



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Γ. Βρετζάκης

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ
ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ
ΜΕ ΜΟΡΦΙΝΗ-ΚΕΤΑΜΙΝΗ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ
ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ιωάννης Σούμπασης
Ιατρός-Αναισθησιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2012

© 2012 Ιωάννης Σούμπασης

Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα

(Νόμος 5343/32, άρθρ. 202, παρ. 2)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ (επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας

ΧΡΗΣΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ

Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας

ΓΕΩΡΓΙΑ ΣΤΑΜΑΤΙΟΥ

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ (επιβλέπων)
Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας

ΧΡΗΣΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ
Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας

ΓΕΩΡΓΙΑ ΣΤΑΜΑΤΙΟΥ
Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ
Καθηγητής Ορθοπαιδικής

ΜΙΧΑΗΛ ΜΕΛΕΚΟΣ
Καθηγητής Ουρολογίας

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ
Καθηγητής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων

ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΜΟΥΖΑΣ
Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΕΖΟΥΛΙΔΗΣ

στην ανηψιά μου Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η αναισθησιολογία και η χειρουργική έχουν να επιδείξουν σημαντική πρόοδο η οποία αφορά αφενός στις εφαρμοζόμενες τεχνικές διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, αφετέρου στους χρησιμοποιούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες. Πληθώρα μελετών διευκολύνει την απόκτηση και μετάδοση της -διαρκώς εξελισσόμενης- γνώσης προς όφελος του ασθενή, επιτρέποντας την εκτέλεση δύσκολων και περίπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων.

Ωστόσο, παρά την εξέλιξη αυτή, η εγκεφαλική βλάβη που μπορεί να προκληθεί μετά από μείζονες παρεμβάσεις εξακολουθεί να αποτελεί μόνιμη απειλή και, εμφανιζόμενη σε άλλοτε άλλη συχνότητα, αυξάνει τους δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών. Οι βλάβες αυτές αφορούν σε ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, ξεκινώντας από απλές, παροδικές διαταραχές της μνήμης, φθάνοντας έως και περισσότερο σοβαρές εκδηλώσεις όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Στις μετεγχειρητικές εγκεφαλικές βλάβες κατατάσσονται και οι διάφορες γνωσιακές διαταραχές (cognitive disorders), οι οποίες χαρακτηρίζονται από κλινικώς σημαντικά, σε σχέση με ένα προηγούμενο λειτουργικό επίπεδο, ελλείμματα της μνήμης και της γνωσιακής λειτουργίας. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η αποκαλούμενη Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία (Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD) η οποία αποτελεί νευρογνωσιακή διαταραχή συνήθως περισσότερων του ενός γνωσιακών πεδίων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο περιλαμβάνοντας, τις περισσότερες φορές, τη μνήμη. Βασική προϋπόθεση για τη διάγνωσή της είναι η επιβεβαίωσή της με τη χρήση ειδικών δοκιμασιών.

Από τις πρώτες παρατηρήσεις στη δεκαετία του 1950, που αφορούσαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μέχρι και σήμερα ένας μεγάλος αριθμός ερευνών επιχειρεί να προσδιορίσει τη συχνότητα εμφάνισής της αλλά, κυρίως, να προσδιορίσει τα αίτια και τους παράγοντες κινδύνου με αντικειμενικό σκοπό προφανώς τον περιορισμό της εκδήλωσής της και των επιπλοκών που τη συνοδεύουν. Διάφορα μεθοδολογικά ζητήματα δυσκολεύουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και την γενίκευση των αποτελεσμάτων από πειραματικά δεδομένα σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, ωστόσο οι επιστήμονες έχουν καταλήξει σε κάποια στοιχεία που αφορούν στα αίτια της διαταραχής. Έτσι, η προχωρημένη ηλικία, το χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες αλλά και προϋπάρχουσες νευρογνωσιακές διαταραχές έχουν αναγνωριστεί ως κρίσιμοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά.

Τα τελευταία χρόνια οι επιστήμονες έχουν εγείρει το θέμα της πιθανής επίδρασης του διεγχειρητικού βάθους αναισθησίας στη γνωσιακή λειτουργία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Ο αριθμός των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί είναι ακόμη μικρός, ωστόσο το συγκεκριμένο θέμα παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον αφού, στην περίπτωση ύπαρξης συσχέτισης, θα είναι δυνατόν ελέγχοντας το αναισθητικό βάθος με monitors που υπάρχουν στη διάθεση των αναισθησιολόγων, να είναι δυνατή η αποφυγή περιστατικών μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας. Όλα τα παραπάνω άλλωστε οδήγησαν στην

ανάθεση της παρούσης μελέτης, της οποίας ο σκοπός παρουσιάζεται εκτενώς στη σελίδα 95 του κειμένου.

Ολοκληρώνοντας τον πρόλογο, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες, ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα, Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιο Βρετζάκη για την καίρια συμβολή του στην εκπόνηση της παρούσης διδακτορικής διατριβής, αλλά και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεσή της. Με τη συνεχή του επίβλεψη, καθοδήγηση, επιμονή και υπομονή, έγινε δυνατή η ολοκλήρωση της μελέτης αυτής. Εύστοχες παρατηρήσεις, πολύτιμες συμβουλές αλλά και διαρκής ηθική υποστήριξη σε δύσκολα στάδια της συγγραφής, αποτέλεσαν ανεκτίμητη βοήθεια στο σχεδιασμό και τελικά στην υλοποίηση του πονήματος. Όλα όσα μου δίδαξε με όρεξη και ενδιαφέρον, η διαρκής αναζήτηση της γνώσης, αλλά και ο σεβασμός με τον οποίο αντιμετωπίζει τη λειτουργία που λέγεται διδασκαλία, αποτελούν για μένα πηγή έμπνευσης όχι μόνο στην επαγγελματική, αλλά σε ολόκληρη τη ζωή μου γενικότερα.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής: τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης κ. Χρήστο Ιατρού, ο οποίος επιδεικνύοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον και παρέχοντας αμέριστη βοήθεια συνετέλεσε στην πραγματοποίηση της μελέτης, καθώς και την Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεωργία Σταματίου για τη συμβολή της στο σχεδιασμό, εξέλιξη και ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας.

Μου είναι αδύνατο να λησμονήσω την καθοριστική συμμετοχή του Φώτη Κανακούδη, Διευθυντή του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Γ.Ν.Θ “Γ. Γεννηματάς” κατά την περίοδο που έλαβε χώρα η μελέτη, τόσο στην εκτέλεση του ερευνητικού πρωτοκόλλου όσο και κατά τη συλλογή των δεδομένων. Με το ειλικρινές ενδιαφέρον του, αλλά και με διευκολύνσεις που μου παρείχε κατά τη διεξαγωγή της έρευνας, όπως επίσης και με σχόλια και παρατηρήσεις, ακόμη και σε δύσκολες για εκείνον στιγμές, συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωση του πειραματικού σταδίου της διατριβής. Αδυνατώντας να ευχαριστήσω πλέον τον ίδιο, επιθυμώ να εκφράσω δημοσίως την ευγνωμοσύνη μου για τη βοήθεια που μου προσέφερε αλλά και για όλα όσα μου δίδαξε κατά την περίοδο της ειδίκευσής μου στην αναισθησιολογία: την ακάματη προσπάθεια, τη διαρκή έρευνα για την απόκτηση της γνώσης, το σεβασμό προς τον ασθενή και τον άνθρωπο.

Ευχαριστώ ιδιαίτερω τον φίλο Μηχανικό Παραγωγής και Διοίκησης κ. Βαγγέλη Τσουρλάκη του οποίου η βοήθεια σε θέματα ηλεκτρονικών υπολογιστών που αφορούσαν στη διαδικασία της συγγραφής υπήρξε ανεκτίμητη, παρέχοντάς μου λύσεις και χρήσιμες συμβουλές διευκολύνοντας την όλη διαδικασία, επιτρέποντας παράλληλα την εξοικονόμηση πολύτιμου χρόνου.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον ειδικευόμενο της Β’ Χειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου “Παπαγεωργίου” κ. Ελισσαίο Κόντη για την καθοριστική του συμβολή με την εκτέλεση της στατιστικής ανάλυσης της μελέτης. Η προθυμία που επέδειξε, η ταχύτητα στη διεκπεραίωση, αλλά και η ποιότητα της εργασίας του είναι άξιες επαιίνου.

Θα ήταν παράλειψη εάν δεν ευχαριστούσα τη Γραμματέα του Αναισθησιολογικού τμήματος του Νοσοκομείου “Παπαγεωργίου” κ. Σωτηρία Ηλιάδου για την αρωγή που μου παρείχε στο σχεδιασμό της εμφάνισης του πονήματος, θυσιάζοντας σε πολλές περιπτώσεις πολύτιμο προσωπικό χρόνο.

Επιθυμώ, τέλος, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου, ιδιαίτερα δε στη μητέρα μου, για την αγάπη, τις αρχές που μου δίδαξε, τη συνεχή ενθάρρυνση και κατανόηση αλλά και την ηθική και υλική συμπαράσταση κατά την πορεία ολοκλήρωσης της διδακτορικής μου διατριβής.

Βιογραφικό σημείωμα	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1-Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία	
1.1 Ορισμός	27
1.2 Ιστορική αναδρομή	29
1.3 Μεθοδολογικά ζητήματα στη μελέτη των χειρουργικών επεμβάσεων	30
1.3.1 Ποικιλότητα των χειρουργικών επεμβάσεων	31
1.3.2 Επιλογή ομάδων μελέτης/Χαρακτηριστικά, κριτήρια αποδοχής-αποκλεισμού των ασθενών	32
1.3.3 Χρήση ομάδας ελέγχου	34
1.3.4 Κριτήρια προσδιορισμού της γνωσιακής δυσλειτουργίας	36
1.3.5 Επιλογή των δοκιμασιών	42
1.3.6 Χρόνος εφαρμογής των δοκιμασιών	43
1.3.7 Προεγχειρητική επίδοση αναφοράς (baseline performance)	45
1.4 Συχνότητα	45
1.5 Επιπτώσεις της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας	50
1.6 Παράγοντες κινδύνου	52
1.6.1 Ηλικία	53
1.6.2 Μορφωτικό επίπεδο	55
1.6.3 Προϋπάρχουσες νευρογνωσιακές και ψυχολογικές διαταραχές/κοινωνικές έξεις	56
1.6.4 Φύλο	61
1.6.5 Μεταβολικά νοσήματα	62
1.6.6 Αγγειακή νόσος	64
1.6.7 Απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE)	66
1.6.8 Ανατομικές παραλλαγές-Προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή	69
1.7 Περιεγχειρητικά αίτια-Παθοφυσιολογία της ΜΓΔ	70
1.7.1 Διαταραχή της εγκεφαλικής οξυγόνωσης	71
1.7.2 Εμβολή των εγκεφαλικών αγγείων	75
1.7.3 Η επίδραση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass)	79
1.7.4 Ο ρόλος του κεντρικού χολινεργικού συστήματος	82
1.7.4.1 Ανατομία του κεντρικού χολινεργικού συστήματος	82
1.7.4.2 Παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer	83
1.7.4.3 Ο ρόλος των αναισθητικών-ομοιότητα του παθογενετικού μηχανισμού	

της AD και της ΜΓΔ	84
1.7.5 Ο ρόλος της φλεγμονώδους αντίδρασης	87
1.7.6 Αναισθητικοί παράγοντες και ΜΓΔ	90
1.7.7 Περιοχική αναισθησία και ΜΓΔ	92
Κεφάλαιο 2-Περιεγχειρητική περίοδος και επίδραση στη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία	
2.1 Μέτρηση του βάθους αναισθησίας	94
2.1.1 Η επίδραση του βάθους αναισθησίας στην πρόκληση ΜΓΔ	96
2.2 Μετεγχειρητική αναλγησία με μορφίνη και κεταμίνη	97
2.3 Η επίδραση του μετεγχειρητικού πόνου και της αναλγησίας στην εκδήλωση ΜΓΔ	99
Κεφάλαιο 3-Νευρογνωσιακές δοκιμασίες	
3.1 Νευρογνωσιακές δοκιμασίες και εκτίμηση της ΜΓΔ	101
Κεφάλαιο 4-Σεβοφλουράνιο	
4.1 Φαρμακολογία και φαρμακοκινητική	104
4.2 Επιδράσεις στα ζωτικά συστήματα	105
4.3 Αναισθητικές χρήσεις	106
5. Σκοπός της μελέτης	109
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
6. Υλικό-Μέθοδοι	
6.1 Γενικό πλαίσιο της μελέτης	112
6.2 Κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού	113
6.3 Αναισθητική τεχνική-χειρουργική επέμβαση	113
6.4 Συλλογή δεδομένων-εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας	115
6.5 Στατιστική ανάλυση	117
7. Αποτελέσματα	
7.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών	119
7.2 Στοιχεία της επέμβασης	120
7.3 Μετεγχειρητική αναλγησία	125
7.4 Γνωσιακή λειτουργία	127
8. Συζήτηση-Συμπεράσματα	133
9. Περίληψη	140
10. Summary	142
11. Συντμήσεις	144
12. Βιβλιογραφία	147

Βιογραφικό σημείωμα

Προσωπικά στοιχεία:

Όνοματεπώνυμο: Ιωάννης Σούμπασης

Ημερομηνία γέννησης: 28/09/1972

Τόπος γέννησης: Θεσσαλονίκη

Διεύθυνση κατοικίας: Στρατήγη 37, Πυλαία, ΤΚ 54352, Θεσσαλονίκη

email: siwannis@gmail.com

Εκπαίδευση:

1990: Απολυτήριο 1^{ου} Γενικού Λυκείου Α. Τούμπας Θεσσαλονίκης

1995: Πτυχίο Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων της Σχολής Επιστημών Υγείας του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

2002: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με γενικό βαθμό «Λίαν καλώς»

2007: Απόκτηση τίτλου Ιατρικής ειδικότητας Αναισθησιολογίας

Μετεκπαίδευση:

2005: Πιστοποιητικό συμμετοχής και επιτυχούς ολοκλήρωσης του προγράμματος Basic Life Support (BLS/AED-provider course-Εκπαίδευση στην Βασική υποστήριξη της ζωής/Αυτόματη εξωτερική απινίδωση και Βασικοί χειρισμοί στον αεραγωγό) του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.

2005: Πιστοποιητικό συμμετοχής και επιτυχούς ολοκλήρωσης του προγράμματος εκπαιδευτών Basic Life Support (BLS/AED-instructor course-Εκπαίδευση στην Βασική υποστήριξη της ζωής/Αυτόματη εξωτερική απινίδωση και Βασικοί χειρισμοί στον αεραγωγό) του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.

2005: Πιστοποιητικό συμμετοχής και επιτυχούς ολοκλήρωσης του προγράμματος Advanced Life Support (ALS) του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.

2007: Πιστοποιητικό συμμετοχής και επιτυχούς ολοκλήρωσης του προγράμματος Εξειδικευμένης Διαχείρισης του Αεραγωγού, Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Αεραγωγού, ΕΚΑΒ Θεσσαλονίκη.

2007: Ολοκλήρωση των 6 Σεμιναρίων Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Αναισθησιολογία (FEEA) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας.

2012: Εξάμηνη μετεκπαίδευση στην Καρδιοθωρακοχειρουργική αναισθησία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ουψάλα, Σουηδία (Uppsala Akademiska Sjukhuset).

Επαγγελματική σταδιοδρομία:

2002-2003: Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης.

2003-2007: Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας στο ΓΝΘ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

2008-2009: Υπεύθυνος Ιατρός (Ειδικός Αναισθησιολόγος) στην Μ.Ε.Θ. Καρδιοχειρουργικής της Γενικής κλινικής Θεσσαλονίκης.

2009- : Επιμελητής Β' Αναισθησιολογίας στο ΠΓΝ Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου".

Εκπαιδευτική εμπειρία:

2005: Εκπαιδευτής σε πρόγραμμα εκπαίδευσης αλλοδαπών φοιτητών το οποίο περιλαμβάνεται στα Research Exchange Projects της IFMSA (International Federation of Medical Students Association) στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

2005: Μέλος οργανωτικής επιτροπής του σεμιναρίου εφαρμοσμένης εκπαίδευσης στην επείγουσα προνοσοκομειακή ιατρική (πιστοποιημένο από το E.R.C.) στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

2003-2007: Συμμετοχή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης των ειδικευομένων ιατρών αναισθησιολογίας του ΓΝΘ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

9/2010-12/2011: Υπεύθυνος του προγράμματος εκπαίδευσης των ειδικευομένων ιατρών αναισθησιολογίας του ΠΓΝ Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"

Επιστημονικές εργασίες:

1. Σούμπασης I, Κώστογλου X, Μειτανίδου M, Παπαγιαννοπούλου Π, Ζαχαριάδου X, Κανακούδης Φ. Διεγχειρητική χορήγηση αναλγητικών δόσεων κεταμίνης. Επίδραση στο

Διφασματικό Δείκτη (BIS) και το καρδιαγγειακό σύστημα. 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 2004

2. Τσιρογιάννη Α, Μούτσιανος Γ, Σούμπασης Ι, Κιτσιοπούλου Ε, Φυντανίδου Β, Γκέκας Ι, Γροσομανίδης Β, Μένος Ν. Η διεγχειρητική χορήγηση λорνοξικάμης μειώνει τις ανάγκες για μετεγχειρητική αναλγησία μετά από επεμβάσεις για αποκατάσταση κήλης με υπαραχνοειδή αναισθησία. 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 2004

3. Φιλιππόπουλος Κ, Μεϊτανίδου Μ, Γεωργίου Μ, Σούμπασης Ι, Γεωργιάδου Θ, Κανακούδης Φ. Οι προεγχειρητικές τιμές του αιματοκρίτη διαφέρουν από τις τιμές κατά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 2004

4. Σφύρα Ε, Σούμπασης Ι, Κατσανίκος Α, Κούμπος Α, Κάλλη Μ, Κανακούδης Φ. Συσχέτιση των καρδιαγγειακών μεταβολών μετά από χορήγηση δοκιμαστικής δόσης προποφόλης και της δόσης εισαγωγής στην αναισθησία. 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής, 2004

5. Μαρίνου Σ, Σούμπασης Ι, Κάλλη Μ, Κατσίκης Γ, Σφύρα Ε, Κανακούδης Φ. Η χορήγηση υποαναισθητικών δόσεων κεταμίνης διεγχειρητικά αυξάνουν το διφασματικό δείκτη (BIS) ανάλογα με τον αναισθητικό παράγοντα. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 2005 (2ο βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης)

6. Πιστοφίδου Κ, Μεϊτανίδου Μ, Κατσανίκος Α, Σούμπασης Ι, Φερδή Ε, Κανακούδης Φ. Η σημασία του δείκτη μάζας σώματος για τις μεταβολές του διφασματικού δείκτη βάθους αναισθησίας μετά την εισαγωγή και τη διασωλήνωση. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 2005

7. Γεωργίου Μ, Αντύπα Ε, Ζάγκα Π, Γεωργιάδου Θ, Σούμπασης Ι, Κανακούδης Φ. Τροποποίηση της απάντησης στο στρες της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής από προηγηθείσα χορήγηση κεταμίνης. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 2007

8. Αντύπα Ε, Σούμπασης Ι, Μαδεμλή Α, Ντρίτσου Β, Γεωργίου Μ, Κανακούδης Φ. Επίδραση του είδους των χορηγούμενων υγρών διεγχειρητικά στην οξυγόνωση του αίματος. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 2007

9. Αντύπα Ε, Μαδεμλή Α, Χάσου Ε, Σούμπασης Ι, Ρέντα Φ, Κανακούδης Φ. Μελέτη της επάρκειας αναπλήρωσης υγρών σε παιδοχειρουργικούς ασθενείς. Ο ρόλος της προεγχειρητικής νηστείας. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 2007

10. Φαχιρίδης Δ, Καραμανλίδης Α, Φορτούνης Κ, Δεληβοριάς Π, Παπαβασιλείου Χ, Σούμπασης Ι, Μακρίδης Χ. Κάκωση εξωηπατικών χοληφόρων (δε ηπατικού) σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροσκοπικής

Χειρουργικής 2011

11. Malliara M, Moutsianos G, Soumpasis I, Sargiannidou A, Spanou P. Acid-base balance in dialysis patients. 6th BANTAO Congress, 2003
12. Georgiou M, Sfyra E, Soumpasis I, Antypa E, Galanakis P, Kanakoudis F. Caudal levobupivacaine vs ropivacaine for postoperative analgesia in children. XXII Annual ESRA Congress, 2003
13. Sfyra E, Georgiou M, Antypa E, Soumpasis I, Kyritsi M, Kanakoudis F. Caudal ropivacaine plus neostigmine for postoperative analgesia in children. XXII Annual ESRA Congress, 2003
14. Sfyra E, Soumpasis I, Georgiou M, Georgiadou Th, Prasopoulou E, Kanakoudis F. Does age affect sevoflurane induction in children?. 13th World Congress of Anesthesiologists, 2004
15. Sfyra E, Soumpasis I, Georgiou M, Ferdi H, Prasopoulou E, Kanakoudis F. Does remifentanil affect emergence agitation after sevoflurane in children? Euroanaesthesia 2004
16. Soumpasis I, Katsanikos A, Kostoglou Ch, Antypa E, Kalli M, Kanakoudis F. Subanaesthetic dose of ketamine during propofol anaesthesia increases BIS in a dose depended manner. Euroanaesthesia 2005
17. Georgiou M, Georgiadou Th, Soumpasis I, Zahariadou H, Sfyra E, Kanakoudis F. Intubating conditions after administration of remifentanil combined with sevoflurane or propofol without muscle relaxants in adults. Euroanaesthesia 2005
18. Georgiou M, Georgiadou Th, Soumpasis I, Ziagka R, Sfyra E, Kanakoudis F. Endocrine stress response and haemodynamics following intubation. Propofol versus sevoflurane. Euroanaesthesia 2005
19. Sfyra E, Soumpasis I, Soilemezi E, Marinou S, Georgiou M, Kanakoudis F. Preincisional iv clonidine prevents agitation during recovery from sevoflurane anesthesia in children. Euroanaesthesia 2005
20. Dragoumanis C, Vogiatzaki T, Soumpasis I, Kiamiloglou B, Iatrou C, Vretzakis G. Loading dose of morphine for postthoracotomy pain relief with lumbar epidural analgesia ESRA Congress 2006
21. P. Tsiaousis, S. Vasiliagkou, I. Soumpasis, A. Iliadis, A. Bekridelis, K. Atmatzidis, E. Antoniadou. Relocation stress in critical care: A review of the literature and interventional recommendations. 3rd World Congress on Quality in Clinical Practice, 2006

22. Soumpasis, S. Marinou, E. Antypa, Th. Georgiadou, F. Kanakoudis. Colloids as intraoperative fluid management provide better blood oxygenation than crystalloids. Euroanaesthesia 2007
23. Soumpasis, E. Antypa, Th. Georgiadou, A. Mademli, F. Kanakoudis. Clonidine modifies the BIS response to tracheal intubation. Euroanaesthesia 2007
24. Soumpasis, M. Georgiou, P. Ziaga, Th. Georgiadou, F. Kanakoudis. Endocrine stress response modification by clonidine during laparoscopic cholecystectomy. Euroanaesthesia 2007
25. Kitsiopoulou E, Soumpasis I, Zarmakoupis A, Schiza E, Bacola A, Petropoulou P. Intraoperative anaphylaxis caused by penicilline in a paediatric patient. A case report.. European Society Paediatric Anaesthesia congress 2011

Δημοσιεύσεις:

- Σούμπασης Ι, Ζουγκάρνι Φ: Τι πρέπει να γνωρίζει ο αναισθησιολόγος για τους ασθενείς με καρδιακή βηματοδότηση
Ελληνικό περιοδικό περιεγχειρητικής Ιατρικής 2003; 2: 60-67
- Galatoudis Z, Soumpasis I, Vretzakis G: Anesthetic considerations for surgery involving clamping of superior vena cava
Ελληνικό περιοδικό περιεγχειρητικής Ιατρικής 2005; 3: 49-59
- Σούλεμέζη Ε, Κατσανίκος Α, Σούμπασης Ι, Ντρίτσου Β, Χάσου Ε, Κανακούδης Φ: Υποαναισθητική δόση ενδοφλέβιας κεταμίνης βελτιώνει την ποιότητα της ενδοφλέβιας μετεγχειρητικής αναλγησίας με ναλμπουφίνη
Ελληνική Αναισθησιολογία 2006; 39: 117-122
- Ντρίτσου Β, Γεωργιάδου Θ, Σούμπασης Ι, Κώστογλου Χ, Αντύπα Ε, Κανακούδης Φ: Διεγχειρητικές τεχνικές αναλγησίας: Επίδραση στη μετεγχειρητική αναλγησία σε παιδιά μετά από αμυγδαλεκτομή
Ελληνική Αναισθησιολογία 2006; 39: 168-172
- Sfyra E, Georgiadou T, Svirkos M, Georgiou M, Soumpasis I, Zavitsanakis A, Kanakoudis F: Caudal administration of levobupivacaine and neostigmine for postoperative analgesia in children
Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής 2007; 5: 44-9

Soumpasis I, Kanakoudis F, Vretzakis G, Arnaoutoglou E, Stamatiou G, Iatrou C: Deep anaesthesia reduces postoperative analgesic requirements after major urological procedures.

