biomarkers of brain injury*. Anesthesiology 2010;112(4):852-9
76. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. *Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery*. Anesthesiology 2004;101:855-861
77. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, et al. *Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1997;64:715-720
78. Steed L, Kong R, Stygall J, et al. *The role of apolipoprotein E in cognitive decline after cardiac operation*. Ann Thorac Surg 2001;71:823-826
79. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, et al. *APOE-epsilon 4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy*. Neurology 2005;65:1759-1763
80. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. *Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly*. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47(10):1204-10
81. Selnes OA, Gottesman RF. *Neuropsychological outcomes after coronary artery bypass grafting*. J Int Neuropsychol Soc 2010;16:221-226
82. Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, et al. *Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass*. Lancet 1986;1(8485):823-5

83. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. *The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning*. Stroke 1994;25(7):1393-9
84. Taggart DP, Westaby S. *Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting*. Curr Opin Cardiol 2001;16(5):271-6
85. Jensen BO, Rasmussen LS, Steinbruchel DA. *Cognitive outcomes in elderly high risk patients 1 year after off pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial*. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34(5):1016-21
86. Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, et al. *Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery*. JAMA 2007;297(7):701-8
87. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. *No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularization: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33(6):961-70
88. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. *ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients*. Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47: 260-6
89. Williams-Russo P, Sharrock N, Mattis S, Szatrowski T, Charlson M. *Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults: a randomized trial*. JAMA 1995; 274(1):44-50
90. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. *The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis*. J Alzheimers Dis 2010;22(Suppl 3):67-79
91. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. *Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery?* Anesth Analg 2006; 103:3
92. Jianxiong An, Fang Q, Huang CS, Qian X, Fan T, et al. *Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm*. J Neurosurg Anesthesiol 2011;23:12-17
93. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial group. *BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline*. J Neurosurg Anesthesiol 2013;25(1):33-42

94. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. *Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction.* Br J Anaesth 2013; 110 Suppl 1: i98-105
95. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. *The effect of bispectral index monitoring on long term survival in the B-aware trial.* Anesth Analg 2010; 110:816-822
96. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, et al. *Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index and low minimum alveolar concentration of volatile anaesthesia.* Anesthesiology 2012;116:1195-1203
97. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. *Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits.* J Neurosci 2003; 23:876-882
98. Hocker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, Meybohm P, Hanss R, Scholz J, et al. *Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anaesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study.* Anesthesiology 2009;110(5)1068-76
99. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, et al. *Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double- blinded randomized controlled trial.* Br J Anaesth 2007;98(6):756-62
100. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, et al. *Cognitive function after sevoflurane vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery:a randomized controlled trial.* Br J Anaesth 2011;106(6):840-50
101. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, et al. *Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery.* Stroke 2001;32(12):2874-81
102. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. *Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction.* Anesthesiology 2009;110(3):548-55
103. Ubelhack R, Vohs K, Zytowski M, Schewe HJ, Koch C, Konertz W. *Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery.* Pharmacopsychiatry 2003;36(3):89-93



104. Szalma I, Kiss A, Kardos L, Horvath G, Nyitrai E, Tordai Z, et al. *Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo*. Ann Thorac Surg 2006;82(4):1430-5
105. Mathew JP, Sherman SK, White WD, Fitch JC, Chen JC, Bell L, et al. *Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery*. Stroke 2004;35(10):2335-9
106. Arrowsmith JE, Harisson MJ, Newman SP, Stygall J, Timberlake N, Pugsley WB. *Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass:a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients*. Stroke 1998;29(11):2357-62
107. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. *Ketamine attenuates postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery*. Acta Anaesthesiol Scand 2009;53(7):864-72
108. Fan L, Wang TL, Xu YC, Ma YH, YE WG. *Minocycline may be useful to prevent/ treat postoperative cognitive decline in elderly patients*. Med Hypotheses 2011;76(5):733-6
109. Krause DL, Mueller N. *Neuroinflammation, microglia and implications for anti inflammatory treatment in Alzheimer' s disease*. Int J Alzheimers Dis 2010;14:pii732806
110. Mattioli F, Stampatori C, Belloni F, Capra R, Rocca M, Filippi M. *Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis*. Neurol Sci 2010;31(Suppl 2):S271-4
111. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J. Clinical Anesthesiology. Lange, 4th edition 2006
112. Court JA, Martin Ruiz C, Graham A, Perry E. *Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology*. J Chem Neuroanat 2000;20:281-98
113. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. *Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness?* Trends Neurosci 1999; 22:273-80
114. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. *The cholinergic hypotheses of geriatric memory dysfunction*. Science 1982;217:408-14
115. Levin ED, Damaj MJ, Glassco W, May EL, Martin BR. *Bridged nicotine, isonicotine and norisonicotine effects on working memory performance of rats in the radial arm maze*. Drug Dev Res 1999;46:107-11
116. Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE. *Nicotine and smoking: a review of effects on human performance*. Exp Clin Psychopharmacol 1994;2:355-95