Eur J Anaesthesiol 2010; 27(9): 801-6

Συνεχής κατάρτιση-Σεμινάρια-Συνέδρια:

1^η Επιστημονική Ημερίδα Επείγουσας και Εντατικής Θεραπείας Παιδών Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη 2002

Δημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας «Βασική και κλινική Έρευνα στην εντατική θεραπεία: Ποιο είναι τελικά χρήσιμο στην κλινική πράξη», Αθήνα 2002

Ημερίδα ΕΑΕΙΒΕ «Λειτουργία του τμήματος επειγόντων περιστατικών», Καρδίτσα 2003

3^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα ΓΝΘ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»: «Αποκατάσταση-Επανεκπαίδευση», Θεσσαλονίκη 2004

Ημερίδα ΕΑΕΙΒΕ «Προϋποθέσεις και προδιαγραφές για την ασφαλή χορήγηση αναισθησίας», Θεσσαλονίκη 2004

Ημερίδα ΕΑΕΙΒΕ «Αναισθησία σε επεμβάσεις λαπαροσκοπικής χειρουργικής», Τρίκαλα 2004

Ημερίδα ΕΑΕΙΒΕ «Η αναισθησιολογία τιμά την ιστορία της», Θεσσαλονίκη 2006

Ημερίδα ΕΑΕΙΒΕ «Στοιχεία Ιατρικής Ηθικής», Αλεξανδρούπολη 2006

7^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα ΓΝΘ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»: «Νοσοκομειακές Λοιμώξεις», Θεσσαλονίκη 2007

Symposium 2004 του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης με θέμα «The impact of anaesthesia on organ protection», Heraklion 2004

Παιδοχειρουργικό συμπόσιο «Ατυχήματα της παιδικής ηλικίας», Λάρισα 2003

1^ο Σεμινάριο Μαιευτικής Αναισθησίας-Αναλγησίας, Θεσσαλονίκη 2004

1^ο Σεμινάριο Μαιευτικής Αναισθησίας-Αναλγησίας, Υπερτασική νόσος κύησης, Θεσσαλονίκη 2004

11^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Θεσσαλονίκη 2005

10th State-of-the-Art Interdisciplinary Review-Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care 2006 Athens Greece

7^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 2002, Χαλκιδική

4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πόνου 2002, Καρπενήσι

15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας 2003, Χερσόνησος-Κρήτη

XXII Annual ESRA Congress 2003, Μάλτα

8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 2004, Χαλκιδική

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιοθωρακικής Αναισθησίας 2005, Αθήνα

Euroanaesthesia 2005 Meeting, Βιέννη-Αυστρία

Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Θεσσαλονίκη 2005

10th State-of-the-art Interdisciplinary Review Course 2006 on pulmonary diseases and critical care, Αθήνα

9^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 2006, Χαλκιδική

Euroanaesthesia 2007 Meeting, Μόναχο-Γερμανία

Euroanaesthesia 2011 Άμστερνταμ-Ολλανδία

Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο 'Βασικές αρχές μηχανικού αερισμού', Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2010

Ειδικές γνώσεις:

Αγγλικά (First Certificate in English-June 1987, University of Cambridge)

Γαλλικά

Σουηδικά

Ισπανικά

Η/Υ

Γενικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος **γνωσιακή λειτουργία** (cognition) περιλαμβάνει το σύνολο των ανώτερων νοητικών διεργασιών με τις οποίες οι αισθητηριακές πληροφορίες προσλαμβάνονται από τον εγκέφαλο και στη συνέχεια μετασχηματίζονται, επεξεργάζονται, αποθηκεύονται και ακολούθως επανακτώνται και χρησιμοποιούνται όταν αυτό είναι αναγκαίο.¹ Ουσιαστικά αντιπροσωπεύει τις νευρωνικές διεργασίες οι οποίες υποστηρίζουν την πρόσληψη και διαχείριση της πληροφορίας. Σε πρακτικό επίπεδο χαρακτηρίζεται από νοητικές διεργασίες όπως η αντίληψη, η μνήμη και η επεξεργασία της πληροφορίας, οι οποίες επιτρέπουν στο άτομο να αποκτήσει γνώση, να εστιάζει την προσοχή και να κατανοεί, να θυμάται, καθώς και να μπορεί να επιλύει προβλήματα, και να προγραμματίζει στο μέλλον. Με την έννοια αυτή, περιλαμβάνει όλες εκείνες τις νοητικές διαδικασίες οι οποίες είναι απαραίτητες για την καθημερινή ζωή και δε θα πρέπει να συγχέεται με την νοημοσύνη. Οι γνωσιακές λειτουργίες κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες:

1. Δεκτικές λειτουργίες (receptive): περιλαμβάνουν τις ικανότητες της πρόσληψης, επιλογής, ταξινόμησης και ενσωμάτωσης της πληροφορίας.

2. Μνήμη και εκμάθηση (memory and learning): αναφέρονται στην αποθήκευση και ανάκτηση της πληροφορίας.

3. Σκέψη (thinking): αφορά στην οργάνωση και ταξινόμηση της πληροφορίας στον εγκέφαλο.

4. Λειτουργίες έκφρασης (expressive functions): περιλαμβάνει τις διαδικασίες με τις οποίες η πληροφορία μεταδίδεται προς το περιβάλλον του ατόμου (λεκτικά ή πρακτικά).

Όσον αφορά στις δεκτικές λειτουργίες, αυτές αναφέρονται τόσο στην **πρόσληψη** των πληροφοριών από τα αισθητήρια όργανα και τους υποδοχείς (**αισθητηριακή πρόσληψη, sensory reception**) όσο και στην **αντίληψη (perception)** των πληροφοριών αυτών από τον εγκέφαλο. Η αισθητηριακή πρόσληψη αφορά σε μια πολύπλοκη διαδικασία κεντρικής καταγραφής, ανάλυσης, κωδικοποίησης και ενοποίησης των πληροφοριών που προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον του ατόμου αλλά και από τον ίδιο τον οργανισμό. Η αντίληψη αποτελεί μια ενεργή διαδικασία επεξεργασίας της πληροφορίας. Με αυτή οι αισθητηριακές πληροφορίες ουσιαστικά κατατάσσονται και ενσωματώνονται, ανάλογα με

τη σημασία τους, σε διάφορες εγκεφαλικές δομές. Οι λειτουργίες που αφορούν την αντίληψη περιλαμβάνουν την **αναγνώριση (recognition)**, τη **διάκριση (discrimination)** και τον **προσανατολισμό (orientation)**.

Πρωτεύουσα θέση σε σχέση με τις υπόλοιπες γνωσιακές λειτουργίες κατέχουν η ικανότητα εκμάθησης και η μνήμη. Η πλέον σημαντική εξέλιξη στην κατανόηση της λειτουργίας της μνήμης αποτελεί η ανακάλυψη δύο συστημάτων που την εξυπηρετούν. Το πρώτο αφορά στην ικανότητα εκμάθησης και ενθύμησης από το παρελθόν πληροφοριών, αντικειμένων και γεγονότων και αποτελεί τη **δηλωτική μνήμη (declarative memory)**, ενώ το δεύτερο σχετίζεται με την απόκτηση και διατήρηση δεξιοτήτων (πχ. οδήγηση ποδηλάτου) και αποτελεί τη **διαδικαστική-μη δηλωτική μνήμη (implicit memory)**.

Η σκέψη είναι η ικανότητα που έχει ο εγκέφαλος να συνδυάζει και να συσχετίζει διαφορετικές μεταξύ τους πληροφορίες προκειμένου να καταλήξει σε κάποιο λογικό συμπέρασμα. Η διεργασία αυτή γίνεται είτε άμεσα, όπως πχ. σε ένα μαθηματικό υπολογισμό είτε μέσω μιας συμπερασματικής διαδικασίας, όπως πχ. στη διάκριση του σωστού από το λάθος μεταξύ δύο γεγονότων. Η σκέψη, ως γνωσιακή λειτουργία, περιλαμβάνει μία σειρά από άλλες εγκεφαλικές λειτουργίες όπως η υπολογιστική ικανότητα, η αιτιολόγηση, η κριτική ικανότητα, η αφηρημένη σκέψη και η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και προγραμματισμού.

Με τις λειτουργίες έκφρασης επιτυγχάνεται η σωματική εκδήλωση των διαφόρων γνωσιακών λειτουργιών. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί προφορικά, με την ομιλία, ή πρακτικά, με τη γραφή, το σχεδιασμό, χειρονομίες ή εκφράσεις του προσώπου και του σώματος.ⁱⁱ

Η εξέλιξη στις χειρουργικές τεχνικές και τις αναισθησιολογικές μεθόδους έχει οδηγήσει σε βελτίωση των δεικτών νοσηρότητας και θνητότητας, τόσο μετά από μείζονες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, όσο και μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, η εμφάνιση νευρολογικών και γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά συνιστά έναν από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες που οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, παράταση του χρόνου νοσηλείας και αύξηση του κόστους της, ενώ σε πολλές περιπτώσεις επιδρά αρνητικά στην καθημερινή ζωή του ασθενή, μεσοπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα.ⁱⁱⁱ

Οι εγκεφαλικές διαταραχές μετά από τη χορήγηση αναισθησίας και τη χειρουργική επέμβαση συγκροτούν ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών μεταξύ τους παθολογικών καταστάσεων το οποίο εκτείνεται από σπάνιες αλλά πλέον εμφανείς όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, έως συχνότερες αλλά με σχετικά πιο αθόρυβη πορεία όπως οι γνωσιακές διαταραχές. Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο διανοητικών διαταραχών (North American Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition-DSM-IV), οι γνωσιακές διαταραχές (cognitive disorders) χαρακτηρίζονται από κλινικώς σημαντικά, σε σχέση με ένα προηγούμενο λειτουργικό επίπεδο, ελλείμματα της μνήμης και της γνωσιακής λειτουργίας και ταξινομούνται ως ακολούθως:

1. Παραλήρημα (Delirium): πρόκειται για διαταραχή της συνείδησης και της γνωσιακής λειτουργίας με ταυτόχρονη διάσπαση της προσοχής. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από λήθαργο ή, αντίθετα, από αυξημένη ψυχοκινητική δραστηριότητα. Η έναρξη είναι συνήθως οξεία, με διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και διαρκεί λίγες μέρες, σπάνια δε μερικές εβδομάδες.

2. Άνοια (Dementia): χαρακτηρίζεται από πολλαπλά γνωσιακά ελλείμματα, με κύριο την έκπτωση της μνήμης και οδηγεί σε δυσλειτουργία του ατόμου στο κοινωνικό και επαγγελματικό πεδίο.

3. Αμνησιακές διαταραχές (Amnesic disorders): παρουσιάζονται κυρίως με ελάττωση της μνήμης χωρίς την παρουσία άλλων σημαντικών γνωσιακών διαταραχών. Προκαλεί ωστόσο αξιοσημείωτη δυσλειτουργία σε επαγγελματικό ή κοινωνικό επίπεδο.

4. Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (Mild Neurocognitive disorder): πρόκειται για γνωσιακή διαταραχή η οποία δεν μπορεί να προσδιοριστεί αλλιώς. Πιθανώς να προκληθεί από κάποια παθολογική κατάσταση ή να εμφανιστεί μετά από χρήση φαρμακευτικών ουσιών και δεν πληροί τα κριτήρια για να ταξινομηθεί σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες.^{iv}

Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, πολλοί ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν οποιαδήποτε από τις παραπάνω διαταραχές, ωστόσο σε κλινικό επίπεδο αξιοσημείωτες είναι, κυρίως, το παραλήρημα και η ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή. Στη βιβλιογραφία η τελευταία αναφέρεται ως **Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία (Postoperative Cognitive Dysfunction-POCD)**. Παρά το γεγονός ότι στη Διεθνή Ταξινόμηση των Ασθενειών (International Classification of Diseases) δεν της έχει αποδοθεί κωδικός, η Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία (ΜΓΔ) χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η κατάσταση των ασθενών που παρουσιάζουν διαταραχές της μνήμης και της σκέψης. Συνεπώς, η Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία ορίζεται ως ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή περισσότερων του ενός γνωσιακών πεδίων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, περιλαμβάνοντας οπωσδήποτε τη μνήμη. Η διαταραχή αυτή αποτελεί μία μετρήσιμη έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, συνήθως όμως διακριτής από το παραλήρημα ή άλλες οξείες συγχυτικές καταστάσεις (acute confusional states) οι οποίες συνήθως αποδίδονται στην παράταση της επίδρασης των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις χειρουργικές επεμβάσεις.^v Η δυσλειτουργία αυτή είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθεί με τη χρήση ειδικών δοκιμασιών. Στην περίπτωση αυτή οι διαταραχές που είναι δυνατό να αποκαλυφθούν αφορούν:

- έκπτωση της μνήμης με ελάττωση της ικανότητας εκμάθησης και ανάκλησης πληροφοριών
- επιδείνωση των εκτελεστικών λειτουργιών όπως προγραμματισμός και οργάνωση
- διάσπαση της προσοχής και ελάττωση της ταχύτητας διαχείρισης της πληροφορίας
- γλωσσικές διαταραχές (κατανόηση, λεξιλόγιο)^{vi, vii}

Ο ασθενής παρουσιάζει αδυναμία συγκέντρωσης, δυσκολία στην ανάκληση πληροφοριών που έχει διαβάσει ή ακούσει πρόσφατα, καθώς και στην ολοκλήρωση εργασιών τις οποίες εκτελούσε με επιτυχία προεγχειρητικά, όπως η επίλυση σταυρόλεξου. Τη συμπτωματολογία αυτή αναφέρει άλλοτε ο ίδιος ο ασθενής, ενώ σε άλλες περιπτώσεις δηλώνεται από το οικογενειακό-συγγενικό περιβάλλον. Πάντως, αρκετές φορές δεν υπάρχει σχετική αναφορά είτε λόγω αδυναμίας του ασθενή να συνειδητοποιήσει την μεταβολή στην κατάσταση του, είτε λόγω απροθυμίας να τη δηλώσει για κοινωνικούς λόγους.^{3, 6, 7}

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το θέμα της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας και ο ρόλος της αναισθησίας στην εμφάνισή της αρχίζει να παρουσιάζεται βιβλιογραφικά τη δεκαετία του '50. Το 1955 ο Bedford δημοσίευσε αναδρομική έρευνα σε 251 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, στους οποίους χορηγήθηκε αναισθησία για μή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σύμφωνα με αυτή, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε κάποιας μορφής άνοια, ωστόσο το 7% από αυτούς (18 ασθενείς) εμφάνισαν "ακραία άνοια" (extreme dementia). Στην έρευνα αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε κανένα νευροψυχολογικό τεστ και η εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών βασίστηκε σε μαρτυρίες του νοσηλευτικού προσωπικού και του οικογενειακού περιβάλλοντός τους. Στην έρευνα αυτή τίθεται η υπόνοια για την επίδραση των αναισθητικών παραγόντων στη γνωσιακή κατάσταση των ασθενών ενώ, παράλληλα, αναφέρονται η υπόταση και η υποξυγοναιμία ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες της 'άνοιας'. Είναι αξιοσημείωτο πως μετά από αυτές τις παρατηρήσεις ο συγγραφέας προτείνει την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς μόνο στις εντελώς

αναγκαίες περιπτώσεις.^{viii} Η έρευνα αυτή και τα αποτελέσματά της, προφανώς, έθεσαν τον προβληματισμό και σε άλλους επιστήμονες. Οι Simpson και συν. το 1961 αντικρούουν την άποψη ότι η αναισθησία, ή τουλάχιστον ότι μόνο αυτή, ευθύνεται για την επιδείνωση της νοητικής κατάστασης των ασθενών μετεγχειρητικά. Οι συγγραφείς μελετώντας 3 ομάδες ασθενών, συνολικά 681 ατόμων, στις οποίες χορηγήθηκε γενική αναισθησία, περιοχική αναισθησία (στις δύο πρώτες) καθώς και μία ομάδα ελέγχου (χωρίς να χορηγηθεί αναισθησία), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι οποιεσδήποτε σημαντικές μεταβολές στην γνωσιακή κατάσταση των ασθενών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε άλλα αίτια και όχι στην αναισθησία. Παράλληλα, αναλύοντας το γεγονός ότι στην έρευνα του Bedford συμπεριλήφθησαν και επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνοδός παθολογία αυτών των περιστατικών πιθανόν να συμβάλλει στη μετεγχειρητική κατάσταση των ασθενών και όχι αποκλειστικά η αναισθησία.^{ix} Οι εργασίες αυτές έδωσαν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη στο πεδίο της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, με τη μεγάλη πλειοψηφία των ερευνών πάντως να αφορά καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, τάση η οποία διατηρείται, ως ένα βαθμό, μέχρι σήμερα. Το 1965, ο Gilman παρουσιάζει τα αποτελέσματα μελέτης σε ομάδα από 35 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, σύμφωνα με την οποία από 11 ασθενείς που κατέληξαν οι 5 είχαν παρουσιάσει σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, ενώ από τους υπόλοιπους που επιβίωσαν, οι 7 εμφάνισαν εγκεφαλική δυσλειτουργία που χαρακτηρίστηκε ως γνωστική διαταραχή (gnostic disorder). Πάντως, και σε αυτή τη μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών, παρά μόνο παρατηρήσεις και ο χαρακτηρισμός της κατάστασης των ασθενών από το νοσηλευτικό προσωπικό.^x Στα επόμενα χρόνια, οι νευρογνωσιακές διαταραχές μετά από χειρουργικές επεμβάσεις άρχισαν να παρουσιάζονται συχνότερα ως ευρήματα διαφόρων ερευνών, ωστόσο το θέμα του τρόπου ανίχνευσης των μεταβολών αυτών αποτέλεσε το κύριο πρόβλημα, αλλά και το αδύνατο σημείο των μελετών. Ασαφείς περιγραφές, από τους ασθενείς ή το περιβάλλον τους, για μετεγχειρητικές διαταραχές στη μνήμη ή τη γλωσσική κατανόηση έθεταν την υποψία και τον προβληματισμό χωρίς όμως να αποτελούν από μόνα τους χρήσιμα και αντικειμενικά εργαλεία στον ορισμό και στη διάγνωση της μετεγχειρητικής αυτής δυσλειτουργίας.^{xi} Οι πρώτες μεγάλες έρευνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νευροψυχολογικά τεστ για τον προσδιορισμό της ΜΓΔ δημοσιεύονται τη δεκαετία του '80. Το 1982 οι Savageau και συν. μελέτησαν 227 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, εξετάζοντάς τη γνωσιακή τους λειτουργία τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Χρησιμοποιώντας 2 τεστ, διαπίστωσαν πως το 30% από αυτούς παρουσίαζαν έκπτωση της νευρογνωσιακής τους λειτουργίας 9 μέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.^{xii} Επίσης, το 1986, οι Shaw και συν. προχώρησαν ακόμη περισσότερο εφαρμόζοντας ένα συνδυασμό από 10 ψυχομετρικά τεστ, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, σε 312 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το 80% αυτών παρουσίαζαν γνωσιακή δυσλειτουργία μία εβδομάδα μετά την επέμβαση.^{xiii} Εκτός από τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν, οι δύο αυτές έρευνες θεωρούνται σημαντικές διότι συνηγόρησαν υπέρ της αυστηρής χρήσης των νευροψυχολογικών δοκιμασιών για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, όπως άλλωστε είναι απαραίτητο σύμφωνα και με τον ορισμό της. Στα επόμενα χρόνια η έρευνα επεκτάθηκε και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις ορθοπαιδικής αλλά και χειρουργικής κοιλίας.^{xiv, xv} Σταδιακά, στην προσπάθεια ανεύρεσης των παραγόντων κινδύνου και της αιτιολογίας της ΜΓΔ, στις διάφορες έρευνες εισάγονται νέες παράμετροι ελέγχου, όπως η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών αναισθητικών τεχνικών, με πλέον χαρακτηριστική τη σύγκριση μεταξύ περιοχικής και γενικής αναισθησίας.^{xvi, xvii, xviii} Στην εξέλιξη της μελέτης της ΜΓΔ, σημαντική θέση κατέχει η Διεθνής Έρευνα πάνω στη ΜΓΔ (ISPOCD, International Study of Post Operative Cognitive Dysfunction).^{xix} Συμπεριλαμβάνοντας ένα μεγάλο δείγμα

ασθενών από 7 χώρες της Ευρώπης και τις Η.Π.Α., η έρευνα κατέληξε σε σημαντικά συμπεράσμα-τα τόσο για τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΜΓΔ όσο και για την πραγ-ματική συχνότητά της, αποτελώντας μέχρι σήμερα σημείο αναφοράς της διεθνούς βιβλιο-γραφίας που αφορά στη μελέτη της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας.

1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΓΔ

Παρά τη γενική παραδοχή ότι η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία αποτελεί μία παθολογική οντότητα που αφορά ένα ποσοστό ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές ή μη επεμβάσεις, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη συχνότητα που εμφανίζεται αυτή η διαταραχή. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει μεγάλη διαφοροποίηση ως προς τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών. Έτσι, παρουσιάζονται μελέτες όπου το ποσοστό της ΜΓΔ ανέρχεται στο 80%, σε άλλες εμφανίζεται πιο χαμηλό, περί το 60%, ενώ κάποιες το παρουσιάζουν ακόμη χαμηλότερο, κοντά στο 30%.^{12, 13, xx, xxi, xxii} Οι διακυμάνσεις αυτές καθιστούν δυσχερή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών και κατά συνέπεια την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Είναι δύσκολο επομένως να υπάρξει ακριβής εκτίμηση τόσο της συχνότητας των γνωσιακών ελλειμμάτων όσο και της διάρκειάς τους μετά την επέμβαση. Τα προβλήματα αυτά οφείλονται στην απουσία κοινής μεθοδολογίας στην εκτέλεση αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Η προσπάθεια να τεθούν τα ζητήματα αυτά καθώς και για την επίτευξη ομοφωνίας όσον αφορά στη μελέτη της ΜΓΔ έγινε σε δύο διεθνείς συναντήσεις για τη μετεγχειρητική νευρογνωσιακή έκβαση. Από τα συμπεράσματά τους, καθώς και από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, διαπιστώνεται η ύπαρξη διαφόρων παραγόντων στους οποίους οφείλονται οι μεγάλες διακυμάνσεις της συχνότητας της ΜΓΔ.^{xxiii, xxiv, xxv} Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

1. η ποικιλότητα των χειρουργικών επεμβάσεων
2. επιλογή ομάδων μελέτης: χαρακτηριστικά, κριτήρια αποδοχής-αποκλεισμού των ασθενών
3. η χρήση ομάδας ελέγχου (control group)
4. κριτήρια προσδιορισμού της γνωσιακής δυσλειτουργίας
5. επιλογή των δοκιμασιών (tests)
6. ο χρόνος εκτέλεσης των νευροψυχολογικών δοκιμασιών
7. προεγχειρητική επίδοση αναφοράς (preoperative baseline performance)

1.3.1 Ποικιλότητα των χειρουργικών επεμβάσεων

Τα γνωσιακά ελλείμματα έχουν μελετηθεί εκτενώς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, καθώς σε αυτές έγιναν οι πρώτες παρατηρήσεις. Ωστόσο, μετά την διαπίστωση ότι η ΜΓΔ υφίσταται ως παθολογία, η μελέτη επεκτάθηκε και σε άλλα είδη καλύπτοντας, με τον τρόπο αυτό, μεγάλο εύρος χειρουργικών επεμβάσεων. Έχουν καταγραφεί αποτελέσματα ύστερα από επεμβάσεις μικρής βαρύτητας, όπως εκείνες για την αποκατάσταση καταρράκτη, μεσαίας βαρύτητας της γενικής χειρουργικής και της ορθοπαιδικής αλλά και μεγάλης βαρύτητας αγγειοχειρουργικές και θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.^{xxvi, xxvii, xxviii, xxix, xxx} Οι μεγάλες διαφορές μεταξύ των επεμβάσεων αυτών στη διάρκεια, τις χειρουργικές και αναισθητικές τεχνικές, τη διεγχειρητική χορήγηση φαρμάκων, τις διαταραχές υγρών και την αιμορραγία καθώς και τον μετεγχειρητικό πόνο, δεν επιτρέπουν την ασφαλή σύγκριση των αποτελεσμάτων τους ως προς τα ποσοστά και το είδος των γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά. Εκτός όμως από τα διαφορετικά είδη

επεμβάσεων, σημαντι-κό ρόλο στη διακύμανση των ποσοστών της ΜΓΔ παίζει και η διαφορετική χειρουργική τεχνική που εφορμίζεται στον ίδιο τύπο επέμβασης. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων όπου η ίδια επέμβαση (αορτοστεφανιαία παράκαμψη) μπορεί να πραγματοποιηθεί με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας ή με πάλλουσα καρδιά, να εφαρμοστεί μέτρια ή βαθιά υποθερμία ή να διαφέρει ο ρυθμός επαναθέρμανσης.^{xxxix} Οι τεχνικές αυτές παρέχουν διαφορετικού βαθμού προστασία του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα τα άλλοτε άλλα ποσοστά ΜΓΔ που καταγράφονται να μη μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους και τα συμπεράσματα των μελετών αυτών να μην μπορούν να γενικευθούν.

1.3.2 Επιλογή ομάδων μελέτης Χαρακτηριστικά, κριτήρια αποδοχής-αποκλεισμού των ασθενών

Η απουσία ενός συγκεκριμένου πλαισίου, σύμφωνα με το οποίο θα διεξάγονται οι έρευνες για τη ΜΓΔ, έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη ανομοιομορφία στο σχεδιασμό τους, στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες, σκόπιμο ή ακούσιο αποκλεισμό ασθενών και, κατά συνέπεια, μεγάλη μεταβλητότητα στα αποτελέσματα. Σημαντικό παράγοντα αποτελεί το ηλικιακό εύρος των ομάδων της έρευνας. Οι πρώτες μελέτες αφορούσαν “ηλικιωμένους” ασθενείς, γεγονός μάλλον λογικό αφού οι επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στις οποίες έγιναν οι έρευνες αυτές πραγματοποιούνται σε άτομα συνήθως μεγάλης ηλικίας.^{8, 10} Η εξέλιξη των χειρουργικών και αναισθησιολογικών τεχνικών, αλλά και της μετεγχειρητικής υποστήριξης στις επεμβάσεις αυτές, είχε σαν αποτέλεσμα την πραγματοποίησή τους σε ασθενείς περισσότερο προχωρημένης ηλικίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι η μέση ηλικία των ασθενών που υποβάλλονταν σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αυξήθηκε από τα 52 έτη το 1974 στα 65 έτη το 1996.^{xxxii} Ο εγκέφαλος των ηλικιωμένων ασθενών διαφέρει από αυτόν των νεότερων όσον αφορά στη διαθεσιμότητα, κατανομή και βιοχημική συμπεριφορά νευροδιαβιβαστών και υποδοχέων και στις μεταβολικές λειτουργίες. Το γεγονός αυτό ελαττώνει τη λειτουργική ικανότητά του, με αποτέλεσμα αδυναμία αντιρρόπησης του στρες που του προκαλεί η αναισθησία και η χειρουργική επέμβαση. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη ικανότητα εκμάθησης και απομνημόνευσης -σε μια σειρά από νευρογνωσικά τεστ- σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, συγκρινόμενους με ασθενείς ηλικίας μεταξύ 65 και 75 ετών.²⁷ Παρά την αρχική εμμονή των συγγραφέων στη μελέτη της ΜΓΔ σε μεγάλες ηλικίες, με την επέκταση της έρευνας στις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αρχίζουν οι αναφορές και σε νεότερα άτομα.^{xxxiii} Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί πως οι έρευνες στην Ευρώπη χαρα-κτηρίζονται, σε γενικές γραμμές, από πληθυσμούς νεότερων και με λιγότερα συνοδά προβλήματα ατόμων, σε σχέση με εκείνες στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου οι πληθυσμοί συμπεριλαμβάνουν ασθενείς συγκριτικά μεγαλύτερης ηλικίας και με βαρύτερη παθολογία.^{xxxiv} Σε κάποιες μάλιστα περιλαμβάνονται τόσο νεότεροι όσο και ηλικιωμένοι ασθενείς ταυτόχρονα. Στην περίπτωση αυτή ωστόσο, η βελτίωση που συχνά παρουσιάζουν μετεγχειρητικά στα τεστ οι νεότεροι -λόγω της εκμάθησης από την επανάληψη των τεστ- μπορεί να αντιροπήσει την έκπτωση που παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι, αλλοιώνοντας έτσι το τελικό αποτέλεσμα, με συνέπεια η συνολική εικόνα να εμφανίζεται αμετάβλητη παρά την επιδείνωση των ηλικιωμένων.^{xxxv} Συμπερασματικά, παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση των μελετών αναφορικά με την ηλικία, γεγονός που οδηγεί σε σημαντικές διακυμάνσεις της αναφερόμενης συχνότητας της ΜΓΔ και σε δυσκολία στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των ερευνών. Έτσι, τα συμπεράσματα σχετικά με τη συχνότητα της ΜΓΔ νεότερων ερευνών, με μεγαλύτερη

ποικιλία ηλικιών, είναι δύσκολο να τεθούν στην ίδια βάση μελέτης με εκείνα των αρχικών μελετών που αφορούσαν μόνο ηλικιωμένους.

Η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, και ιδιαίτερα η εμφάνιση κατάθλιψης κατά την περιεγχειρητική περίοδο, αποτελεί σημαντική παράμετρο στην εμφάνιση της ΜΓΔ. Στην ψυχιατρική είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη συνδέεται με γνωσιακές διαταραχές, ενώ μπορεί να επηρεάσει τη διάθεση του ατόμου που εκδηλώνεται με απροθυμία στην εκτέλεση ή μειωμένη απόδοση στα διάφορα νευροψυχολογικά τεστ.² Επίσης, η περιεγχειρητική περίοδος χαρακτηρίζεται από μεταβολές του ψυχισμού του αρρώστου και είναι δυνατό να πυροδοτήσει την εμφάνιση διαταραχών όπως εκδήλωση ανησυχίας ή και κατάθλιψη, ιδιαίτερα πριν από μεγάλες και σοβαρές επεμβάσεις, όπως σε περιπτώσεις καρκίνου. Οι Ancelin και συν. παρατήρησαν ότι σε ομάδα ασθενών που μελετήθηκαν προεγχειρητικά, το 21% πληρούσε τα κριτήρια μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε σχέση με το 14% του γενικού πληθυσμού ίδιας ηλικίας. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μειωμένη απόδοση σε νευροψυχολογικά τεστ, ιδιαίτερα σε εκείνα που αφορούν τη μνήμη.²⁷ Αυτή η συσχέτιση, μεταξύ κατάθλιψης προεγχειρητικά με αυξημένα ποσοστά γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά, έχει καταγραφεί πριν αρκετά χρόνια.^{xxxvi} Επομένως, για την ορθότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών πριν την επέμβαση και να ανιχνεύονται πιθανές μεταβολές της. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή ειδικών ερωτηματολογίων όπως είναι η Κλίμακα Κατάθλιψης του Zung (Zung Depression Scale), η Γηριατρική Κλίμακα της Κατάθλιψης (Geriatric Depression Scale) και η Κλίμακα Ταξινόμησης της Κατάθλιψης του Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression).^{xxxvii, xxxviii, xxxix} Η σύσταση αυτή συμπεριλαμβάνεται και στα συμπεράσματα των διεθνών συναντήσεων για τη νευρογνωσιακή μετεγχειρητική έκβαση.²³ Επίσης, άμεσα συνδεδεμένο με αυτή την κατάσταση -αν και όχι μόνο με αυτή- είναι και το φαινόμενο της “εγκατάλειψης” της έρευνας (**drop-out**). Συγκεκριμένα, ένας αριθμός ατόμων δεν ολοκληρώνουν τα νευροψυχολογικά τεστ που εφαρμόζονται για την ανίχνευση της ΜΓΔ. Συνήθως, η έλλειψη ενδιαφέροντος αλλά και χρόνου, η μη κατανόηση των οδηγιών για την εκτέλεση των τεστ, η σωματική εξάντληση, η κατάθλιψη αλλά και οι γνωσιακές διαταραχές καθεαυτές μπορεί να οδηγήσουν ορισμένους ασθενείς σε εκδήλωση απροθυμίας για την ολοκλήρωση και τελικά στην εγκατάλειψη των δοκιμασιών αυτών.⁷ Ασθενείς που παρουσιάζουν γνωσιακά ελλείμματα μετεγχειρητικά, εμφανίζονται απρόθυμοι στην εκτέλεση των δοκιμασιών, είτε λόγω πραγματικής αδυναμίας, είτε -πολλές φορές- λόγω συνειδητής αποχής, προκειμένου να μην αποκαλυφθεί αυτή η διαταραχή τους. Επίσης, σε έρευνες που εξετάζουν τη ΜΓΔ σε μακροπρόθεσμη βάση, η αδυναμία ανεύρεσης των ασθενών (follow up) αλλά και ο θάνατος ορισμένων από αυτούς μεταβάλλει το εξεταζόμενο δείγμα.³² Συνεπώς, άτομα που έχουν πράγματι εμφανίσει ΜΓΔ δε θα συμπεριληφθούν στο τελικό ποσοστό που θα εμφανίσει η εκ-άστοτε μελέτη, προκαλώντας τεχνητά ψευδή ελάττωση της αναφερόμενης συχνότητας της ΜΓΔ. Υποθέτοντας ότι σε μία έρευνα το αναφερόμενο ποσοστό ΜΓΔ είναι 20% και το ποσοστό εγκατάλειψης είναι 10%, τότε το πραγματικό ποσοστό ΜΓΔ θα μπορούσε να ανέρχεται έως και το 30%. Είναι πάντως ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε μεγάλο ποσοστό ερευνών δεν καταγράφεται το ποσοστό εγκατάλειψης παρά το ότι αυτό μπορεί να είναι σημαντικό. Από τη διεθνή βιβλιογραφία, και όπου αυτό αναφέρεται, το ποσοστό της κυμαίνεται μεταξύ 10% έως 30%, ενώ έχει αναφερθεί ποσοστό έως και 51% μετά από επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς.^{7, xl} Αξίζει να αναφερθεί ότι στη Διεθνή Έρευνα πάνω στη ΜΓΔ (ISPOCD) το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 22%.¹⁹

Σε έρευνα όπου έγινε επανεξέταση των ασθενών 6 εβδομάδες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, βρέθηκε ότι εκείνοι που προσήλθαν για επανεκτίμηση της γνωσιακής τους λειτουργίας ήταν οι περισσότεροι μορφωμένοι και είχαν επιτύχει προεγχειρητικά υψηλότερες επιδόσεις στα τεστ από εκείνους που εγκατέλειψαν την έρευνα. Επομένως, το

αναφερόμενο ποσοστό γνωσιακής δυσλειτουργίας πιθανότατα υποεκτίμησε την πραγματική συχνότητά της, αφού οι περισσότεροι επηρεασμένοι ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ συγχρόνως τίθεται και ζήτημα μεροληψίας στην έρευνα αφού συμπεριλαμβάνονται ουσιαστικά ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.^{xli} Επιπλέον, υπάρχει και η περίπτωση όπου ασθενείς εγκαταλείπουν ορισμένα μόνο τεστ από το σύνολο αυτών που έχει οριστεί να εκτελέσουν, με αποτέλεσμα αυτά ουσιαστικά να μην ολοκληρώνονται. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών μπορεί να ερμηνευτούν από τους εκάστοτε ερευνητές με διαφορετικούς τρόπους. Άλλοτε μπορεί να υπολογιστεί η μέση τιμή από τους ασθενείς που συμμετείχαν μόνο, άλλοτε μπορεί να ληφθούν υπόψιν τα χειρότερα ή καλύτερα αποτελέσματα, ενώ στην πλειοψηφία τους τα τεστ αυτά αποκλείονται από τη μελέτη.^{xlii, xliii} Είναι επομένως προφανές ότι στις περιπτώσεις αυτές ανακύπτει πρόβλημα τόσο στην ορθότητα της ερμηνείας των αποτελεσμάτων, όσο και μεροληψίας (bias) των ερευνητών. Όσον αφορά στα τεστ που δεν ολοκληρώνονται, ορθότερη επιλογή θεωρείται η εξαίρεσή τους από τη διαδικασία υπολογισμού της ΜΓΔ, αφού τα στοιχεία που λείπουν δε μπορούν να υποκατασταθούν με κάποιο τρόπο. Εφόσον η έλλειψη αυτών των στοιχείων οφείλεται στην ίδια τη ΜΓΔ τότε με τον τρόπο αυτό θα υποεκτιμηθεί η συχνότητά της. Ωστόσο, αυτό είναι προτιμότερο από το αντίθετο, δηλαδή τη μεγέθυνση του προβλήματος χρησιμοποιώντας ελλιπή ή ανύπαρκτα στοιχεία από τους ασθενείς.^{xliv} Παράλληλα με την ψυχολογική κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών έχει καταγραφεί ως πρόσθετος παράγοντας που επηρεάζει τη μετεγχειρητική γνωσιακή τους κατάσταση. Θεωρείται ότι άτομα με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης είναι, κατά κάποιο τρόπο, προστατευμένα έναντι της εμφάνισης ΜΓΔ σε σχέση με άτομα λιγότερο μορφωμένα, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν σε αρκετές περιπτώσεις μικρότερα ποσοστά ΜΓΔ.^{19, 27} Ωστόσο, σε πολλές μελέτες η παράμετρος αυτή είτε δεν καταγράφεται είτε δε λαμβάνεται υπόψιν στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη ΜΓΔ, με αποτέλεσμα έναν επιπρόσθετο παράγοντα ανομοιογένειας μεταξύ των ερευνών.^{xlv}

Πρόσφατα έχει εισαχθεί ο όρος της **Ήπιας Γνωσιακής Έκπτωσης (Mild Cognitive Impairment, MCI)**, η οποία αντιπροσωπεύει μία μεταβατική περιοχή της γνωσιακής λειτουργίας μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της ήπιας μορφής άνοιας (mild dementia). Η συγκεκριμένη κατάσταση χαρακτηρίζεται από γνωσιακές διαταραχές ασύμβατες με την ηλικία και το επίπεδο μόρφωσης του ατόμου, με έμφαση κυρίως στη μνήμη, η έκπτωση της οποίας αποτυπώνεται και στα αντίστοιχα τεστ.^{4, xlvii} Η κατάσταση αυτή επιτρέπει αρχικά στο άτομο να παραμένει λειτουργικό στην καθημερινή του δραστηριότητα, ωστόσο σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να εξελιχθεί σε άνοια ή νόσο Alzheimer, ενώ παράλληλα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{xlvii, xlviii} Η διαταραχή μπορεί να εντοπιστεί προεγχειρητικά με διάφορες δοκιμασίες, όπως η MoCA (**Montreal Cognitive Assessment**).^{xlix} Ωστόσο, στην πλειοψηφία των ερευνών, και ενώ είναι απαραίτητο, δεν γίνεται προεγχειρητικά ανίχνευση των ατόμων που μπορεί να την παρουσιάζουν, γεγονός που είναι δυνατό να αλλοιώσει τα πραγματικά ποσοστά ΜΓΔ.

Σε μεγάλο αριθμό μελετών, η επιλογή ή η απόρριψη των ασθενών βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια που αφορούν στην προεγχειρητική τους κατάσταση. Έτσι, ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ή εισάγονται επείγοντως στο χειρουργείο αποκλείονται από τέτοιες μελέτες, αφού δεν υπάρχει το απαιτούμενο χρονικό περιθώριο για την πραγματοποίηση των νευροψυχολογικών τεστ προεγχειρητικά. Παράλληλα, στα κριτήρια αποκλεισμού συχνά συμπεριλαμβάνονται παθολογικές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η στένωση των καρωτιδίων, η νεφρική ανεπάρκεια καθώς και διάφορα καρδιολογικά νοσήματα. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας επιλογής είναι να δημιουργείται τελικά ένα δείγμα που περιλαμβάνει τους “υγιέστερους” από τους ασθενείς, αυτούς δηλαδή με τα λιγότερα συνοδά νοσήματα, δείγμα δηλαδή που δεν αντιπροσωπεύει πλήρως το γενικό πληθυσμό. Προφανώς λοιπόν τα καταγραφόμενα ποσοστά ΜΓΔ αναφέρονται σε αυτές τις ομάδες μόνο και δεν αντιπροσωπεύουν το σύνολο

λο, αποτελώντας έτσι παράγοντα μεροληψίας (bias) και ταυτόχρονα σημαντικό μειονέκτημα των συγκεκριμένων μελετών.^{32,1}

1.3.3 Χρήση ομάδας ελέγχου

Η επιλογή και η χρήση της ομάδας ελέγχου στις επιστημονικές μελέτες παίζει σημαντικό ρόλο στον σωστό σχεδιασμό και την εκτέλεσή τους. Επηρεάζει την αποδοχή τους σε επίπεδο ηθικής και δεοντολογίας, την ποιότητα και την αξιοπιστία των συμπεράσμα-των τους, ενώ επίσης συμβάλλει στον περιορισμό των παραγόντων μεροληψίας. Η ομάδα ελέγχου πρέπει να επιλέγεται από τον ίδιο πληθυσμό όπως και η ομάδα μελέτης, να παρουσιάζει τα ίδια χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία και το επίπεδο μόρφωσης, και να υποβάλλεται στην ίδια αντιμετώπιση με εξαίρεση μόνο τον παράγοντα ο οποίος μελετάται.^{li} Η ιδεώδης μελέτη θα πρέπει να περιλαμβάνει δύο ομάδες ελέγχου, μία χειρουργική και μία μη. Η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει παρόμοιο αριθμό ατόμων με την ομάδα μελέτης, τα οποία έχουν λάβει γενική αναισθησία παρόμοιας διάρκειας με εκείνα που μελετώνται.^{lii} Στη μελέτη της ΜΓΔ, ενώ ορισμένες από τις πρώτες έρευνες που δημοσιεύτηκαν συμπεριέλαβαν και ομάδες ελέγχου, στη συνέχεια η επικρατούσα τάση ήταν η αντίθετη, παρά και τη σχετική σύσταση σε διεθνές επίπεδο.^{23, liii, liv} Οι Selnes και συν. αναφέρουν πως από τις έρευνες που αφορούν στη ΜΓΔ μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, λίγες περιέλαβαν ομάδες ελέγχου και ακόμη λιγότερες περιέλαβαν ομάδες με παρόμοια παθολογία του καρδιαγγειακού με τους υπό μελέτη ασθενείς. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων με αποτέλεσμα να μην είναι ξεκάθαρο αν η παρατηρούμενη γνωσιακή έκπτωση οφείλεται σε κάποιον από τους υπό μελέτη αιτιολογικούς παράγοντες, όπως η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, ή σε άλλους όπως η ηλικία ή οι αγγειακές βλάβες του εγκεφάλου.^{lv} Επίσης η χρήση ομάδας ελέγχου από διαφορετικό είδος χειρουργικής επέμβασης θα επέτρεπε στους ερευνητές να προσδιορίσουν αν η γενική αναισθησία και το χειρουργικό στρες επηρεάζουν τη γνωσιακή λειτουργία ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης, ωστόσο στην πλειοψηφία των ερευνών κάτι τέτοιο δεν εφαρμόζεται. Η δυσκολία στην ανεύρεση ατόμων με παρόμοια χαρακτηριστικά με τους ασθενείς που μελετώνται αλλά και άλλες πρακτικές δυσκολίες προβάλλονται ως οι κυριότεροι λόγοι της απουσίας ομάδας ελέγχου. Στις έρευνες αυτές, δεν γίνεται σύγκριση του ποσοστού ΜΓΔ της ομάδας μελέτης με εκείνο μιας ομάδας ελέγχου, με αποτέλεσμα τα κριτήρια για το τί θεωρείται έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας να καθορίζονται αυθαίρετα. Έτσι προκύπτουν αποτελέσματα που ερμηνεύονται με δυσκολία και πολλές φορές καταλήγουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.^{55, lvi} Σε δημοσίευση της ομάδας της Μελέτης Octopus (Octopus Study group) το 2002 αναφέρθηκε ότι σε μία σειρά 248 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης το ποσοστό αυτών με ΜΓΔ 3 μήνες μετά το χειρουργείο ήταν 21% στις επεμβάσεις με πάλλουσα καρδιά και 29% σε εκείνες με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στην έρευνα δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου και οι συγγραφείς, βασιζόμενοι σε προηγούμενες έρευνες, προσδιόρισαν τη γνωσιακή έκπτωση ως μείωση της προεγχειρητικής επίδοσης στα τεστ κατά 20%, σε τουλάχιστον 20% εκείνων των τεστ που εφαρμόστηκαν.^{lvii} Η ίδια ομάδα συγγραφέων, σε συνέχεια της μελέτης αυτής, ανέλυσαν εκ νέου τα αποτελέσματά της χρησιμοποιώντας όμως μία ομάδα ελέγχου 112 υγιών ατόμων από το γενικό πληθυσμό. Ανακάλυψαν λοιπόν, εφαρμόζοντας τα ίδια κριτήρια όπως και στην αρχική μελέτη, ότι και η ομάδα ελέγχου παρουσίαζε γνωσιακή έκπτωση σε ποσοστό 28%, γεγονός που έθετε σε αμφισβήτηση τα ποσοστά των ασθενών με ΜΓΔ αλλά και το κατά πόσο αυτά δηλώνουν πραγματική γνωσιακή έκπτωση. Επιπλέον, επεκτείνοντας την έρευνα με την εφαρμογή πιο αυστηρών κριτηρίων για τον προσδιορισμό της ΜΓΔ, υπολόγισαν ότι τα ποσοστά των ατόμων με γνωσιακή έκπτωση τρεις μήνες μετά ήταν 7,7% στην ομάδα των χειρουργημένων και