117. Bourin M, Ripoll N, Dailly E. *Nicotinic receptors and Alzheimer's disease*. *Curr Med Res Opin* 2003;19:169-77
118. Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. *Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies*. *Prog Neurobiol* 2002;68:209-45
119. Yamashita M, Mori T, Nagata K, Yeh JZ, Narahashi T. *Isoflurane modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in human embryonic kidney cells*. *Anesthesiology* 2005;102:76-84
120. Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. *The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia*. *Brain Res Bull* 2002;57:133-50
121. Fodale V, Santamaria LB. *Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and postoperative cognitive dysfunction*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47: 1180-1
122. Tassonyi E, Fathi M, Hughes J, et al. *Cerebrospinal fluid concentrations of atracurium, laudanosine and vecuronium following clinical subarachnoid hemorrhage*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1236-41
123. Jahr SJ, Miller EJ, Hiruma J, Emaus K, You M, Meistelman C. *Sugammadex: a scientific review including safety and efficacy, update on regulatory issues, and clinical use in Europe*. *American J therapeutics* 22, 288-297 (2015)
124. Keating GM. *Sugammadex: a review of neuromuscular blockade reversal*. *Drugs* 2016 Jul;76(10):1041-52
125. Miller RD. *Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology?* *Anesth Analg* 2007;104(3):477-8
126. Bartkowski RR. *Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine and edrophonium*. *Anesth Analg*. 1987;66(7):594-8
127. Barash GP, Cullen FB, Stoelting KR, Cahalan KM, Stock MC, Ortega R. *Clinical Anesthesia*, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams &Wilkins, 7<sup>th</sup> edition 2013
128. Herbstreit F, Zigrann D, Ochterbeck C, et al. *Neostigmine/ glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure*. *Anesthesiology* 2010;113:1280-1288
129. Stoelting RK, Hillier SC. *Pharmacology and Physiology in anesthetic Practice*. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins;2006
130. Puhlinger FK, Rex C, Sielenkamper AW, et al. *Reversal of profound, high dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomised, dose finding, safety assessor-blinded, phase II trial*. *Anesthesiology* 2008;109:188-197

131. Gisenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. *First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide*. *Anesthesiology* 2005;103:695-703
132. Organon, Shering-Plough Corporation. Sugammadex:NDA 22-25 Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee. 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4346s1-01-Schering-Plough-corebackup.pdf>. Accessed September 30,2014
133. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, et al. *Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic- pharmacodynamics modeling approach*. *Clin Drug Invest*. 2010;31:101-111
134. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. *Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of neuromuscular blockade in elderly patients*. *Anesthesiology* 2011; 114:318-329
135. De Kam PJ, Kuijk JV, Smeets J, et al. *Sugammadex is not associated with Qt/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:595-604
136. Raft J, Betala Belinga JF, Jurkolow G, et al. *Clinical evaluation of post-surgical bleeding after a sugammadex injection*. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:714-717
137. Raft J, Harter V, Guerci P, et al. *Biological evaluation of sugammadex on haemostasis and bleeding*. *Anesthesiology* 2012;A1009
138. Akha AS, Rosa J, Jahr JS, et al. *Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development and future directions*. *Anesthesiology Clin* 2010;28:691-708
139. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. *Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions*. *Br J Anaesth*. 2012;109:216-218
140. Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gomez JR, Olaquibel-Ribero JM, et al. *Allergy to low dose sugammadex*. *Anesthesia*. 2011;66:217-219
141. Ballard C, Jones E, Gauge N, et al. *Optimised Anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomized controlled trial*. *PLoS One* 2012; 7:e37410
142. Funder K, Steinmetz J. *Post-operative cognitive dysfunction -Lessons from the ISPOCD studies*. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2012; 2: 94-97
143. Riedel B, Browne K, Silbert B. *Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 89-97