4,6% στην ομάδα ελέγχου, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα -σχετικώς αυθαίρετα- κριτήρια προσδιορισμού της ΜΓΔ της αρχικής έρευνας, που εφαρμόστηκαν λόγω έλλειψης ομάδας ελέγχου, υπερεκτίμησαν τα ποσοστά γνωσιακής δυσλειτουργίας.^{lviii} Οι McKhann και συν., σε μελέτη για τα γνωσιακά ελλείμματα 1 χρόνο μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριέλαβαν δύο μη-χειρουργικές ομάδες ελέγχου αποτελούμενες από άτομα με ελεύθερο ιστορικό και άτομα με διεγνωσμένη στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν σημαντική μεταβλητότητα, εμφανίζοντας αρχικά μειωμένη απόδοση στα τεστ και στη συνέχεια βελτίωση στους δώδεκα μήνες μετά την επέμβαση, τόσο στις ομάδες μελέτης όσο και στις ομάδες ελέγχου. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι στην περίπτωση που δεν είχαν χρησιμοποιηθεί οι ομάδες ελέγχου, η πορεία της μεταβολής θα μπορούσε, λανθασμένα, να αποδοθεί σε γνωσιακή έκπτωση οφειλόμενη στη χειρουργική επέμβαση.^{lix}

1.3.4 Κριτήρια προσδιορισμού της γνωσιακής δυσλειτουργίας

Ένα από τα σημαντικότερα θέματα που αφορούν στη μελέτη της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας είναι η έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με τα κριτήρια προσδιορισμού της. Ενώ ο προσδιορισμός μίας στατιστικά σημαντικής μεταβολής κάποιου παραμέτρου είναι σχετικά ξεκάθαρος, ο αντίστοιχος προσδιορισμός σε μια σειρά από μετρήσεις που αφορούν σε διαφορετικά γνωσιακά πεδία του εγκεφάλου, προκειμένου να προσδιοριστεί η ΜΓΔ, είναι σαφώς δυσκολότερος. Ακόμη περισσότερο, η προσπάθεια προσδιορισμού της κλινικής σημασίας των μεταβολών αυτών είναι αμφισβητήσιμη. Έτσι, ενώ αναγνωρίζεται και καταγράφεται η γνωσιακή έκπτωση μετεγχειρητικά, το αν αυτή, θεωρείται ΜΓΔ ή όχι αλλά και το πόσο κλινικά σημαντική είναι η έκπτωση αυτή καθορίζεται από διάφορα κριτήρια που υιοθετεί, πολλές φορές αυθαίρετα, ο εκάστοτε ερευνητής. Το γεγονός αυτό ενισχύεται και από την έλλειψη οποιασδήποτε υπόδειξης ή σύστασης σχετικά με τα κριτήρια που μπορούν να εφαρμοστούν, αν και αναφέρεται σαν παρατήρηση ότι η ατομική μεταβολή (και όχι η συνολική της ομάδας μελέτης) στα νευρογνωσιακά τεστ αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο παράγοντα προσδιορισμού της ΜΓΔ.^{23, 24} Προκύπτουν έτσι αποτελέσματα που ποικίλλουν σημαντικά, ενώ παράλληλα είναι δύσκολη η οποιαδήποτε μεταξύ τους σύγκριση. Ενδεικτική αυτής της περίπτωσης είναι η μελέτη των Mahanna και συν. οι οποίοι εφαρμόζοντας 5 διαφορετικά κριτήρια προσδιορισμού για να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών τεστ σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, κατέληξαν σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Έτσι τα ποσοστά ΜΓΔ ανάλογα με την ερμηνεία που χρησιμοποιήθηκε κυμάνθηκαν: από 15,3% έως 66% κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, από 1,1% έως 34% έξι εβδομάδες μετά και από 3.4% έως 19.4% στους έξι μήνες μετά την επέμβαση, αποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό τη μεγάλη μεταβλητότητα των ποσοστών της ΜΓΔ ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της.^{lx} Ένας μεγάλος αριθμός κριτηρίων έχει καταγραφεί διαχρονικά από τις διάφορες έρευνες, με κάποια από αυτά να είναι περισσότερο δημοφιλή, αφενός μεν λόγω της συχνότερης αναφοράς τους σ'αυτές, αφετέρου δε λόγω της αποδεδειγμένα μεγαλύτερης ευαισθησίας τους στην ανίχνευση της ΜΓΔ.

Μία από τις συχνά αναφερόμενες μεθόδους προσδιορισμού αποτελεί εκείνη της **μίας τυπικής απόκλισης (one standard deviation-1 SD)** σύμφωνα με την οποία, ο ασθενής μίας ομάδας μελέτης θεωρείται ότι παρουσιάζει ΜΓΔ όταν η μετεγχειρητική του επίδοση σε ένα τεστ είναι ελαττωμένη κατά τουλάχιστον μία τυπική απόκλιση σε σχέση με την προεγχειρητική μέση τιμή της επίδοσης της ομάδας. Αυτός ο υπολογισμός της τυπικής απόκλισης από την προεγχειρητική μέση τιμή ενός συνόλου ασθενών στην πραγματικότητα αντανακλά τη μεταβλητότητα των επιδόσεων στα τεστ μεταξύ των ατόμων ενός πλη-

θυσμού. Η μέθοδος αυτή έχει εισαχθεί στη μελέτη της ΜΓΔ ύστερα από προηγούμενη εμπειρία από την κλινική νευροψυχολογία.^{1xi} Ωστόσο, η εφαρμογή της στον προσδιορισμό της ΜΓΔ ουσιαστικά στερείται θεωρητικής τεκμηρίωσης, έγινε μάλλον αυθαίρετα και μάλιστα φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς. Έτσι, η τιμή της τυπικής απόκλισης σε μία ομάδα ασθενών είναι συνήθως μεγαλύτερη από εκείνη ενός πληθυσμού υγιών ατόμων αφού η επίδοση των ασθενών μπορεί να επηρεαστεί από την νόσο για την οποία θα χειρουργηθούν. Σε κάθε περίπτωση η τυπική απόκλιση στις προεγχειρητικές δοκιμασίες διαφέρει μεταξύ των μελετών με αποτέλεσμα να καθίσταται προβληματική η σύγκριση μεταξύ τους.⁴⁴ Επίσης, υπάρχει το πρόβλημα του “**φαινομένου δαπέδου**” (**floor effect**), σύμφωνα με το οποίο ασθενείς που έχουν ήδη σημειώσει πολύ χαμηλές επιδόσεις προεγχειρητικά, είναι αδύνατο να παρουσιάσουν μετεγχειρητικά ελάττωση που θα είναι ίση με μία τυπική απόκλιση, οπότε παρά το ότι θα έχουν παρουσιάσει έκπτωση δε θα συμπεριληφθούν στον τελικό υπολογισμό του ποσοστού της ΜΓΔ. Χαρακτηριστικά αναφέρεται στην έρευνα των Mahanna και συν. ότι το 35% των ασθενών ταξινομήθηκαν λάθος λόγω του φαινομένου αυτού.^{45, 60} Επιπλέον, στους ασθενείς με υψηλές προεγχειρητικές επιδόσεις απαιτείται αναλογικά μεγαλύτερη ελάττωση στις μετεγχειρητικές επιδόσεις προκειμένου η μεταβολή αυτή να καταγραφεί ως ΜΓΔ.³² Παράλληλα, σύμφωνα και με τις σχετικές υποδείξεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και το **φαινόμενο εξάσκησης** (**practice effect**), κατά το οποίο το άτομο που υποβάλλεται σε κάποιο νευροψυχολογικό τεστ μετά από αλληπάλληλες επαναλήψεις του εξοικειώνεται με αυτό και αναπτύσσει στρατηγικές για την εκτέλεσή του, παρουσιάζοντας έτσι βελτίωση στις επιδόσεις του. Η παράβλεψη του φαινομένου αυτού στη μελέτη συνήθως υποεκτιμά τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ΜΓΔ, ενώ η επίδρασή του στο τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από το γνωστικό επίπεδο του ατόμου. Συνήθως, τα άτομα με τις αρχικά χειρότερες επιδόσεις δείχνουν να επωφελούνται από την εξάσκηση λόγω επανάληψης.^{23, 61, 1xii} Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς αυτούς, η μέθοδος χρησιμοποιείται και με παραλλαγές με στόχο τον πιο ακριβή και αξιόπιστο προσδιορισμό των αποτελεσμάτων. Οι παραλλαγές αυτές αφορούν στον αριθμό των τεστ που πρέπει να ελαττωθεί η προεγχειρητική επίδοση του ασθενούς κατά μία τουλάχιστον τυπική απόκλιση ώστε να χαρακτηριστεί ως ΜΓΔ. Έτσι, υπάρχουν έρευνες όπου αναφέρεται ως ΜΓΔ η ελάττωση της μετεγχειρητικής επίδοσης κατά μία τυπική απόκλιση σε τουλάχιστον δύο ή τρία από τα τεστ που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των ασθενών.^{29, 29, 1xiii} Εκτός από τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, ο συγκεκριμένος σχεδιασμός παρουσιάζει έναν επιπλέον προβληματισμό, αφού οι έρευνες διαφέρουν ως προς τον αριθμό των τεστ που χρησιμοποιήθηκαν. Είναι προφανές ότι το κριτήριο της μίας τυπικής απόκλισης είναι ευκολότερο να ικανοποιηθεί όταν ο αριθμός των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται αυξάνεται. Εάν χρησιμοποιηθούν 10 τεστ, τότε ο προσδιορισμός που βασίζεται σε πτώση σε δύο τεστ είναι λιγότερο αυστηρός σε σχέση με την περίπτωση που χρησιμοποιηθούν 5 τεστ. Επομένως ανακύπτει πρόβλημα στη δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διαφορετικές μελέτες. Το αποκαλούμενο και ‘**κριτήριο της μίας τυπικής απόκλισης**’ (**1 SD criterion**) έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα να αποκαλυφθούν γνωσιακά ελλείμματα τυχαία, μετά από επαναλαμβανόμενα τεστ, με την πιθανότητα αυτή να μεγαλώνει όσο μεγαλώνει ο αριθμός των δοκιμασιών που περιλαμβάνει το τεστ. Το γεγονός αυτό συμβαίνει χαρακτηριστικά στη διεθνή έρευνα ISPOCD, όπου όταν εφαρμόζεται ένα μόνο τεστ, το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν ελάττωση της γνωσιακής λειτουργίας κατά 1 SD είναι 0,6%, ενώ όταν εφαρμόζονται 5 τεστ τότε το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 29%. Ως αίτιο του φαινομένου αυτού αναφέρεται η μεγάλη μεταβλητότητα των επιδόσεων των ασθενών στα τεστ, που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη πιθανότητα εντόπισης της ΜΓΔ με αυξανόμενο αριθμό δοκιμασιών.¹⁹ Το συγκεκριμένο κριτήριο έχει δεχτεί επιπλέον αρνητική κριτική σχετικά με τη δυνατότητά του να προσδιορίζει τη ΜΓΔ. Οι Grieco και συν., εφάρμοσαν στατιστικούς και μαθηματικούς υπολογισμούς εξετάζοντας τις πιθανότητες να παρατηρηθεί δια-

φορετικός βαθμός γνωσιακής έκπτωσης αν χρησιμοποιηθούν τεστ με 10 και τεστ με 22 διαφορετικές παραμέτρους. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι λαμβάνοντας υπόψιν μόνο εκείνες τις περιπτώσεις όπου η έκπτωση υπερβαίνει ένα συγκεκριμένο -αυθαίρετο- όριο καταλήγουμε σε λάθος αποτελέσματα, αφού ένα άτομο που μπορεί να παρουσιάζει γνωσιακή έκπτωση, μικρότερη του ορίου που έχει τεθεί, σε όλες τις παραμέτρους ενός τεστ θα χαρακτηριστεί φυσιολογικό, ενώ κάποιο άλλο που παρουσιάζει πτώση μεγαλύτερη του ορίου σε κάποιες παραμέτρους και άνοδο σε κάποιες άλλες θα θεωρηθεί ότι παρουσιάζει ΜΓΔ.^{lxiv} Παρόμοιος τρόπος προσδιορισμού έχει αναφερθεί σε έρευνα όπου για τον προσδιορισμό της ΜΓΔ η μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας ορίστηκε στο 0,5 της τυπικής απόκλισης. Συγκεκριμένα, οι Mc Khann και συν. βασίστηκαν σε προηγούμενη μελέτη όπου προσδιορίστηκε στατιστικά η επίδραση του φαινομένου εξάσκησης στις μετρήσεις και υπολογίστηκε σε 0,5 SD.⁶² Έτσι, αφαιρώντας από την 1 SD την 0,5 SD που οφείλεται στην εξάσκηση, υπέθεσαν ότι μία πτώση κατά 0,5 SD μπορεί να θεωρηθεί στατιστικά επαρκής για να θεωρηθεί μεταβολή αυτή ως ΜΓΔ.^{lxv}

Δημοφιλής μέθοδος στατιστικού προσδιορισμού της ΜΓΔ είναι εκείνη που βασίζεται στην εκατοστιαία πτώση των μετεγχειρητικών επιδόσεων των ασθενών σε σχέση με τις προεγχειρητικές. Συγκεκριμένα γνωσιακή έκπτωση θεωρείται ότι συμβαίνει όταν η πτώση αυτή είναι τουλάχιστον 20%, στο 20% των χρησιμοποιούμενων τεστ.^{lxvi, lxvii} Θεωρείται περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος από εκείνη της μίας τυπικής απόκλισης αφού έχει τη δυνατότητα να αντιμετωπίζει τα προβλήματα που ανακύπτουν λόγω του φαινομένου δαπέδου, ενώ μπορεί να ανιχνεύσει γνωσιακή έκπτωση σε άτομα με χαμηλές προεγχειρητικές επιδόσεις.^{45, 60} **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.** Επίσης, τα αποτελέσματα που προκύπτουν με την εφαρμογή του συγκεκριμένου κριτηρίου είναι δυνατόν να γενικευθούν και σε άλλες έρευνες. Ωστόσο, παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι μικρές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας έχουν μεγαλύτερη επίπτωση στην περίπτωση ασθενών με χαμηλές επιδόσεις, συγκρινόμενες με ίδιας έκτασης μεταβολές σε ασθενείς με υψηλότερες όμως επιδόσεις.^{45, 60}

Τα αποτελέσματα διαφορετικών νευροψυχολογικών τεστ είναι δυνατό να συνδυαστούν και να εκφραστούν ως ένα σύνθετο μέγεθος το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα από ένα πλήθος δοκιμασιών που εφαρμόζονται σε μία έρευνα. Η πρακτική αυτή, παρά το γεγονός ότι κάθε δοκιμασία αντανακλά συγκεκριμένο γνωσιακό πεδίο του εγκεφάλου και η ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων σε ένα ενιαίο, σύνθετο μέγεθος μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια επιμέρους πληροφοριών, θεωρείται ότι διευκολύνει την καλύτερη κατανόησή τους αλλά και τη δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των ερευνών. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.** Μία τέτοια μέθοδο αποτελεί το χαρακτηριζόμενο ως “**αποτέλεσμα z**” (**z-score**) που έχει εφαρμοστεί σε μεγάλο αριθμό ερευνών, μεταξύ των οποίων και στην ISPOCD, μία από τις πιο ουσιαστικές έρευνες πάνω στη ΜΓΔ.^{19, 26, lxviii} Ο υπολογισμός γίνεται αρχικά για κάθε τεστ ξεχωριστά ενώ ακολουθεί ο υπολογισμός για το σύνολο των τεστ. Συγκεκριμένα, αρχικά αφαιρείται η προεγχειρητική επίδοση του ασθενούς (**X₁**) από την μετεγχειρητική (**X₂**) και υπολογίζεται έτσι η μεταβολή της (**ΔX**). Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζεται και η μέση τιμή μεταβολής της ομάδας ελέγχου (**ΔX_C**). Η **ΔX_C** αφαιρείται από τη **ΔX** (**ΔX - ΔX_C**) και το αποτέλεσμα αυτό διαιρείται με την τιμή της τυπικής απόκλισης της μεταβολής για την ομάδα ελέγχου **SD(ΔX_C)**. Υπολογίζεται έτσι μία τιμή z για κάθε τεστ ξεχωριστά, ενώ οι τιμές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό μίας συνδυασμένης τιμής **z_{cd}** (**z combined**) διαιρώντας το άθροισμα των z (**ΣZ_{a,b,...}**) από τα διαφορετικά τεστ με το άθροισμα των τυπικών αποκλίσεων των μεταβολών για όλα τα τεστ της ομάδας ελέγχου **SD(ΣZ_C)**.

$$\text{Z-score} = \frac{\Delta X - \Delta X_C}{SD(\Delta X_C)}, \quad \text{Z}_{cd} = \frac{\Sigma Z_{a,b,\dots}}{SD(\Sigma Z_C)}$$

SD(ΔX_C)**SD(ΣZ_C)**

Προφανώς αποτέλεσμα που έχει θετικό πρόσημο αντιστοιχεί σε μετεγχειρητικές επιδόσεις ελαττωμένες σε σχέση με τις προεγχειρητικές, άρα υποδηλώνει γνωσιακή έκπτωση. Ως μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία ορίζεται εκείνη η περίπτωση όπου η συνδυασμένη τιμή για όλα τα τεστ είναι μεγαλύτερη από 2 ($Z_{Cd} > 2$) ή, στην περίπτωση που αναλύονται τα επιμέρους τεστ χωριστά, όταν οι τιμές z σε τουλάχιστον δύο τεστ είναι μεγαλύτερες από 2 (**z-score > 2**).^{lxiix} Η τιμή αυτή επιλέχθηκε από τα αποτελέσματα της ISPOCD έρευνας. Συγκεκριμένα, για τον καθορισμό της λήφθηκε υπόψιν η γενική ελάττωση σε όλα τα τεστ καθώς και η σημαντική ελάττωση σε ορισμένα μόνο από αυτά. Επίσης, αναλύθηκαν και τα αποτελέσματα από την ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε λοιπόν ότι το 2,5% των ατόμων της ομάδας ελέγχου είχε z-score > 2 και αυτή η τιμή ερμηνεύθηκε ως σοβαρή γνωσιακή έκπτωση.¹⁹ Με τις z τιμές δημιουργείται μία μεταβλητή διχοτόμησης (dichotomous variable) η οποία διαχωρίζει τα άτομα με γνωσιακή δυσλειτουργία από εκείνα που δεν παρουσιάζουν τέτοια διαταραχή, ενώ παράλληλα η μέθοδος αυτή παρέχει μία ένδειξη του μεγέθους της διαταραχής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί ο περιορισμός της σημαντικότητας τόσο του φαινομένου δαπέδου όσο και του **φαινομένου οροφής (ceiling effect)**. Σύμφωνα με το τελευταίο, εφόσον ένας ασθενής επιτύχει πολύ υψηλές επιδόσεις στα τεστ προεγχειρητικά οποιεσδήποτε μεταβολές μετεγχειρητικά θα είναι δύσκολο να προσδιοριστούν, ιδιαίτερα δε οι μικρές μεταβολές θα υποεκτιμηθούν. Σε σημαντική ελάττωση της γνωσιακής λειτουργίας, γίνεται αντιληπτό ότι το Z_{Cd} θα εκφράζει είτε πτώση σε πολλά τεστ είτε πολύ μεγάλη πτώση σε ορισμένα μόνο από αυτά. Αν, στην πλειοψηφία των δοκιμασιών, οι επιδόσεις είναι σταθερές ενώ σε μία ή δύο είναι σημαντικά ελαττωμένες, είναι φανερό ότι το Z_{Cd} θα έχει τιμή κοντά στο μηδέν, υποδεικνύοντας ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει ΜΓΔ. Συνεπώς, σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν αυτές οι επιμέρους μεταβολές πέρα από το Z_{Cd} .^{44, 61, 69}

Στην προσπάθεια για τον ακριβέστερο προσδιορισμό των μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας εντάσσεται και η εισαγωγή μίας ακόμη μεθόδου, του **δείκτη αξιόπιστης μεταβολής (reliable change index-RCI)**. Ο δείκτης αυτός προσδιορίζει το εύρος εντός του οποίου μπορεί να κυμαίνεται η επίδοση ενός ασθενούς, το οποίο οφείλεται στην ελαττωμένη ακρίβεια που παρουσιάζουν οι διάφορες δοκιμασίες. Η πρόταση για την εισαγωγή της μεθόδου έγινε από τους Jacobson και Truax και ο υπολογισμός του δείκτη γίνεται διαιρώντας τη μεταβολή της επίδοσης σε ένα τεστ (αφαιρώντας την προεγχειρητική τιμή από τη μετεγχειρητική) με το τυπικό σφάλμα της διαφοράς των δύο τιμών. Εκφράζοντας τη μεταβολή σε σχέση με το σφάλμα, η μέθοδος δίνει μία ένδειξη της σημαντικότητας της μεταβολής, προσδιορίζοντας ουσιαστικά αν πρόκειται πράγματι για ΜΓΔ. Ο RCI διασφαλίζει ότι η παρατηρούμενη μεταβολή είναι στατιστικά σημαντική, πραγματική, δεν είναι τυχαία παρατήρηση και δεν οφείλεται σε σφάλμα στη μέτρηση.^{lxx} Την αρχική μέθοδο ακολούθησαν τροποποιήσεις, κυρίως όσον αφορά στον τρόπο υπολογισμού. Έτσι, η τροποποίηση από τους Chelune και συν. επιχειρεί να διορθώσει το σφάλμα της μέτρησης καθώς και την επίδραση του φαινομένου εξάσκησης, εισάγοντας στον υπολογισμό και τις μέσες τιμές (προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές) όλης της ομάδας μελέτης, ενώ η αντίστοιχη του Hsu διορθώνει την επίδραση της στατιστικής εξάρτησης του μέσου όρου (**regression to the mean**) χρησιμοποιώντας το λεγόμενο συντελεστή αξιοπιστίας (**reliability coefficient**).^{lxxi, lxxii} Η εξάρτηση του μέσου όρου είναι ένα στατιστικό φαινόμενο όπου οι “ακραίες” μετρήσεις αναφοράς μιας δοκιμασίας τείνουν να γίνουν λιγότερο “ακραίες” ύστερα από επανειλημμένες εκτιμήσεις, ακόμη και όταν δεν έχει επέλθει πραγματική μεταβολή τους.^{lxxiii} Έτσι, αν σε μια σειρά μετρήσεων, για παράδειγμα της αρτηριακής πίεσης, παρατηρηθεί τυχαία μία μέτρηση που αποκλίνει σημαντικά από τη μέση τιμή των υπολοίπων, η εξάρτηση του μέσου όρου ορίζει ότι η πιθανότητα επανά-

ληψης μιας τέτοιας μέτρησης είναι εξαιρετικά χαμηλή και ότι η επόμενη θα είναι πιθανότατα πλησίον της μέσης τιμής. Πρόκειται για ένα εξαιρετικά σημαντικό στατιστικό φαινόμενο που μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικώς εσφαλμένα συμπεράσματα, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκτίμησης της ΜΓΔ, όπου αναλογικά μεγάλος αριθμός ασθενών με υψηλές επιδόσεις στις προεγχειρητικές δοκιμασίες να χαρακτηριστούν ως διαταραγμένοι γνωσιακά μετά την επέμβαση.^{lxxiv} Είναι πάντως περίεργο το γεγονός ότι, παρά τα προανα-φερθέντα, η εξάρτηση του μέσου όρου δεν αποτέλεσε ποτέ αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής και μελέτης από τους ερευνητές.