144. Chen X, Zhao M, White PF, et al. *The recovery of Cognitive Function After General Anesthesia in Elderly Patients: A Comparison of Desflurane and Sevoflurane*. *Anesth Analg* 2001; 93: 1489-94
145. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. *Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease*. *Anaesthesia* 2010; 65: 388-95
146. Wang W, Wang Y, Wu H, et al. *Postoperative cognitive dysfunction: current development in mechanism and prevention*. *Med Sci Monit* 2014; 12: 1908-12
147. Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. *Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction*. *Br J Anaesth* 2012; 108: 623-9
148. Meineke M, Applegate RL 2nd, Rasmussen T, et al. *Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general anesthesia in elderly patients: a randomized controlled trial*. *Med Gas Res* 2014; 25: 4:6
149. Lewis MC, Nevo I, Paniagua MA, et al. *Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: Does cognitive decline predict morbidity and mortality?* *Med Hypotheses* 2007; 68: 484-92
150. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. *Risk of dementia after anaesthesia and surgery*. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 188-93
151. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. *New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-6
152. Tachibana S, Hayase T, Osuda M, Kazuma S, Yamakage M. *Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study*. *J Anesth* 2015; 29: 627-30.
153. Papaioannou A, Fridakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. *The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients*. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 492-9
154. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. *Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery*. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90
155. Hu Z, Ou Y, Duan K, Jiang X. *Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease*. *Med Hypotheses* 2010; 74: 722-4.
156. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. *Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 162-8
157. Chen CW, Lin CC, Chen KB, Kuo YC, Li CY, Chung CJ. *Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: A nationwide population-based case-control study*. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 196-204

158. Liu Y, Pan N, Ma Y, et al. *Inhaled sevoflurane may promote progression of amnesic mild cognitive impairment: a prospective, randomized parallel-group study.* Am J Med Sci 2013; 345: 355-60
159. Rörtgen D, Kloos J, Fries M, et al. *Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double blinded randomized controlled trial.* Br J Anaesth 2010; 104: 167-74.
160. Millar K, Asbury AJ, Murray GD. *Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery.* Br J Anaesth. 2001; 86: 63-7
161. Zwerus R, Absalom A. *Update on anaesthetic neuroprotection.* Curr Opin Anaesthesiol 2015; 28: 424-30
162. Rossi A, Burkhart C, Dell-Kuster S, et al. *Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients.* Anesth Analg 2014; 119: 947-55
163. Panagopoulou V, Tzimas P, Arampatzis P, Aroni F, Papadopoulos G. *The effects of physostigmine on recovery from general anesthesia in elderly patients.* Minerva Anesthesiol 2011; 77: 401-7
164. Hunter JM, Flockton EA. *The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists.* Br J Anaesth. 2006; 97: 123-6
165. Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, et al. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex.* Anesthesiology 2009; 110: 95-105.
166. Della Rocca G, Pompei L. *A novel approach to neuromuscular blockade.* Minerva Anesthesiol 2009; 75: 349-51
167. Lee AY, Kim JS, Choi BH, Sohn EH. *Characteristics of clock drawing test (CDT) errors by the dementia type: quantitative and qualitative analyses.* Arch Gerontol Geriatr 2009; 48: 58-60
168. Shulman KI. *Clock –Drawing: Is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 548-61
169. Agrell B, Dehlin O. *The clock-drawing test.1998.* Age Ageing 2012; 41 Suppl 3: 41-5.
170. Juby A, Tench S, Baker V. *The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score.* CMAJ 2002;167: 859-64
171. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Zassuda MS. *The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard tests for Alzheimer's disease:results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds.* Int Psychiatry 2004;19:685-689

172. Van der Burg M, Bouwen A, Stessens J, et al. *Scoring clock tests for dementia screening: a comparison of two scoring methods*. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 685-9
173. Chopard G, Pitard A, Ferreira S, Vanholsbeeck G, Rumbach L, Galmiche J. *Combining the Memory Impairment Screen and the Isaacs Set Test: A practical tool for screening dementias*. J Am Geriatr Soc. 2007; 55: 1426-30
174. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA. *Detection of postoperative cognitive Decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery*. Ann Thorac Surg. 2006; 81: 2097-104
175. van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. *A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia*. Anaesthesia 2012; 67: 280-93.