Επίσης, αναφέρεται και η τροποποίηση από τους Temkin και συν. η οποία προσπαθεί να βελτιώσει την αρχική πρόταση των Jacobson-Truax συμπεριλαμβάνοντας μια τροποποίηση για το φαινόμενο εξάσκησης, όπου χρησιμοποιούνται οι πραγματικές αλλά και οι αναμενόμενες επιδόσεις του ατόμου. Οι τελευταίες υπολογίζονται σύμφωνα με τις προεγχειρητικές, χρησιμοποιώντας όμως και ένα αριθμητικό μέγεθος που αντιπροσωπεύει το αποτέλεσμα του φαινομένου εξάσκησης, όπως αυτό υπολογίζεται από τις μετρήσεις στην ομάδα ελέγχου.^{lxxv} Με οποιονδήποτε τρόπο υπολογισμού, τιμές του RCI μεγαλύτερες από +1,645 ή μικρότερες από -1,645 εκφράζουν αξιόπιστες μεταβολές των επιδόσεων (βελτίωση ή επιδείνωση αντίστοιχα). Σχετικά με τον καλύτερο τρόπο υπολογισμού του RCI, υπάρχει συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία χωρίς όμως να υποδεικνύεται κάποια μέθοδος έναντι των υπολοίπων. Σχετικά με το γεγονός αυτό, δε θα πρέπει να παραλείπεται και η άγνοια πολλών ερευνητών για την ύπαρξη όλων αυτών των εναλλακτικών τρόπων υπολογισμού.^{lxxvi} Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι στη διεθνή βιβλιογραφία, στις περιπτώσεις που η ανάλυση της ΜΓΔ γίνεται με τη μέθοδο του RCI, στην πλειοψηφία τους εφαρμόζεται η τροποποιημένη μορφή από τους Chelune και συν., ενώ οι υπόλοιπες παραλλαγές χρησιμοποιούνται σπανιότερα αλλά σε σχετική ισοδυναμία μεταξύ τους.^{lxxvii} Αξίζει να αναφερθεί η τροποποίηση του RCI που έγινε από την ομάδα των ερευνητών που συμμετέχουν στην ISPOCD. Η προσπάθειά τους ξεκίνησε με αφορμή το σκεπτικισμό που αναπτύχθηκε σχετικά με τη μέθοδο αυτή, θεωρώντας ότι στερείται θεωρητικής βάσης δεδομένου ότι αναπτύχθηκε αυθαίρετα, περιλαμβάνει εκτιμήσεις της μεταβλητότητας οι οποίες δεν προέρχονται από δεδομένα από διαφορετικά χρονικά σημεία και δεν λαμβάνει υπόψιν την εξάσκηση των ατόμων μετά από επανειλημμένα νευροψυχολογικά τεστ. Οι μελετητές της ISPOCD ανέπτυξαν μία εκδοχή του RCI (I-RCI) η οποία ενσωματώνει στους υπολογισμούς εκτιμήσεις της επίδρασης που έχει η εξάσκηση του ασθενή στις τελικές επιδόσεις του και οι οποίες βασίζονται σε υπολογισμούς σε χρονικές στιγμές ίδιες με εκείνες της ομάδας μελέτης, από μία ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων που δεν υποβάλλονται σε επέμβαση.⁴⁴ Στη σύλληψή της, η τροποποίηση I-RCI προσομοιάζει εκείνη των Chelune και συν., ωστόσο διαφέρουν στον τρόπο υπολογισμού όπου η πρώτη χρησιμοποιεί την τυπική απόκλιση της μεταβολής στα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου, ενώ η τελευταία την αντίστοιχη τυπική απόκλιση της ομάδας μελέτης. Στα πλεονεκτήματα του δείκτη αξιόπιστης μεταβολής συγκαταλέγεται η ευαισθησία του σχετικά με την αξιοπιστία των δοκιμασιών. Έτσι, θεωρείται πως όσο λιγότερο αξιόπιστο είναι ένα τεστ, τόσο μεγαλύτερη μεταβολή θα πρέπει να σημειωθεί μετεγχειρητικά ώστε να χαρακτηριστεί αυτή στατιστικά σημαντική. Παράλληλα, δίνει τη δυνατότητα να εφαρμοστεί και σε περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται ομάδα ελέγχου, με τη γνωστή ωστόσο αδυναμία, δηλαδή του μεγαλύτερου σφάλματος στις μετρήσεις λόγω του φαινομένου της εξάσκησης. Αυτός άλλωστε είναι ο κύριος λόγος που αναπτύχθηκαν οι διάφορες παραλλαγές, ταυτόχρονα δε είναι το κύριο πλεονέκτημα σε σύγκριση με άλλες μεθόδους, γεγονός που αναδεικνύουν οι διάφορες έρευνες. Σε μελέτη όπου εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι του RCI και της μίας τυπικής απόκλισης (1 SD) βρέθηκε ότι με τη χρήση του RCI ανιχνεύθηκαν περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν ΜΓΔ σε σχέση με την άλλη μέθοδο. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου για την εκτίμηση της ΜΓΔ προτείνεται ως η πλέον αξιόπιστη και στατιστικά ισχυρή.^{lxxviii} Σε άλλη έρευνα, συγκρίθηκαν ο RCI, το 1 SD και η μέθοδος του 20% ως

προς την ευαισθησία και την ειδικότητα. Τα συμπεράσματα ήταν ότι ο RCI πλεονεκτεί των δύο άλλων μεθόδων και στις δύο παραμέτρους που εξετάστηκαν, επιτρέποντας έτσι την ακριβέστερη καταγραφή των πραγματικών μεταβολών και τον περιορισμό των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων. Ο αυθαίρετος προσδιορισμός των ορίων στις δύο άλλες μεθόδους αποτρέπει την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με τις πραγματικές μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας^{lxxix}. Η κύρια ένσταση που ανακύπτει για την εφαρμογή του δείκτη είναι ότι στη βασική του μορφή δεν εξαλείφεται η επίδραση του φαινομένου εξάσκησης στα αποτελέσματα, γεγονός που προϋποθέτει τροποποιήσεις, που έχουν τελικά εισαχθεί, αλλά και τη χρήση της κατάλληλης ομάδας ελέγχου. Παρά τη μεγάλη συζήτηση, σαν καταλληλότερη θεωρείται η χρήση μη χειρουργικής ομάδας ελέγχου, όπου οι δοκιμασίες θα εφαρμόζονται τις ίδιες χρονικές στιγμές όπως και με την ομάδα μελέτης. Επισημαίνεται ότι τα πλεονεκτήματα που απορρέουν από την εφαρμογή του RCI στις έρευνες για τον προσδιορισμό της ΜΓΔ προκύπτουν όταν χρησιμοποιούνται δοκιμασίες με ικανοποιητικά χαρακτηριστικά ως προς τη μέτρηση της γνωσιακής λειτουργίας, αποδεδειγμένη ευαισθησία στις μεταβολές της καθώς και όταν αποτελούν τμήμα μιας καλά σχεδιασμένης μελέτης. Επίσης, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο συγκεκριμένος δείκτης θεωρείται ότι δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς όσον αφορά τα φαινόμενα οροφής και δαπέδου, με αποτέλεσμα η εφαρμογή του να παρουσιάζει μικρότερη σημαντικότητα σε περιπτώσεις ασθενών με ιδιαίτερα υψηλές ή χαμηλές επιδόσεις.^{77, 78, 79}

Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζονται και άλλοι τρόποι προσδιορισμού της ΜΓΔ, αν και η εφαρμογή τους είναι αρκετά σπανιότερη συγκριτικά με τους προαναφερθέντες. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ο **δείκτης ταξινόμησης της δυσλειτουργίας (impairment rating index-IR)**, οι **κλινικές ταξινομήσεις (clinical ratings)**, η **απλή εξάρτηση (single regression)** καθώς και η **πολλαπλή εξάρτηση (multiple regression)**.

Ο **δείκτης ταξινόμησης της δυσλειτουργίας (impairment rating index-IR)** εφαρμόζεται σπάνια στον προσδιορισμό της ΜΓΔ, κυρίως σε έρευνες που αφορούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Βασίζεται στη μετατροπή των επιδόσεων των ασθενών σε ένα τυποποιημένο μέγεθος, το αποκαλούμενο **T-score**, χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή ολόκληρης της ομάδας μελέτης και την τυπική κατανομή της. Ανάλογα με την τιμή του T-score καθορίζεται η ύπαρξη ή όχι ΜΓΔ καθώς και η βαρύτητά της. Συγκεκριμένα, τιμή του T πάνω από 40 θεωρείται ενδεικτική μη εμφάνισης ΜΓΔ ενώ κάτω από 20 υποδηλώνει σοβαρή ΜΓΔ με την ύπαρξη, παράλληλα, ενδιαμέσων επιπέδων βαρύτητας.^{lxxx} Επίσης, με τη μέθοδο αυτή, η μετάπτωση ενός ασθενή μεταξύ δύο ελέγχων από το ένα επίπεδο στο άλλο είναι ενδεικτική ΜΓΔ. Παράλληλα παρουσιάζει το πλεονέκτημα να ανιχνεύονται τα άτομα που παρουσιάζουν γνωσιακά ελλείμματα και προεγχειρητικά, γεγονός που οπωσδήποτε είναι χρήσιμο ως προγνωστικό στοιχείο.⁴¹

Οι **κλινικές ταξινομήσεις (clinical ratings)** είναι μία ακόμη μέθοδος προσδιορισμού. Σύμφωνα με αυτή, οι επιδόσεις των ασθενών στις δοκιμασίες είναι δυνατόν να εκτιμηθούν και να ταξινομηθούν από εκπαιδευμένους νευροψυχολόγους, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα και τυποποιημένα κλινικά κριτήρια. Αυτή η ταξινόμηση αντιπροσωπεύει μία σφαιρική κρίση που αφορά τόσο το συνολικό επίπεδο γνωσιακής λειτουργίας του ατόμου, όσο και περισσότερο συγκεκριμένα πεδία της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας του. Είναι αποδεδειγμένη η αποτελεσματικότητα και η αξιοπιστία της μεθόδου στη διάγνωση γνωσιακών δυσλειτουργιών όπως και στην τεκμηρίωση των μεταβολών που παρατηρούνται στις επιδόσεις στα τεστ.^{lxxxi} Η εφαρμογή της βασίστηκε στο γεγονός ότι οι ιδιαίτερες μεταβολές κάποιων συγκεκριμένων ασθενών ίσως δεν αντικατοπτρίζονται στα συνολικά αποτελέσματα του συνόλου. Με άλλα λόγια, υπολογίζοντας τη μέση τιμή ενός τεστ στην ομάδα μελέτης, είναι δυνατόν η “ελλειμματική” επίδοση ενός ασθενή να καλυφθεί από τις “φυσιολογικές” επιδόσεις κάποιων άλλων. Ωστόσο, επειδή η ταξινόμηση αυτή είναι περισσότερο εφαρμόσιμη σε τυποποιημένα και όχι σε πειραματικά νευροψυχολογικά μο-

ντέλα και επιπλέον επειδή η ηλικία, το φύλο και η εκπαίδευση επηρεάζουν την επίδοση στα τεστ, η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ελλιπής όσον αφορά στην ύπαρξη αξιόπιστων κριτηρίων για την ανίχνευση και αξιολόγηση της γνωσιακής δυσλειτουργίας.⁶⁰

Η μέθοδος της **απλής εξάρτησης (single regression)** βασίζεται σε ένα σχετικά πολύπλοκο υπολογισμό ο οποίος καταλήγει σε μία εκτίμηση της επίδοσης του ατόμου στις δοκιμασίες. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας την εκτιμώμενη αλλά και την πραγματική επίδοση στο τεστ υπολογίζεται μία αριθμητική τιμή, η οποία όταν είναι μεγαλύτερη από ένα προκαθορισμένο όριο τότε θεωρείται ότι έχουμε γνωσιακό έλλειμμα. Πλεονεκτεί όσον αφορά στα θέματα μεταβλητότητας των επιδόσεων και του φαινομένου εξάσκησης, ωστόσο υστερεί σχετικά με τον υπολογισμό του σφάλματος στις μετρήσεις. Η μέθοδος αυτή, λανθασμένα αξιολογεί τις προεγχειρητικές επιδόσεις ως απόλυτα αξιόπιστες, δηλαδή ελεύθερες από σφάλματα μέτρησης.^{lxxxii}

Τέλος, η **πολλαπλή εξάρτηση (multiple regression)** είναι παρόμοια στη σύλληψή της με την απλή, ωστόσο η εκτιμώμενη επίδοση επιχειρεί να συμπεριλάβει την επίδραση που ασκούν στην ατομική μεταβλητότητα των επιδόσεων παράγοντες όπως η ηλικία, η εκπαίδευση και το φύλο. Το μεγάλο πλεονέκτημά της είναι η εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων από άτομα διαφορετικών ηλικιακών ομάδων, επιπέδου μόρφωσης και φύλου, παρά την ανάγκη ύπαρξης μεγάλων ομάδων ελέγχου για την ακριβέστερη εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο δεν στερείται των μειονεκτημάτων που χαρακτηρίζουν και την προαναφερθείσα μέθοδο της απλής εξάρτησης.^{75, lxxxiii}

1.3.5 Επιλογή των δοκιμασιών

Η γνωσιακή λειτουργία δεν αποτελεί μία ενιαία οντότητα. Πρόκειται για ένα σύνολο εγκεφαλικών διεργασιών το οποίο αφορά πολλαπλά νευρωνικά κυκλώματα, περίπλοκα σε λειτουργία και καταναμημένα σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, τα οποία βρίσκονται σε διαρκή αυτόνομη δραστηριότητα αλλά και συνεχή αλληλεπίδραση μεταξύ τους συνιστώντας έτσι τους μηχανισμούς διαχείρισης της πληροφορίας. Επομένως, η αξιολόγησή της δεν είναι δυνατή με ένα μοναδικό τρόπο, αλλά απαιτεί μεθόδους και δοκιμασίες που να προσεγγίζουν και να εκτιμούν όσο το δυνατόν περισσότερες από τις παραμέτρους της. Στις διεθνείς συναντήσεις για τη νευρογνωσιακή μετεγχειρητική έκβαση γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να εμφανίζουν οι δοκιμασίες για τη γνωσιακή λειτουργία. Μεταξύ αυτών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα γνωσιακά πεδία του εγκεφάλου που πρέπει να εξεταστούν, η ευαισθησία και η αξιοπιστία της μεθόδου που εφαρμόζεται, καθώς και τα φαινόμενα εκμάθησης από την επανάληψη των τεστ (learning effect). Η σημαντικότερη όμως αναφορά αφορά στο ότι λόγω της πολυεστιακής εντόπισης των βλαβών που συνήθως παρατηρούνται, κανένα τεστ δε μπορεί από μόνο του, επί αρνητικού αποτελέσματος, να αποκλείσει μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία.²³ Εάν, για παράδειγμα, μία δοκιμασία δεν εξετάζει τις δραστηριότητες του μετωπιαίου λοβού, όπως το σχεδιασμό και την αφαιρετική σκέψη, ή του βρεγματικού, όπως την ικανότητα κατασκευής, τότε διαταραχές στις περιοχές αυτές δεν θα αποκαλυφθούν και έτσι δε θα διαγνωστεί η αντίστοιχη μεταβολή. Επιπλέον, η εφαρμογή δοκιμασιών που εξετάζουν ορισμένα μόνο πεδία της γνωσιακής λειτουργίας θα ανιχνεύσουν ελλείμματα μόνο σε αυτά, οδηγώντας σε ψευδώς υψηλά ποσοστά των συγκεκριμένων διαταραχών. Έτσι, η παρατήρηση ότι τα ελλείμματα στη μνήμη, την προσοχή και τις ψυχοκινητικές λειτουργίες, που συνήθως χαρακτηρίζουν τη ΜΓΔ στη διεθνή βιβλιογραφία, πιθανόν να εξηγείται από το γεγονός ότι τα συγκεκριμένα πεδία του εγκεφάλου είναι εκείνα που εξετάζονται στην πλειοψηφία των ερευνών.⁶⁹

Οι μετρήσεις της γνωσιακής λειτουργίας ποικίλλουν από ταχείες δοκιμασίες ανίχνευσης, μέχρι ιδιαίτερα λεπτομερείς συνδυασμούς τεστ που η εφαρμογή τους διαρκεί έως και

δύο ώρες.^{41, lxxxiv} Στις περισσότερες περιπτώσεις πάντως, η επιλογή τους καθορίζεται περισσότερο από το χρόνο που οι διάφοροι ερευνητές μπορούν να αφιερώσουν στους ασθενείς παρά από επιστημονικά κριτήρια για την προέλευση της γνωσιακής δυσλειτουργίας. Το αποτέλεσμα αυτών των διαδικασιών είναι τελικά μία ετεροβαρής, όσον αφορά τις εξεταζόμενες παραμέτρους, επιλογή δοκιμασιών που οδηγεί σε υπερεκτίμηση γνωσιακών πεδίων όπως η άμεση λεκτική ανάκληση (immediate verbal recall) και η ψυχοκινητική λειτουργία (psychomotor function) εις βάρος άλλων όπως η γλώσσα (language) και η μη λεκτική μνήμη (non-verbal memory).³⁵ Επιπλέον, παρά το ότι διάφορες έρευνες αναφέρουν επίδραση της αναισθησίας στα μνημονικά πεδία του ιπποκάμπου και του ραβδώτου σώματος, ο έλεγχος εστιάζεται κυρίως στη λειτουργία της δηλωτικής μνήμης και όχι σε εκείνη της μη δηλωτικής.^{lxxxv} Αυτή η ασύμμετρη επιλογή των δοκιμασιών μπορεί να μην είναι ικανή να ανιχνεύσει σημαντικά ελλείμματα. Σε έρευνα έχει βρεθεί πολύ υψηλός βαθμός συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των εφαρμοζόμενων τεστ και του ποσοστού των ασθενών που ανιχνεύονται με ΜΓΔ.^{lxxxvi}

Οι δοκιμασίες που θεωρητικά είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας φθάνουν τις 350. Αυτές μπορεί να εφαρμοστούν είτε μεμονωμένα είτε, συνήθως, σε συνδυασμό μεταξύ τους. Ωστόσο είναι γεγονός πως ένας μεγάλος αριθμός από αυτά τα τεστ αλληλοεπικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό όσον αφορά το περιεχόμενό τους και τα πεδία που εξετάζουν.^{lxxxvii} Στη βιβλιογραφία, οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες έρευνες. Παρά το ότι οι εκάστοτε μελέτες μπορεί να ικανοποιούν τις προδιαγραφές όσον αφορά το είδος των τεστ που εφαρμόζονται, οι διαφορές ανάμεσα σε αυτά τα τεστ καθιστούν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων προβληματική και τελικά αδύνατη. Κι αυτό γιατί μπορεί οι δοκιμασίες να εξετάζουν παρόμοια γνωσιακά πεδία, αλλά οι διαφορές τους στην ευαισθησία και την ειδικότητα είναι σημαντικές.

1.3.6 Χρόνος εφαρμογής των δοκιμασιών

Από τους σημαντικότερους παράγοντες ασυμβατότητας ανάμεσα στις έρευνες για τη ΜΓΔ αποτελεί το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την επέμβαση έως την εκτέλεση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Η απουσία συγκεκριμένου πλαισίου για τον καθορισμό των χρονικών σημείων στα οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται ο έλεγχος του ασθενούς για συμπτώματα ΜΓΔ έχει σαν αποτέλεσμα τα χρονικά διαστήματα να καθορίζονται από τον εκάστοτε ερευνητή ανάλογα με τις προσωπικές του επιθυμίες, την προηγούμενη εμπειρία του καθώς και τις πρακτικές δυνατότητες του ιδρύματος που πραγματοποιείται η έρευνα. Έτσι, αφενός είναι δυνατόν να αλλοιωθούν τα αποτελέσματα με εμφάνιση ψευδώς θετικών ή αρνητικών εκτιμήσεων για τη ΜΓΔ, αφετέρου προκύπτουν στις μελέτες ποσοστά τα οποία δε μπορούν εύκολα να συγκριθούν λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας. Στη βιβλιογραφία παρουσιάζεται μεγάλο εύρος στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη χειρουργική επέμβαση έως τον μετεγχειρητικό έλεγχο, το οποίο μπορεί να κυμαίνεται από μερικές ώρες μετεγχειρητικά έως και αρκετά χρόνια αργότερα. Έτσι, ενώ οι Silbert και συν. σε έρευνα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, εφάρμοσαν το πρώτο μετεγχειρητικό τεστ μόλις δεκαοκτώ ώρες μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης καθώς οι άρρωστοι παρέμεναν για νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας, οι Selnes και συν. σε δική τους μελέτη επέκτειναν το μετεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών στους εβδομηνταδύο μήνες μετά την επέμβαση επιχειρώντας με τον τρόπο αυτό μία περισσότερο μακροπρόθεσμη εκτίμηση της μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας.^{lxxxviii, lxxxix} Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό των ερευνών διεξάγεται σε λιγότερο ακραία χρονικά όρια από τα παραπάνω. Η εκτίμηση που γίνεται 3-14 ημέρες μετεγχειρητικά διέπεται προφανώς από άλλα χαρακτηριστικά σε σχέση με εκείνη που γίνεται δύο ή τρεις

μήνες μετά ή και αργότερα. Τις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση ο ασθενής είναι δυνατόν να λαμβάνει οπιοειδή για την αντιμετώπιση του πόνου, βενζοδιαζεπίνες για την αντιμετώπιση του άγ-χους και της ανησυχίας, ή ακόμη και να βρίσκεται υπό την επίδραση των κατασταλτικών που έλαβε κατά την επέμβαση, με αποτέλεσμα οι επιδόσεις του στα τεστ να επηρεαστούν σημαντικά. Επιπλέον, ο πόνος που μπορεί να βιώνει ο άρρωστος, η σωματική κόπωση από την επέμβαση και τις πιθανές επιπλοκές της, αλλά και ο ψυχικός φόρτος λόγω της νό-σου μπορεί είτε να επηρεάσουν την απόδοσή του στις δοκιμασίες είτε να τον οδηγήσουν ακόμη και σε εγκατάλειψη των τεστ, γεγονός που διαφοροποιεί τα αποτελέσματα αφού ένα τμήμα των ασθενών, πιθανώς και εκείνων που είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση ΜΓΔ, μπορεί να αποκλειστεί από την έρευνα.^{42, 45} Επίσης, η χρονική στιγμή κατά την οποία γίνεται η εκτίμηση των ασθενών δείχνει να επηρεάζει όχι μόνο τη συχνό-τητα αλλά και τον τρόπο που εκδηλώνεται η ΜΓΔ. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Price και συν. όπου οι ασθενείς εκτιμήθηκαν για πιθανές διαταραχές της μνήμης και της εκτελε-στικής λειτουργίας (ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, πνευματική συγκέντρωση, οπτική ανίχνευση), βρέθηκε ότι ενώ κατά την έξοδο από το νοσοκομείο παρουσίαζαν παρόμοια ποσοστά υστέρησης σε όλες τις εξεταζόμενες παραμέτρους, τρεις μήνες μετά οι διαταρα-χές της μνήμης αφορούσαν το 54% των ασθενών ενώ της εκτελεστικής λειτουργίας μόλις το 34%.^{xc}

Υπάρχει γενικά η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που εξετάζονται νωρίτερα σε σχέση με τη στιγμή της επέμβασης επιτυγχάνουν χειρότερες επιδόσεις σε σύγκριση με εκείνους που εκτελούν τις δοκιμασίες αργότερα, χωρίς ωστόσο τα συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα να καθορίζονται με ακρίβεια.⁴⁷ Είναι ενδιαφέρον πως σε μεγάλο ποσοστό των ερευνών που αφορούν σε περιστατικά γενικής χειρουργικής και όπου ο έλεγχος των ασθενών πραγματοποιείται στις 3 πρώτες εβδομάδες μετεγχειρητικά, ανιχνεύεται η εμφάνιση ΜΓΔ και μάλιστα σε σχετικά υψηλά ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 6,8% και 31%, ενώ σε περιστατικά καρδιοχειρουργικής με χρόνο εκτίμησης έως ένα μήνα μετά την επέμβαση τα ποσοστά είναι ακόμη υψηλότερα και κυμαίνονται μεταξύ 30% και 65%. Δεν είναι τελείως ξεκάθαρο αν τέτοια αποτελέσματα αποδεικνύουν την πραγματική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας ή την επίδραση της αναισθησίας και της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Ωστόσο, το γεγονός ότι αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν σε έρευνες με διαφορετικό σχεδιασμό ενισχύει την άποψη ότι οι άμεσα μετεγχειρητικές παρατηρήσεις πιθανώς να υπερεκτιμούν την εμφάνιση και τα πραγματικά ποσοστά της ΜΓΔ.^{xc, xcii} Όπως προαναφέρθηκε, οι περισσότεροι μακροπρόθεσμες εκτιμήσεις της ΜΓΔ αναφέρονται σε έρευνες όπου η περίοδος μελέτης επεκτείνεται σε σημαντικό χρονικό διάστημα μετά τη χειρουργική επέμβαση, που μπορεί να φτάσει και σε αρκετά χρόνια. Το κύριο πλεονέκτημα έναντι των βραχυπρόθεσμων εκτιμήσεων είναι η αποφυγή της επίδρασης των φαρμακευτικών παραγόντων της αναισθησίας και της αναλγησίας. Ωστόσο, σημαντικό πρόβλημα στις έρευνες αυτού του τύπου είναι ο σωστός προσδιορισμός των χρονικών σημείων που θα γίνει η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι μετά την πρόκληση της εγκεφαλικής βλάβης η οποία τελικά θα επηρεάσει τη γνωσιακή λειτουργία, ακολουθεί ένα στάδιο ενεργούς αποκατάστασης, η διάρκεια του οποίου δεν είναι συγκεκριμένη. Επομένως, οποιαδήποτε νευροψυχολογική εξέταση σε αυτή τη φάση δεν θεωρείται ότι αντανακλά την οριστική, μακροπρόθεσμη κατάσταση του ασθενή. Η διαδικασία αποκατάστασης μπορεί επιπλέον να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως η εντόπιση και η έκταση της βλάβης, αλλά και από τη φυσική κατάσταση του ατόμου.^{xciii} Η διαδικασία φυσικής αποκατάστασης ύστερα από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης θεωρείται ότι ολοκληρώνεται περίπου τρεις μήνες μετά και έτσι δεν είναι τυχαίο ότι η σχετική σύσταση για την εκτέλεση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών αναφέρει ότι το συγκεκριμένο χρονικό σημείο είναι το ιδεώδες για την εκτέλεση των δοκιμασιών και την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων.²³ Επομένως, οι εκτιμήσεις που λαμβάνουν χώρα σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία ενδεχομένως να παρουσιάζουν πρόβλημα. Αν η εκτίμηση γίνει

έστω ένα χρόνο μετά την επέμβαση, τότε είναι δύσκολο τα οποιαδήποτε σημεία γνωσιακής δυσλειτουργίας που τυχόν αποκαλυφθούν να αποδοθούν αποκλειστικά σε περιεγχειρητικούς μόνο παράγοντες αλλά πιθανόν και σε άλλους, άσχετους με αυτήν. Στην τελευταία κατηγορία ανήκουν εκφυλιστικές νόσοι του νευρικού συστήματος όπως η ν. Alzheimer και η ν. Parkinson καθώς και η άνοια, των οποίων τα συμπτώματα μπορεί να οξυνθούν μετά από χειρουργικές επεμβάσεις και να εκδηλωθούν ως γνωσιακή δυσλειτουργία οδηγώντας σε αλλοίωση των αποτελεσμάτων.^{xciv} Η κατάσταση αυτή αφορά ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 70 ετών, δεδομένου του γεγονότος ότι η συχνότητα της άνοιας και της ν. Alzheimer ανέρχεται στο 10% του πληθυσμού αυτού παρουσιάζοντας διαρκή άνοδο με την αύξηση της ηλικίας.^{xcv} Επιπλέον, στις μακροπρόθεσμες έρευνες υπάρχει ο κίνδυνος να μη συμμετέχουν στην επανεξέταση, λόγω απροθυμίας ή ανικανότητας, οι ασθενείς που έχουν ήδη εμφανίσει ΜΓΔ, με αποτέλεσμα τα πραγματικά ποσοστά της να υποεκτιμηθούν. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται με τον όρο **attrition** (φθορά) και αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τις έρευνες που διεξάγονται σε μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά τις επεμβάσεις. Χαρακτηριστικά αναφέρονται ποσοστά φθοράς που ανέρχονται στο 5,4% για εκτιμήσεις που λαμβάνουν χώρα μία έως τρεις εβδομάδες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, 19% για εκτιμήσεις τρεις έως δεκαεννέα εβδομάδες μετά και 17% για εκτιμήσεις πέραν των έξι μηνών.⁹¹ Δεν θα πρέπει να παραλείπεται το γεγονός ότι, σε αυτού του τύπου τις μελέτες, τα ποσοστά μπορεί να επηρεαστούν λόγω και της βελτίωσης που μπορεί να έχουν παρουσιάσει οι ασθενείς ύστερα από μία αρχική φάση γνωσιακής δυσλειτουργίας, όπως επίσης και από το φαινόμενο εκμάθησης μετά από επανειλημμένη έκθεση στα τεστ, με αποτέλεσμα να καταγραφούν ψευδώς χαμηλά ποσοστά ή και μη εμφάνιση ΜΓΔ.^{xcvi}

1.3.7 Προεγχειρητική επίδοση αναφοράς (baseline performance)

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον προσδιορισμό οποιασδήποτε μεταβολής της γνωσιακής λειτουργίας είναι εξασφάλιση μιας αξιόπιστης προεγχειρητικής εκτίμησής της, με την εφαρμογή των δοκιμασιών που έχει αποφασίσει ο ερευνητής. Ωστόσο, η διαδικασία αυτή επιβάλλεται να πραγματοποιηθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε οι επιδόσεις του ασθενή να αντιπροσωπεύουν την πραγματική γνωσιακή του κατάσταση, γεγονός όχι πάντοτε εύκολο δεδομένης της ιδιαιτερότητας της προεγχειρητικής περιόδου. Η σύσταση για εκτέλεση της εξέτασης μία με δύο εβδομάδες πριν τη χειρουργική επέμβαση πολλές φορές δεν ακολουθείται και ο έλεγχος αυτός μπορεί να γίνει ακόμη και την ημέρα της επέμβασης.⁴⁴ Πρόκειται για ένα χρονικό σημείο όπου ο ασθενής βιώνει συνήθως έντονη ανησυχία, πιθανότατα πόνο, ενώ πολλές φορές παρουσιάζει συμπτώματα κατάθλιψης. Παράλληλα, η νόσος καθεαυτή, συνοδευόμενη συχνά από αδιαθεσία, κόπωση, ίσως και στέρηση ύπνου, είναι δυνατό να επηρεάσει την απόδοσή του. Επίσης, παρόμοια επίδραση μπορεί να έχει η χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπως αγχολυτικά και ηρεμιστικά. Ακόμη και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες εξετάζεται ο ασθενής, πιθανώς σε ακατάλληλους χώρους, με πλημμελή φωτισμό και εξωτερικούς θορύβους μπορεί να επηρεάσουν την προεγχειρητική επίδοσή του. Επομένως, ενώ κάποιοι ασθενείς μπορεί να αποδώσουν σύμφωνα με τα αναμενόμενα για την ηλικία και το επίπεδο μόρφωσής τους, κάποιοι άλλοι ενδεχομένως να επιτύχουν σημαντικά χαμηλές επιδόσεις λόγω των προαναφερθεισών καταστάσεων, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται τα άτομα αυτά να παρουσιάζουν γνωσιακή δυσλειτουργία ήδη από την προεγχειρητική περίοδο. Είναι ενδιαφέρον ότι έχει καταγραφεί η εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης σε υποψήφιους προς καρδιοχειρουργική επέμβαση, χωρίς μάλιστα να συντρέχει κάποιος επιβαρυντικός παράγοντας όπως στένωση καρωτίδων ή λήψη φαρμάκων που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, πλην φυσικά του καρδιολογικού νοσήματος για το οποίο εκτελείται η επέμβαση.^{xcvii} Με

δεδομένο ότι οι περισσότεροι από τους παραπάνω παράγοντες αίρονται μετά την επέμβαση, η αναμενόμενη βελτίωση στις επιδόσεις των ασθενών θα καλύψει οποιαδήποτε γνωσιακή δυσλειτουργία που όντως προκαλείται μετά την επέμβαση, δημιουργώντας ζήτημα μεροληψίας στη μελέτη και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, αν θεωρηθεί ότι και η νόσος καθαυτή, ιδιαίτερα στα περιστατικά στεφανιαίας νόσου και βαλβιδοπαθειών, μπορεί να ευθύνεται για την παρουσία ήπιας γνωσιακής δυσλειτουργίας προεγχειρητικά, η επέμβαση και η άρση της υποκείμενης αιτίας πιθανόν να οδηγήσει σε βελτίωση, προσθέτοντας ακόμη ένα στοιχείο μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων. Επομένως, για την ακριβέστερη καταγραφή των δεδομένων, είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι εκείνοι οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την προεγχειρητική επίδοση αναφοράς στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες.^{25, 32, 97}

1.4 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Τα μεθοδολογικά ζητήματα που αφορούν στο σχεδιασμό, εκτέλεση και ανάλυση των μελετών για τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία δημιουργούν έναν σημαντικό περιορισμό. Πρόκειται για την αδυναμία προσδιορισμού του πραγματικού ποσοστού της διαταραχής, αφού τα χαρακτηριστικά μεταξύ των ερευνών παρουσιάζουν μικρές έως σημαντικές διαφορές, χωρίς να υπάρχει ένα προκαθορισμένο πλαίσιο που να υποχρεώνονται οι εκάστοτε μελετητές να ακολουθούν. Παράλληλα, λόγω των περιορισμών αυτών, είναι προβληματική και η οποιαδήποτε σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών. Έτσι, στη βιβλιογραφία που αφορά στη ΜΓΔ καταγράφονται τα ποσοστά που αναφέρει η κάθε μελέτη, χωρίς να μπορεί να γίνει ακριβής προσδιορισμός του γενικού ποσοστού της δυσλειτουργίας.

Είναι γεγονός ότι ο μεγαλύτερος όγκος στοιχείων για τη ΜΓΔ και τη συχνότητά της προέρχεται από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αλλά και επεμβάσεις αντικατάστασης ή πλαστικής αποκατάστασης βαλβίδων. Αυτό βέβαια δεν είναι καθόλου τυχαίο, αφού οι πρώτες παρατηρήσεις για τη διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας έγιναν σε αυτές τις επεμβάσεις, δίνοντας παράλληλα το έναυσμα και σε μεταγενέστερους ερευνητές να συνεχίσουν τη σχετική μελέτη. Ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών και τα αναφερόμενα ποσοστά τους δεν αντέχουν σε εξαντλητική κριτική αφού δεν βασίζονται στη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών, αλλά κυρίως σε υποκειμενικές εκτιμήσεις των ίδιων των ασθενών ή του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού.^{8, 9, 10} Η χρήση των τεστ της γνωσιακής λειτουργίας από τους ερευνητές προσδίδει πλέον μεγαλύτερη αντικειμενικότητα και αξιοπιστία στα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών. Οι Savageau και συν. στην έρευνά τους αναφέρουν ότι το 17% από τους ασθενείς που μελετήθηκαν παρουσίαζαν ΜΓΔ εννέα ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.¹² Οι Shaw και συν. σε έλεγχο των ασθενών επτά ημέρες μετεγχειρητικά, ανεβάζουν το ποσοστό της ΜΓΔ στο 79%. Ωστόσο υπάρχει διαφοροποίηση της βαρύτητας της ΜΓΔ, αφού το 55% παρουσίασε υστέρηση σε ένα από τα τεστ που εφαρμόστηκαν ενώ το υπόλοιπο 24% υστέρησε σε τουλάχιστον τρία νευροψυχολογικά τεστ.¹³ Οι ίδιοι συγγραφείς πραγματοποίησαν παρόμοια έρευνα αργότερα, χρησιμοποιώντας και ομάδα ελέγχου ώστε να ληφθούν περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα, καταλήγοντας πάντως στο ίδιο ποσοστό ΜΓΔ, δηλαδή 79%.^{xcviii} Πάντως στις περισσότερες έρευνες αυτής της περιόδου, η παρακολούθηση των ασθενών αφορά τις πρώτες μετεγχειρητικές μέρες και σπάνια επεκτείνεται σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από οκτώ εβδομάδες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία από τις πρώτες προσπάθειες για μακροπρόθεσμη εκτίμηση των ασθενών, όπου οι Sotaniemi και συν. μελετώντας περιστατικά αντικατάστασης βαλβίδων ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς με καλή μετεγχειρητική εικόνα, παρουσίαζαν ΜΓΔ σε υψηλά ποσοστά πέντε χρόνια μετά την επέμβαση και μάλιστα συσχέτισαν το αποτέλεσμα αυτό

με τη διάρ-κεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.^{xcix} Και στις μελέτες που ακολούθησαν καταγράφονται διάφορα ποσοστά που ξεκινούν από χαμηλά επίπεδα, περίπου 13%, ανέρχονται στα-διακά σε υψηλότερα, της τάξης του 35% έως 48%, για να φθάσουν σε κάποιες στο 60% ή και στο 76%. Είναι ενδιαφέρον ότι στην πλειοψηφία των ερευνών δεν χρησιμοποιείται ομάδα ελέγχου ενώ πολλές φορές και το μέγεθος του δείγματος είναι ιδιαίτερα μικρό, μπορεί να μην ξεπερνά και τους 20 ασθενείς σε κάποιες από αυτές.^{20, 22, 42, c, ci} Στην έρευνα των Hammon και συν. η τροποποίηση της χειρουργικής τεχνικής στη μία από τις δύο ομάδες που μελετήθηκαν είχε σαν αποτέλεσμα μικρότερο ποσοστό ΜΓΔ σε σύγκριση με την άλλη, 18% έναντι 29%. Στην έρευνα αυτή συμπεριλήφθησαν 395 ασθενείς, δείγμα αρκετά μεγάλο, ενώ χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο από 11 διαφορετικές δοκιμασίες για την εκτίμηση των ασθενών, με αξιόπιστα κριτήρια προσδιορισμού της ΜΓΔ. Ως αδυναμία ωστόσο καταγράφεται η έλλειψη ομάδας ελέγχου.^{cii} Σημαντική επίσης και η έρευνα των Van Dijk και συν. στην οποία μελετήθηκαν δύο ομάδες συνολικά 281 ασθενών, όπου διαπιστώθηκε ότι τρεις μήνες μετά την επέμβαση το ποσοστό ΜΓΔ στην ομάδα εκείνων που δεν υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία ήταν 21%, σημαντικά λιγότερο από το 29% των ασθενών που χειρουργήθηκαν με χρήση εξωσωματικής.⁵⁷

Το 2001, δύο έρευνες έθεσαν τον προβληματισμό για την ανάλυση της μακροπρόθεσμης εμφάνισης ΜΓΔ (**long-term POCD**) και την καταγραφή της συχνότητάς της. Συγκεκριμένα, οι Newman και συν. διαπίστωσαν την ύπαρξη γνωσιακής δυσλειτουργίας επεκτείνοντας το χρόνο μελέτης στα πέντε χρόνια μετά την αρχική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Η έρευνα συμπεριέλαβε αρχικά 261 ασθενείς, ωστόσο στο τέλος της 5ετίας είχαν παραμείνει 172 από αυτούς προς μελέτη. Το ποσοστό της ΜΓΔ κατά την έξοδο από το νοσοκομείο έφθανε στο 53%, ενώ έξι μήνες μετά ελαττώθηκε στο 24%. Στην εκτίμηση που έγινε πέντε χρόνια μετά, παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό ανήλθε στο εντυπωσιακό 42%, υποδεικνύοντας την προχωρημένη ηλικία και την υψηλή προεγχειρητική επίδοση στα τεστ ως προγνωστικούς παράγοντες αυτού του αποτελέσματος.^{ciii} Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγονται το μεγάλο δείγμα των ασθενών, η χρήση δοκιμασιών που καλύπτουν τους περισσότερους τομείς της γνωσιακής λειτουργίας αλλά και η παρακολούθηση των ασθενών επί μακρόν μετά την επέμβαση. Ωστόσο, καταγράφονται δύο σημαντικοί περιορισμοί της. Η χρήση του κριτηρίου της 1-SD, που μπορεί να θεωρείται στατιστικά σημαντικό, ωστόσο κλινικά δεν αντιστοιχεί σε σημαντική διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας, και η έλλειψη ομάδας ελέγχου.^{civ}

Οι Selnes και συν. μελέτησαν 102 ασθενείς για μία περίοδο 5 ετών από την επέμβαση. Διαπιστώθηκε ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ του 1ου και 5ου χρόνου οι ασθενείς παρουσίασαν έκπτωση σε όλες σχεδόν τις παραμέτρους που εξετάστηκαν, ωστόσο κατά τη σύγκριση της προεγχειρητικής επίδοσης με εκείνη στα πέντε χρόνια καταγράφηκε ελάττωση μόνο σε δύο γνωσιακά πεδία (ψυχοκινητική αντίδραση και κατασκευή). Ωστόσο, το σχετικά μικρό δείγμα και η απουσία ομάδας ελέγχου θεωρούνται αδυναμίες της μεθόδου.^{cv}

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις επαναγγείωσης των καρωτίδων αποτελούν άλλη μια κατηγορία που μελετάται εκτενώς ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Οι χρόνιες διαταραχές της αιμάτωσης του εγκεφάλου που προκαλεί η αγγειακή νόσος των καρωτίδων, οι επιδράσεις της ίδιας της επέμβασης όπως η παροδική ισχαιμία, ή η μετακίνηση εμβόλων και η συνοδός υποάρδευση ή και ισχαιμία του εγκεφάλου, αλλά και η συνακόλουθη αποκατάσταση της αιμάτωσης του μετά, προκαλούν δικαιολογημένα το ενδιαφέρον των ερευνητών. Αξίζει να αναφερθεί ότι, ενώ θα ήταν αναμενόμενο πως η βελτίωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα και στη γνωσιακή λειτουργία, εντούτοις έχει καταγραφεί σημαντικός αριθμός ερευνών που αποκαλύπτει το αντίθετο. Πάντως, μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η πλειοψηφία των μελετών καταγράφει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη βελτίωση ή την επιδείνωση της γνωσιακής

κατάστασης, ενώ οι περισσότερες από αυτές παρουσιάζουν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα όπως η έλλειψη ομάδας ελέγχου, η πλημμελής προεγχειρητική εκτίμηση, τα μικρά δείγματα ασθενών καθώς και περιορισμένο χρονικό διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης.^{cv} Η εισαγωγή νέων χειρουργικών τεχνικών, όπως η μέθοδος ενδαγγειακής αποκατάστασης με τη χρήση stent (**carotid artery stenting-CAS**), διευρύνει το πεδίο της έρευνας, ενώ ο καλύτερος σχεδιασμός των μελετών προσφέρει περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα. Εντός της πρώτης εβδομάδας μετεγχειρητικά παρατηρείται έκπτωση της γνωσιακής δυσλειτουργίας, η οποία όμως αργότερα φαίνεται να αποκαθίσταται.^{cvii} Από την άλλη, σε έρευνα των Bo και συν. όπου μελετήθηκαν 103 ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν με τη μέθοδο της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (**carotid endarterectomy-CEA**), παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού ΜΓΔ σε ποσοστό 50% εξ αυτών στο τέλος της παρακολούθησης, 44 μήνες μετά την επέμβαση. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 2 τεστ χωρίς όμως να υπάρχει ομάδα ελέγχου.^{cviii} Οι Heyer και συν. σε μελέτη τους το 2002 σε 80 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CEA παρατήρησαν ότι την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα το 28% των ασθενών παρουσίασε γνωσιακή έκπτωση, ενώ το ποσοστό έπεσε στο 21% την 30η -και τελευταία- μέρα της μελέτης. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στη σπονδυλική στήλη. Οι συγγραφείς πάντως δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα αν το συγκεκριμένο αποτέλεσμα οφείλεται στο είδος της επέμβασης, στην αναισθησία ή στην προηγούμενη παθολογία των ασθενών.^{cix} Σε άλλη μελέτη επί επεμβάσεων CEA, με παρόμοιο σχεδιασμό και ανάλογη αναισθησιολογική αντιμετώπιση, τα αντίστοιχα ποσοτά είναι χαμηλότερα, 18% την πρώτη και 9% την 30η μέρα.^{cx} Οι Gaudet και συν. παρατήρησαν ότι ασθενείς με καρωτιδική στένωση οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με τη χρήση stent (CAS) εμφάνισαν μέτρια έως σοβαρή διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας 24 ώρες μετεγχειρητικά, ενώ 1 μήνα μετά φαίνεται πως αυτή παύει να υφίσταται, αν και περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν επαναξιολογήθηκαν λόγω αδυναμίας εντόπισής τους.^{cx} Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση των συγγραφέων, που αποδίδουν την εκδήλωση των διαταραχών σε διαταραχές της εγκεφαλικής άρδευσης καθώς και σε προηγούμενα παθολογικά προβλήματα και όχι στην αναισθησία. Φαίνεται πάντως ότι οι επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής σχετίζονται με την εμφάνιση σημαντικού ποσοστού ΜΓΔ μετά την πρώτη εβδομάδα, χωρίς να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις βελτίωσης ή επιδείνωσης κατά το επόμενο χρονικό διάστημα, αφού οι μελέτες που χρησιμοποιούν ομάδες ελέγχου δεν απέδειξαν την ύπαρξη σημαντικής διαφοράς.^{109, cxii} Έτσι και στην έρευνα των Kishikawa και συν., παρά τη διαπίστωση της ύπαρξης ΜΓΔ τέσσερις εβδομάδες μετά από επέμβαση CEA, επειδή δεν έχουν συγκριθεί τα αποτελέσματα της ομάδας μελέτης με εκείνα της ομάδας ελέγχου δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη στατιστική σημαντικότητα της παρατήρησης αυτής.^{cxiii}

Η σύγκριση μεταξύ των δύο χειρουργικών τεχνικών αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης σε τρεις έρευνες, ωστόσο, επειδή η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας αφορούσε σε κάθε περίπτωση ένα ποσοστό μόνο του συνόλου των ασθενών, το δείγμα θεωρείται μάλλον ανεπαρκές. Πάντως στις δύο από αυτές, δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά της γνωσιακής λειτουργίας μεταξύ των πληθυσμών που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή και σε εκείνους όπου τοποθετήθηκε stent.^{cxiv, cxv} Στην τρίτη έρευνα, αν και η χρήση stent συνοδεύτηκε από επιδείνωση της οπτικοκινητικής λειτουργίας, η γνωσιακή λειτουργία ως σύνολο δεν παρουσίασε αξιοσημείωτες διαφορές ανάμεσα στους δύο χειρουργικούς πληθυσμούς, διατηρώντας έτσι την ομοφωνία μεταξύ όλων των σχετικών μελετών.^{cxvi}

Το ζήτημα της ΜΓΔ απασχολεί σε σημαντικό βαθμό όλο το φάσμα των χειρουργικών επεμβάσεων. Μετά τις καρδιοχειρουργικές η έρευνα επεκτάθηκε σταδιακά σε όλα σχεδόν τα πεδία της χειρουργικής, σε επεμβάσεις μικρής, μέσης, αλλά και μεγάλης βαρύτητας, με όλους τους τύπους αναισθησίας. Αξίζει να αναφερθεί ωστόσο ότι και σε αυτές τις επεμ-

βάσεις η εξέλιξη στη μελέτη τους ακολούθησε την ίδια πορεία, δηλαδή αρχικά μελέτες χωρίς μεγάλη ισχύ και με αυθαίρετους προσδιορισμούς της ΜΓΔ μέχρι τη δεκαετία του 1990, ακολουθούμενη στη συνέχεια από έρευνες διαρκώς βελτιούμενες ως προς το σχεδιασμό τους, την καταγραφή και την ανάλυση των δεδομένων τους.

Η Διεθνής Έρευνα πάνω στη ΜΓΔ (**ISPOCD, International Study of Post Operative Cognitive Dysfunction**) αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, τα αποτελέσματα της οποίας αποτελούν σημείο αναφοράς για πολλούς ερευνητές παγκοσμίως. Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 1218 ασθενείς και 321 άτομα για την ομάδα ελέγχου από 13 νοσηλευτικά ιδρύματα της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών, οι οποίοι εκτιμήθηκαν μία και δώδεκα εβδομάδες μετά από μείζονες, μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι την πρώτη εβδομάδα το 25,8% των ασθενών παρουσίασε ΜΓΔ συγκρινόμενο με το 3,4% της ομάδας ελέγχου, ενώ τη δωδέκατη εβδομάδα τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 9,9% και 2,8%.¹⁹ Ερευνητές της ίδιας ομάδας, σε νέα μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό, επέκτειναν την παρακολούθηση της γνωσιακής κατάστασης στον πρώτο και δεύτερο χρόνο μετά την επέμβαση και κατέγραψαν ποσοστό ΜΓΔ ίσο με 1%, συμπεραίνοντας ότι η δυσλειτουργία είναι μία μακροπρόθεσμα αναστρέψιμη κατάσταση, εμμένουσα ωστόσο σε κάποιο ποσοστό.^{cxvii} Σε μελέτη των Williams-Russo και συν. αναφέρεται ποσοστό ΜΓΔ 5% στους έξι μήνες μετά από ορθοπαιδική επέμβαση σε ασθενείς άνω των 65 ετών, χωρίς όμως να καταγράφεται ομάδα ελέγχου.^{cxviii} Η μελέτη των Ancelin και συν. για πρώτη φορά συμπεριέλαβε άτομα που παρουσίαζαν γνωσιακές διαταραχές και προεγχειρητικά, επιδιώκοντας έτσι να παρουσιάσουν ένα, κατά το δυνατόν, πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού και όχι ένα τμήμα του μόνο με τα υγιέστερα μέλη. Παράλληλα όμως, υπέθεσαν ότι με τον αποκλεισμό τέτοιων ατόμων από τη μελέτη, υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα να υποεκτιμηθεί η πραγματική συχνότητα της ΜΓΔ, αφού ο υπολογισμός θα γίνει μόνο στους υγιείς. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε 140 ορθοπαιδικούς ασθενείς, οι οποίοι εκτιμήθηκαν μία και δώδεκα εβδομάδες μετά την επέμβαση. Τα ποσοστά ΜΓΔ που καταγράφηκαν κυμάνθηκαν από 0 έως 25,4% την πρώτη και από 0 έως 19,1% τη δωδέκατη εβδομάδα, ανάλογα με τα γνωσιακά πεδία που μελετήθηκαν, με τις χειρότερες επιδόσεις να αφορούν κυρίως τη μη δηλωτική μνήμη και τη γλωσσική ικανότητα. Αξίζει να αναφερθεί ότι από τον προεγχειρητικό γνωσιακό έλεγχο εκτιμήθηκε ότι το 15% των ασθενών παρουσίαζε αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν άνοια άμεσα μετεγχειρητικά, ενώ οι μισοί από αυτούς δεν ολοκλήρωσαν την έρευνα.²⁷ Οι Johnson και συν. σε μια μεγάλη έρευνα προσδιόρισαν τη συχνότητα της ΜΓΔ επί 508 ασθενών μέσης ηλικίας -μεταξύ 40 και 59 ετών- που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία. Στη μελέτη όπου συμπεριλήφθηκε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από 185 ασθενείς, τα ποσοστά ΜΓΔ ήταν 19,2% την πρώτη εβδομάδα του ελέγχου, ενώ στους 3 μήνες ήταν 6,2%. Πάντως μόνο το ποσοστό της πρώτης εβδομάδας διέφερε στατιστικώς σημαντικά από εκείνο της ομάδας ελέγχου.³³ Η συχνότητα της ΜΓΔ δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς σε ασθενείς μέσης ηλικίας, αφού οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν σε άτομα άνω των 65 ετών. Ωστόσο, η ΜΓΔ εμφανίζεται και σε ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας, με ποσοστά ωστόσο μειωμένα σε σχέση με εκείνα των ηλικιωμένων, τουλάχιστον την πρώτη εβδομάδα μετά την επέμβαση, ενώ στους τρεις μήνες τα ποσοστά αυτά φαίνεται να υποχωρούν σημαντικά.^{cxix}

Η μελέτη για τη ΜΓΔ έχει επεκταθεί και σε επεμβάσεις περιορισμένης βαρύτητας και νοσηλείας των ασθενών (**outpatient surgery**) με στόχο να ανιχνευτούν διαφορές της γνωσιακής λειτουργίας μεταξύ της άμεσα προεγχειρητικής και της άμεσα μετεγχειρητικής περιόδου. Σε έρευνα σε 54 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μικρής βαρύτητας επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία και νοσηλεύτηκαν για μία βραδιά, βρέθηκε ότι η απόδοσή τους στη σχετική δοκιμασία σε σχέση με εκείνη της ομάδας ελέγχου παρουσίασε σημαντική επιδείνωση.^{cxx} Οι Canet και συν. μελέτησαν 372 ασθενείς ακολουθώντας τη μεθοδολογία

και τα κριτήρια της ISPOCD. Η έρευνα αφορούσε μικρής βαρύτητας επεμβάσεις με μέγιστο χρόνο νοσηλείας τη μία νύχτα (inpatient surgery) ή επείγουσες επεμβάσεις μετά τις οποίες οι ασθενείς αποχωρούσαν από το νοσοκομείο (outpatient surgery). Μία εβδομάδα μετά, τα ποσοστά ΜΓΔ στις δύο ομάδες ήταν 9,8% και 3,5% αντίστοιχα, ενώ στους τρεις μήνες ήταν 8,8% και 4,5%, τα οποία όμως δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά.^{cxxi} Παρά τις δυσκολίες στην εκτίμηση των ασθενών σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα καταγράφεται χαμηλότερη συχνότητα ΜΓΔ σε σύγκριση με εκείνη στις βαρύτερες επεμβάσεις κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διάφοροι περιορισμοί όπως η συγκριτικά καλύτερη φυσική κατάσταση των ασθενών που υποβάλλονται σε σύντομες επεμβάσεις καθώς και η αδυναμία τυχαιοποίησης του δείγματος.^{119, 121}

1.5 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΣΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Στις έρευνες για τη ΜΓΔ, οι αναφορές στις στατιστικά σημαντικές μεταβολές της μετεγχειρητικής γνωσιακής κατάστασης δεν συνοδεύονται, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, από αντίστοιχες εκτιμήσεις για την κλινική σημασία που πιθανόν να παρουσιάζουν. Στην πραγματικότητα, ενώ η ΜΓΔ καθεαυτή είναι μία καταγεγραμμένη επιπλοκή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, οι επιδράσεις της στην ποιότητα ζωής των ασθενών (**Quality of Life-QoL**) αλλά και στην καθημερινή δραστηριότητά τους δεν έχουν τύχει σημαντικής καταγραφής και ανάλυσης, ενώ η σοβαρότητά τους είναι συζητήσιμη. Και αυτό, παρά το γεγονός ότι η συσχέτιση μεταξύ της νευρογνωσιακής δυσλειτουργίας και της ποιότητας ζωής έχει κοινωνικές αλλά και οικονομικές επιπτώσεις για τους ασθενείς. Χαρακτηρισμοί όπως ‘ήπια’ (**subtle**), ‘παροδική’ (**transient**) και ‘υποκλινική’ (**subclinical**) έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να περιοριστεί η ανησυχία των ασθενών και του περιβάλλοντός τους για τη σημασία των μεταβολών αυτών.^{5, 103} Υπάρχει ωστόσο η γενική παρατήρηση ότι, οι ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού γνωσιακές διαταραχές μετεγχειρητικά τείνουν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένο μέγεθος νοσοκομειακών εξόδων.⁶ Σε έρευνα του 1996 καταγράφεται αύξηση του κόστους νοσηλείας των ασθενών με νευρογνωσιακά ελλείμματα (νοητικές διαταραχές και έκπτωση μνήμης) μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κατά 6.150 δολάρια Η.Π.Α. ανά ασθενή. Λαμβάνοντας επομένως υπόψιν το σύνολο των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο, αλλά και το γεγονός ότι πολλοί από τους ασθενείς αυτούς χρήζουν περαιτέρω εξωνοσοκομειακής υποστήριξης από τα συστήματα υγείας, το συνολικό ετήσιο κόστος πιθανώς να κυμαίνεται μεταξύ 2 και 4 δισεκατομμυρίων δολαρίων Η.Π.Α.^{cxxii} Είναι προφανές ότι με σημερινές τιμές τα ποσά είναι πολύ μεγαλύτερα, αν και δεν υπάρχει κάποια καταγραφή ή υπολογισμός που να αφορά σε αυτά.

Εκτός από το οικονομικό κόστος, το οποίο αφορά κυρίως τα συστήματα υγείας διεθνώς, μεγαλύτερο ίσως ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση που μπορεί να υπάρχει ανάμεσα στην εμφάνιση της ΜΓΔ και στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Σύμφωνα άλλωστε με τις -από κοινού- οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (**American College of Cardiology, ACC**) και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (**American Heart Association, AHA**), οι επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης θα πρέπει να πραγματοποιούνται εφόσον εξασφαλίζουν βελτίωση της ποιότητας ζωής και όχι απλά την επιβίωση στον ασθενή με στεφανιαία νόσο.^{cxxiii} Επομένως, η έρευνα για τις επιπτώσεις της

ΜΓΔ στην καθημερινή ζωή του ασθενή λαμβάνει μεγαλύτερη σημασία, χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει ότι έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης. Στην πραγματικότητα, η πλειοψηφία των ερευνητών αρκείται στην καταγραφή της εμφάνισης ή μη της ΜΓΔ και μόνο σε λίγες περιπτώσεις παρακολουθείται η συσχέτισή της με άλλες επιπλοκές στην καθημερινότητα των ατόμων, ενώ παρουσιάζονται και περιπτώσεις όπου οι αναφορές στις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών με γνωσιακά ελλείμματα δεν συνοδεύονται από αντίστοιχες εκτιμήσεις της γνωσιακής δυσλειτουργίας.^{cxxiv} Στη Διεθνή Έρευνα για τη ΜΓΔ (ISPOCD) αναφέρεται ότι η διαταραχή σχετίζεται με περιορισμό των καθημερινών ασχολιών των ασθενών, πρόωρη απόσυρση από την εργασία, αυξημένη εξάρτηση από τις δημόσιες υπηρεσίες πρόνοιας καθώς και με αυξημένη θνητότητα.^{Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.} Στις μελέτες που εξετάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΜΓΔ χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια τα οποία εκτιμούν μία σειρά από παραμέτρους της καθημερινής ζωής τους οι οποίες εκτείνονται από την άμεση εκτίμηση της κατάστασης της υγείας τους, έως την καταγραφή στοιχείων που αφορούν στη δυνατότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, την ικανότητα προς εργασία καθώς και την απόδοση σ' αυτή, την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης, αλλά και τη συμμετοχή τους σε κοινωνικές εκδηλώσεις ή ακό-μη και τη σεξουαλική δραστηριότητά τους. Από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ερω-τηματολόγια είναι το **Duke Activity Status Index (DASI)**, το **Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)**, το **Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)** καθώς και το **Spielberger State and Trait Anxiety Inventory (STAI)**.^{cxxv, cxxvi, cxxvii, cxxviii} Νευροψυχολογικές δοκιμασίες και τεστ προσωπικότητας έχουν εφαρμοστεί προκειμένου να αποδειχθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της απόδοσης σε αυτά και της καθημερινής δραστηριότητας. Οι Heaton και συν. διαπίστωσαν ότι οι επι-δόσεις σε μία σειρά από τεστ των ατόμων που μελετήθηκαν συνδέοταν ευθέως με την επαγγελματική τους αποκατάσταση. Έτσι, εκείνοι με καλύτερα αποτελέσματα ήταν όσοι κατείχαν θέσεις πλήρους απασχόλησης, σε αντίθεση με εκείνους με λιγότερο καλά απο-τελέσματα στα τεστ οι οποίοι απασχολούνταν μερικώς ή ήταν άνεργοι.^{cxxix} Σε αντίστοιχη έρευνα που αφορούσε σε άτομα με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανε-πάρκειας (**Human Immunodeficiency Virus-HIV**), διαπιστώθηκε ότι όσοι παρουσίαζαν νευρογνωσιακή έκπτωση λόγω της λοίμωξης είχαν και υψηλότερα ποσοστά ανεργίας σε αντίθεση με τους υπόλοιπους.^{cxxx} Επομένως, σύμφωνα και με τις αναφορές αυτές, είναι δυνατό να θεμελιωθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ γνωσιακής λειτουργίας και της καθημε-ρινής δραστηριότητας σε ασθενείς που παρουσιάζουν νευρογνωσιακά ελλείμματα μετεγχειρητικά, εφόσον βέβαια υπάρχουν και οι αντίστοιχες μελέτες που να το επιβεβαιώνουν. Οι Cohen και συν., μελετώντας μία σχετικά μικρή ομάδα 35 καρδιοχειρουργικών ασθενών παρατήρησαν, ότι η όποια επιδείνωση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής τους (QoL) συνο-δευόταν από αντίστοιχη μεταβολή της γνωσιακής τους λειτουργίας, καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ τους.^{cxxxi} Στην έρευνα των Heijmeriks και συν. χρησιμοποιήθηκε πολύ μεγαλύτερο δείγμα, αποτελούμενο από 600 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Παρατηρήθηκε ότι εκείνοι που παρουσίαζαν μετεγχειρητικά νευρογνωσιακές διαταραχές εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό κατάθλιψη, διατα-ραχές του ύπνου και ελαττωμένη κινητοποίηση αλλά και υψηλότερο βαθμό κοινωνικής απομόνωσης έξι μήνες μετά την επέμβαση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι περίπου τέσσερα χρόνια μετά, οι ασθενείς με γνωσιακά ελλείμματα εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό θνητότητας, γεγονός το οποίο ωστόσο αποδόθηκε μερικώς, και όχι αποκλει-στικά, στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους.^{cxxxii} Οι Newman και συν. επέκτειναν την έρευνά τους σε μια περίοδο πέντε ετών μετά την επέμβαση. Μελετώντας την επίδραση της ΜΓΔ σε ένα μεγάλο φάσμα παραμέτρων της καθημερινής ζωής των ασθενών κατέλη-ξαν στο συμπέρασμα ότι εκείνοι που εμφάνισαν γνωσιακή έκπτωση παρουσίασαν επιδεί-νωση της γενικής κατάστασης της υγείας τους, μεγαλύτερη

συχνότητα κατάθλιψης καθώς και μεταβολές στην επαγγελματική τους δραστηριότητα με μείωση της παραγωγικότητας, μερική απασχόληση ή και απώλεια της εργασίας τους.^{cxxxiii} Παρόμοια συμπεράσματα καταγράφονται σε αντίστοιχη έρευνα που περιέλαβε 551 ασθενείς σε μία περίοδο ενός έτους και στην οποία η ΜΓΔ συνδέθηκε με επιδείνωση της καθημερινής ζωής των ασθενών τόσο σε πρακτικό όσο και σε συναισθηματικό επίπεδο. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η συσχέτιση αυτή δεν οφείλεται στην επίδραση αποκλειστικά ενός από τα γνωσιακά πεδία που μελετήθηκαν, αλλά ότι το αποτέλεσμα είναι αθροιστικό και προκαλείται από τη γενική μεταβολή της γνωσιακής λειτουργίας.^{cxxxiv} Οι ίδιοι ερευνητές σε προγενέστερη έρευνά τους εισήγαγαν το ζήτημα της επίδρασης του φύλου στις μεταβολές αυτές. Συγκεκριμένα, σε μελέτη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ένα χρόνο μετά την επέμβαση, ενώ τα ποσοστά ΜΓΔ ήταν παρόμοια και στα δύο φύλα οι γυναίκες εμφάνισαν σημαντικά χειρότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες για την ποιότητα της ζωής τους, παρουσιάζοντας σε μεγαλύτερο βαθμό γνωσιακές δυσκολίες, αδυναμία εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, μειωμένη ικανότητα άσκησης καθώς και ελαττωμένη απόδοση στην εργασία συγκριτικά με τους άντρες.^{cxxxv} Σε μελέτη σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενώ βρίσκονταν στην περίοδο της εμμηνόπαυσης, βρέθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ΜΓΔ και της ποιότητας ζωής, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια βελτίωση μετά τη χορήγηση 17-β οιστραδιόλης παρά τις σχετικές αναφορές μετά από μελέτες σε πειραματόζωα.^{cxxxvi} Σημαντική είναι η πρόσφατη έρευνα που εκπονήθηκε από την ομάδα της ISPOCD. Περιέλαβε 701 ασθενείς οι οποίοι μελετήθηκαν σε μία περίοδο 8,5 συνολικά ετών μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Παρατηρήθηκε ότι όσοι εμφάνισαν ΜΓΔ τρεις μήνες μετά την επέμβαση είχαν αυξημένα ποσοστά θνητότητας, συμπέρασμα που αποδόθηκε από τους συγγραφείς στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί λόγω της νευρογνωσιακής διαταραχής πιθανώς ήταν ανίκανοι να εκτιμήσουν κάποιο πρόβλημα υγείας και να αναζητήσουν την κατάλληλη θεραπεία. Αντίστοιχα, εκείνοι που παρουσίασαν γνωσιακή έκπτωση μία εβδομάδα μετά, είχαν αυξημένο κίνδυνο να εγκαταλείψουν την εργασία τους πρόωρα, ενώ λάμβαναν κοινωνικά βοηθήματα από το κράτος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.^{cxxxvii} Όσον αφορά στην αυξημένη θνητότητα, μάλλον δεν πρέπει να προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη αφού η συσχέτισή της με γνωσιακά ελλείμματα έχει καταγραφεί από πολλούς ερευνητές και θεωρείται δεδομένη. Σε διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι η φθίνουσα γνωσιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια τόσο σύντομων (2 έτη) όσο και μακρύτερων (9 έτη) χρονικών περιόδων, είναι προγνωστικός δείκτης αυξημένης θνητότητας.^{cxxxviii, cxxxix} Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο μετεγχειρητικός περιορισμός της καθημερινής δραστηριότητας (**Activity in Daily Living, ADL**), η οποία αντανάκλα και τις γνωσιακές διαταραχές, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ελάττωση της επιβίωσης.^{cxl} Φαίνεται μάλιστα πως υπάρχει θετική συσχέτιση του ρυθμού εγκατάστασης της γνωσιακής δυσλειτουργίας με το ποσοστό θνητότητας, με την ταχεία έκπτωση να συνδέεται με υψηλό ποσοστό θανάτων.^{cxli} Διάφορα αίτια έχουν προταθεί για το θέμα αυτό. Μεταξύ αυτών, η συνοδός παθολογία των ασθενών αυτών, η απειθαρχία που πολλές φορές επιδεικνύουν προς τη θεραπεία που πρέπει να ακολουθήσουν, πιθανώς λόγω καθεαυτής της γνωσιακής δυσλειτουργίας, καθώς και η αδυναμία να αναγνωρίσουν προβλήματα υγείας που πιθανώς να παρουσιαστούν τα οποία χρήζουν ιατρικής συνδρομής.^{cxlii}

Αξίζει να καταγραφεί πάντως η προσπάθεια να ερμηνευτεί αυτή η συσχέτιση από τους Lewis και συν. η οποία ξεκίνησε επιχειρώντας να εξηγήσουν τα αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας που εμφανίζονται μετά από τη χορήγηση γενικής αναισθησίας συγκριτικά με την περιτομική. Οι συγγραφείς επινόησαν ουσιαστικά ένα μοντέλο σύμφωνα με το οποίο οι μεταβολές που προκαλούνται στους νευροδιαβιβαστές από τη γενική αναισθησία είναι υπεύθυνες για την αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Ωστόσο, αυτή η διαταραχή στους νευροδιαβιβαστές προκαλεί επίσης γνωσιακές διαταραχές, πιθανώς και ΜΓΔ. Επομένως η ΜΓΔ ουσιαστικά προηγείται της εμφάνισης των μετεγχει-

ρητικών επιπλοκών, άρα θα μπορούσε να θεωρηθεί και το αίτιό τους. Παρά την ενδιαφέρουσα τεκμηρίωση των συγγραφέων, η θεωρία αυτή δε μπορεί ακόμη να αποτελέσει την οριστική εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ ΜΓΔ και της επίδρασής της στην ποιότητα της ζωής του ατόμου.^{cxliii}

1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η κύρια αιτία για την εμφάνιση της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας παραμένει σε σημαντικό βαθμό άγνωστη, ενισχύοντας την άποψη εκείνων που υποστηρίζουν ότι πιθανότατα πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικό πρόβλημα. Ιδιαίτερη σημασία ωστόσο αποκτά η αναγνώριση εκείνων των παραγόντων που έχουν σχετιστεί με την εμφάνισή της, η οποία αφενός επιτρέπει την καλύτερη μελέτη των περιστατικών με ΜΓΔ, αφετέρου μπορεί να οδηγήσει στην αποτελεσματικότερη πρόληψη της παθολογικής οντότητας. Άλλωστε και βιβλιογραφικά υποστηρίζεται ότι η καλύτερη πρόληψη της εμφάνισης ΜΓΔ, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως μέσω του περιορισμού ή της εξάλειψης των παραγόντων κινδύνου, είναι περισσότερο αποτελεσματική από οποιαδήποτε προσπάθεια αντιμετώπισής της εφόσον αυτή εγκατασταθεί.^{cxliiv} Μέσω ενός εντυπωσιακού όγκου μελετών έχει περιγραφεί σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου με διαφορετική βαρύτητα και βαθμό τεκμηρίωσης για τον καθένα, οι οποίοι ενέχονται, με άλλοτε άλλο μηχανισμό, στην παθολογία της ΜΓΔ. Όπως και στη γενικότερη μελέτη της δυσλειτουργίας, οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από τις επεμβάσεις καρδιοχειρουργικής, γεγονός αναμενόμενο αφού εκεί έχει εστιαστεί σε μεγαλύτερο βαθμό η έρευνα. Αυτό φυσικά δε σημαίνει ότι δεν υπάρχουν αναφορές από άλλους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων και, επιπλέον, δεν αναιρεί το γεγονός ότι πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου που έχουν αναδειχθεί στην καρδιοχειρουργική δεν αφορούν και στις υπόλοιπες ειδικότητες. Οι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με την προεγχειρητική κατάσταση, το ιστορικό ή και συνήθειες των ασθενών, με πιθανή γενετική επιβάρυνση, παραμέτρους που αφορούν στη φυσιολογία και ανατομία των ασθενών, χρόνια νοσήματα, καθώς και ακολουθούμενες φαρμακευτικές αγωγές.

1.6.1 Ηλικία

Η ηλικία των ασθενών που εμφανίζουν ΜΓΔ αποτελεί έναν από τους περισσότερο και καλύτερα μελετημένους παράγοντες κινδύνου για την πρόκλησή της, ταυτόχρονα πρόκειται και για το λιγότερο αμφιλεγόμενο, αφού η συσχέτιση με την εμφάνιση της δυσλειτουργίας είναι ισχυρά τεκμηριωμένη. Από τις πρώτες έρευνες για τη ΜΓΔ είχε τεθεί το ζήτημα της εμφάνισής της με υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, χωρίς ωστόσο να υπάρχει συγκεκριμένη απόδειξη για άμεση συσχέτιση.^{8,9} Ακολούθησε σημαντικός αριθμός μελετών οι οποίες σταδιακά διαμόρφωσαν τη σχέση αυτή και την τεκμηρίωσαν ικανοποιητικά, σε τέτοιο βαθμό έτσι ώστε να μην υπάρχει ουσιαστικά προσπάθεια αμφισβήτησης αυτής της άποψης σε επιστημονικό επίπεδο.^{103, 104, 133} Σε μία μεγάλη σειρά από 2000 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, οι Tuman και συν. διαπίστωσαν ότι η συχνότητα της ΜΓΔ ανήλθε στο 8,9% στις ηλικίες άνω των 75 ετών, τη στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό για την ηλικιακή ομάδα 65-74 δεν ξεπερνούσε το 3,6%, ενώ στους νεότερους των 65 ετών το ποσοστό ήταν μόλις 0,9%.^{cxlv} Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα αποτελέσματα είχε και η έρευνα των Ilie και συν. όπου βρέθηκε μία, σχεδόν γραμμική, συσχέτιση της μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερα ποσοστά ΜΓΔ.^{cxlvi} Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι ο αριθμός των μελετών που περιλαμβάνουν ασθενείς νεότερους δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλος. Πρόκειται για ένα μάλλον αναμενόμενο γεγονός, αφού αυτές οι ηλικιακές ομάδες παρουσιάζουν μικρότερες πιθανότητες να οδηγηθούν στο χειρουργείο σε

σχέση με τους περισσότερο ηλικιωμένους. Ωστόσο, όποτε μελετώνται τέτοιοι ασθενείς τα ποσοστά της ΜΓΔ είναι χαμηλότερα. Στην έρευνα των Shaw και συν. σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 41 και 68 ετών, η συχνότητα της επιδείνωσης της γνωσιακής λειτουργίας κυμάνθηκε από 0 έως 13% ενώ, συγχρόνως, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας σε ποσοστά 2-50%, αναιρώντας στην πραγματικότητα την υπόθεση των ερευνητών για εμφάνιση ΜΓΔ σε αυτήν, τουλάχιστον, ηλικιακή ομάδα.⁹⁸ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση της ομάδας της ISPOCD. Στην πρώτη έρευνα, σε μη καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ηλικίας 60 έως 79 ετών, παρατήρησαν διαφορετική συχνότητα ΜΓΔ ανά ηλικιακή δεκαετία (60-69 και 70-79), με τα υψηλότερα ποσοστά να απαντούν στις μεγαλύτερες ηλικίες. Καταγράφουν έτσι την μεγαλύτερη ηλικία ως ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά, και μάλιστα τόσο στην πρώτη εβδομάδα μετά την επέμβαση όσο και τρεις μήνες μετά.¹⁹ Αργότερα, η ίδια ομάδα πραγματοποίησε νέα έρευνα με παρόμοια χαρακτηριστικά, στην οποία σκοπίμως μελετήθηκαν νεότερα άτομα ηλικίας 40-60 ετών προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αναιρεθεί το προηγούμενο συμπέρασμα των ερευνητών. Παρατηρήθηκε ότι οι νεότεροι ασθενείς παρουσίασαν παρόμοια ποσοστά ΜΓΔ με τους ηλικιωμένους την πρώτη εβδομάδα μετά την επέμβαση, ωστόσο υπήρχε διαφορά στα ποσοστά στους τρεις μήνες, με τους νεότερους να εμφανίζουν τα χαμηλότερα. Αναφέροντας ότι η εκτίμηση τις πρώτες επτά ημέρες ενδεχομένως να επηρεάζεται από τα φάρμακα της αναισθησίας, οι μελετητές συμπεραίνουν πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης ΜΓΔ τρεις μήνες μετεγχειρητικά και της ηλικίας ενισχύοντας την αρχική τους άποψη.³³ Επομένως, παρά το ότι δε μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά σε άτομα μέσης ηλικίας, ωστόσο η συχνότητά της άμεσα μετεγχειρητικά είναι μικρότερη σε σχέση με ηλικιωμένους, ενώ σε απώτερο χρόνο γνωσιακές διαταραχές στους μεσήλικες ουσιαστικά δεν ανιχνεύονται. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Monk και συν. οι οποίοι επί 1064 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και ορθοπαιδικής, διαπίστωσαν ότι όλες οι ηλικιακές ομάδες παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά ΜΓΔ κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, ωστόσο αυτά διαφοροποιούνται σημαντικά τρεις μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση οπότε οι μεγαλύτεροι των 60 ετών παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα γνωσιακών διαταραχών συγκριτικά με τους νεότερους.^{cxlvii} Επίσης, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι τα πραγματικά ποσοστά ΜΓΔ σε ηλικιωμένους ενδεχομένως να είναι ακόμη υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των νεότερων ασθενών διότι παρουσιάζουν μεγαλύτερες δυσκολίες στην εκτέλεση των περίπλοκων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, εμφανίζοντας μεγαλύτερα ποσοστά εγκατάλειψης (drop-out) στις διάφορες έρευνες γεγονός που, όπως έχει αναφερθεί, υποεκτιμά το πραγματικό ποσοστό των γνωσιακών διαταραχών.^{19, 117, cxlviii}

Ωστόσο, παρά το μεγάλο αριθμό των καταγραφών, ο μηχανισμός με τον οποίο η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά παραμένει σχετικά άγνωστος, χωρίς να λείπουν εκτιμήσεις και απόψεις από διάφορους ερευνητές. Έτσι, παρόλο που θεωρείται ότι οι ηλικιωμένοι διατηρούν σε σημαντικό βαθμό ανέπαφη την εγκεφαλική αυτορρύθμιση, εντούτοις υπάρχει η πεποίθηση πως είναι περισσότερο επιρρεπείς από τα νεότερα άτομα σε διαταραχές της και συνεπώς σε διακυμάνσεις τις εγκεφαλικής αιματικής ροής που μπορεί να οδηγήσουν στην πρόκληση γνωσιακών διαταραχών.¹²² Σε έρευνα των Newman και συν. γίνεται σαφής αναφορά στη διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης σε ηλικιωμένους μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται με ασφαλή τρόπο η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης.^{cxlix} Όσον αφορά σε αυτό το θέμα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναφορά των Floyd και συν. οι οποίοι επιχείρησαν να ερμηνεύσουν τις μεταβολές που επιφέρει στην εγκεφαλική αιματική ροή η περιεγχειρητική αναιμία που παρατηρείται σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι η αναιμία, και η συνοδός σχετική υποξυγο-

ναιμία, οδηγεί σε αύξηση της άρδευσης του εγκεφάλου, παρατήρησαν ότι η απάντηση αυτή ήταν περισσότερο έντονη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με τα νεότερα. Οι ερευνητές παρέθεσαν δύο πιθανές ερμηνείες του φαινομένου. Είτε ότι οφείλεται σε κάποιου βαθμού απώλεια της ικανότητας αυτορρύθμισης, είτε ότι, παρά την αύξηση της ροής, ο εγκέφαλος των ηλικιωμένων δεν έχει επαρκή ικανότητα απορρόφησης του οξυγόνου από το αίμα, γεγονός που οδηγεί σε υποξυγοναιμία και αντιρροπιστική αγγειοδιαστολή. Το κύριο γεγονός σε κάθε περίπτωση ήταν ότι ο εγκέφαλος αυτών των ατόμων παρουσίαζε διαταραχή της ικανότητας αυτορρύθμισης και μεταβολή της εγκεφαλικής αιματικής ροής, χωρίς όμως αντίστοιχη ωφέλεια, δηλαδή καλύτερη οξυγόνωση, με αποτέλεσμα την πρόκληση των γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά.^{cl} Επίσης, η αθηροσκλήρωση, αρκετά συχνότερη σε μεγάλες ηλικίες, μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική άρδευση του εγκεφάλου και πιθανόν να οδηγήσει στην εγκατάσταση σιωπηρής εγκεφαλικής νόσου η οποία μπορεί να εκδηλωθεί μετά από τη χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία ως γνωσιακή δυσλειτουργία. Παράλληλα, δεν πρέπει να παραλείπεται το γεγονός ότι ηλικιωμένοι που προσέρχονται στο χειρουργείο είναι πολύ πιθανό να παρουσιάζουν ήδη κάποιου βαθμού γνωσιακή έκπτωση η οποία απλά επιδεινώνεται μετά την επέμβαση.^{chl}

Αξίζει να αναφερθεί ότι έχει γίνει προσπάθεια και σε πειραματικό επίπεδο να ερμηνευτεί η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας στην εμφάνιση ΜΓΔ. Έτσι, οι Saito και συν. παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6, μετά από χειρουργικό ερέθισμα αλλά και ύστερα από τη χορήγηση βακτηριακής τοξίνης, ήταν περισσότερο αυξημένα σε ποντίκια ηλικίας 24 μηνών σε σχέση με εκείνα των 3 μηνών. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η περιφερική ένεση βακτηρίων *Escherichia Coli* προκάλεσε παλίνδρομη αμνησία στα μεγαλύτερης ηλικίας, όχι όμως στα υπόλοιπα. Σύμφωνα με τα παραπάνω συμπεράσματα διατυπώθηκε η άποψη ότι η προχωρημένη ηλικία ενδεχομένως αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης γνωσιακών διαταραχών στη βάση μιας ενισχυμένης ανοσολογικής απάντησης σε συγκεκριμένα ερεθίσματα.^{chii}

1.6.2 Μορφωτικό επίπεδο

Σημαντικό προεγχειρητικό παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ φαίνεται ότι αποτελεί το επίπεδο μόρφωσης των ασθενών. Σε μια σειρά από έρευνες οι ασθενείς προσεγγίζονται προεγχειρητικά είτε με άμεση εκτίμηση του νοητικού τους επιπέδου είτε μέσω καταγραφής του επιπέδου εκπαίδευσης. Συνήθως οι παράμετροι αυτές συνεκτιμώνται μαζί με άλλες (πχ. ηλικία, αρτηριακή υπέρταση), σπανιότερα δε μόνες τους, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ασθενείς με υψηλό ή χαμηλό μορφωτικό επίπεδο είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση ΜΓΔ. Έτσι, αναφέρεται ότι το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης σε ηλικιωμένους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την πρόκληση ΜΓΔ έως και πέντε χρόνια μετά την επέμβαση, ενώ τα ίδια συμπεράσματα σχετικά με τη διάρκεια εκπαίδευσης καταγράφονται και από τους ερευνητές της ISPOCD.^{19, 103} Οι Di Carlo και συν. εκτίμησαν την επίδραση του μορφωτικού επιπέδου σε υπερτασικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ανακαλύπτοντας ότι οι λιγότερο μορφωμένοι παρουσίασαν μεγαλύτερα ποσοστά ΜΓΔ έξι μήνες μετά την επέμβαση, υποστηρίζοντας παράλληλα ότι η καλύτερη μόρφωση λειτουργεί προστατευτικά έναντι της εγκατάστασης ΜΓΔ, προς επιβεβαίωση και προηγούμενων παρατηρήσεων.^{cliii, cliv} Σε πολυκεντρική μελέτη των Ho και συν. καταγράφεται ότι ο αριθμός των ετών εκπαίδευσης των 939 ασθενών που εξετάστηκαν ήταν αντιστρόφως ανάλογος της πιθανότητας εμφάνισης γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά.^{clv} Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι η μελέτη των Dupuis και συν. στην οποία επί 296 καρδιοχειρουργικών ασθενών παρατηρήθηκε βελτίωση αντί επιδείνωσης της γνωσιακής λειτουργίας

γίας, με τους συγγραφείς να την αποδίδουν σε σημαντικό βαθμό στο επίπεδο μόρφωσης, γεγονός το οποίο τονίζουν ιδιαίτερα.^{clvi} Παραμένει, ωστόσο, σχετικά άγνωστος ο τρόπος με τον οποίο το καλύτερο επίπεδο εκπαίδευσης και η υψηλότερη νοημοσύνη μπορούν να προστατεύσουν τους ασθενείς από την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων.

Υπάρχουν αρκετές έρευνες που συσχετίζουν την κατώτερη εκπαίδευση με υψηλή συχνότητα εμφάνισης γνωσιακών δυσλειτουργιών.^{clvii, clviii} Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι τόσο η εμφάνιση όσο και η βαρύτητα της άνοιας που παρουσιάζουν πολλά άτομα σχετίζεται άμεσα με το επίπεδο εκπαίδευσής τους, με τους περισσότερο μορφωμένους να βρίσκονται φυσικά σε πλεονεκτική θέση.^{clix, clx} Φαίνεται ότι υπάρχουν τρεις πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να ερμηνεύσουν τις παρατηρήσεις αυτές.^{clxi} Σύμφωνα με τον πρώτο, άτομα με υψηλότερη εκπαίδευση πιθανόν διαθέτουν μεγαλύτερη **νευρωνική εφεδρική χωρητικότητα (neuronal reserve capacity)**. Ο όρος αυτό αναφέρεται στο γεγονός ότι η διαδικασία εκπαίδευσης του ατόμου έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό νευρώνων και νευρικών συνάψεων. Αυτό δημιουργεί επιπλέον 'χωρητικότητα' στον εγκέφαλο που αποτελεί ουσι-αστικά μια λειτουργική εφεδρεία η οποία θεωρείται ότι αμβλύνει την επίδραση που προ-καλεί σε αυτόν οποιαδήποτε νευρολογική προσβολή, όπως ισχαιμία ή εγκεφαλική νόσος, περιορίζοντας με τον τρόπο αυτό την εμφάνιση νευρογνωσιακών ελλειμμάτων.^{clxii} Πρό-κειται για θεωρία η οποία θεμελιώθηκε πριν από αρκετά χρόνια και αναφέρεται κυρίως στην περιοχή του νεοφλοιού όπου ο αυξημένος αριθμός συνάψεων οδηγεί σε συστρά-τευση νευρώνων και σε ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ τους, ερμηνεύοντας έτσι ικανο-ποιητικά την προστασία που παρέχει το υψηλό μορφωτικό επίπεδο έναντι της εμφάνισης ΜΓΔ σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά.^{147, 149, clxiii, clxiv}

Με παρόμοιο τρόπο οι Elkins και συν. αναφέρονται στην υπόθεση του 'γνωσιακού αποθέματος' (**cognitive reserve hypothesis**) σύμφωνα με την οποία άτομα με σχετικά χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης εί-ναι περισσότερο ευάλωτα σε ισοδύναμη εγκεφαλική βλάβη συγκριτικά με άτομα υψηλό-τερης νοημοσύνης ή μόρφωσης.^{clxv} Παρόμοια, οι Kesler και συν. κατέληξαν στο συμπέ-ρασμα ότι άτομα με υψηλότερο μορφωτικό δείκτη τα οποία έχουν υποστεί εγκεφαλικό τραύμα, εμφανίζεται να είναι λιγότερο ευάλωτα σε ότι αφορά στην εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων, ερμηνεία βασιζόμενη στην υπόθεση του γνωσιακού αποθέματος.^{clxvi} Όσον αφορά στο δεύτερο μηχανισμό, αναφέρεται ότι οι ασθενείς που έχουν χαμηλό μορφωτικό επίπεδο παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν εκ των προτέρων κάποιου βαθμού εγκεφαλική βλάβη λόγω τραύματος, φτωχού διαιτολογίου, ή έξεων όπως ο αλκο-ολισμός, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εκδήλωση γνωσιακών δυσ-λειτουργιών μετεγχειρητικά. Σχετικά με την τρίτη ερμηνεία, οι περισσότεροι μορφωμένοι ασθενείς έχουν την ικανότητα να αναπτύσσουν αντιροπιστικούς μηχανισμούς για την αποφυγή νευρογνωσιακών ελλειμμάτων τόσο σε νευρωνικό όσο και σε γενικότερο συμπε-ριφορικό επίπεδο. Ωστόσο, είναι πολύ πιθανό τελικά να μην ισχύει ένας μόνο από τους μηχανισμούς αλλά να υφίσταται κάποιου βαθμού αλληλεπίδραση μεταξύ τους.¹⁶¹ Σε κάθε περίπτωση πάντως, δε θα πρέπει να λησμονείται το γεγονός ότι τα άτομα με χαμηλό μορ-φωτικό δείκτη, σημειώνοντας ενδεχομένως χαμηλές επιδόσεις στις δοκιμασίες εκτίμησης της γνωσιακής λειτουργίας προεγχειρητικά, παρουσιάζουν δυσκολία στην ανίχνευση οποιωνδήποτε μεταβολών μετεγχειρητικά (φαινόμενο δαπέδου) ενώ, αντίθετα, μορφω-μένοι ασθενείς με υψηλές προεγχειρητικές επιδόσεις εμφανίζονται με γνωσιακά ελλείμ-ματα.⁴⁴ Χαρακτηριστικά, οι Croughwell και συν. παρατήρησαν σε έρευνά τους ότι οι περισσότεροι μορφωμένοι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν συμπτώματα ΜΓΔ.^{clxvii} Η συγκεκριμένη παρατήρηση, που έρχεται σε αντίθεση με την πλειοψηφία όσων μελετούν τη συγκεκριμένη παράμετρο, μάλλον δεν είναι ικανή να αναιρέσει τη γενική παραδοχή ότι ο υψηλός μορφωτικός δείκτης, λειτουργώντας κατά κάποιο τρόπο

προστα-τευτικά έναντι της ΜΓΔ, σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης αυτής της διαταραχής.

1.6.3 Προϋπάρχουσες νευρογνωσιακές και ψυχολογικές διαταραχές και κοινωνικές έξεις (οινόπνευμα, καπνός)

Η εισαγωγή του όρου “ήπια γνωσιακή διαταραχή” (**mild cognitive impairment, MCI**) έγινε ώστε να περιγράψει τη δυνητική ζώνη μετάβασης της γνωσιακής κατάστασης του ατόμου μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και των πρώιμων εκδηλώσεων της νόσου Alzheimer. Συγκεκριμένα, η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από έκπτωση σε ένα ή περισσότερα γνωσιακά πεδία, τα οποία αφορούν κυρίως στη λειτουργία της μνήμης, σε βαθμό μεγαλύτερο του αναμενόμενου για την ηλικία του ατόμου, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η καθημερινή του δραστηριότητα.^{46, clxviii} Λόγω της σχετικής ασυμφωνίας μεταξύ των ερευνητών για των ακριβή ορισμό, σε πρόσφατη διεθνή συνάντηση συμφωνήθηκε ότι η MCI αναφέρεται αφενός σε μη ανοϊκά άτομα με γνωσιακά ελλείμματα τα οποία μπο-ρούν να μετρηθούν, αφετέρου αντιπροσωπεύει ένα κλινικό σύνδρομο στο οποίο μπορούν να ταξινομηθούν άτομα τα οποία δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για τη διάγνωση της άνοι-ας, παρουσιάζουν ωστόσο πολύ μεγάλο κίνδυνο να την αναπτύξουν.^{clxix} Ιδιαίτερο ενδιαφέ-ρον έχει η παρατήρηση ότι τα άτομα που παρουσιάζουν τη διαταραχή εμφανίζουν κίνδυνο να μεταπέσουν σε άνοια σε ποσοστό περίπου 10-15%, σε αντίθεση με φυσιολογικούς συνομηλίκους με παρόμοιο επίπεδο μόρφωσης όπου μόνο το 1-2% από αυτούς κινδυ-νεύει. Επίσης, άτομα με αμνησιακή MCI, μία υποκατηγορία της διαταραχής, είναι γνωστό ότι αναπτύσσουν νόσο Alzheimer με μεγάλη συχνότητα.^{clxx} Επομένως, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι οι ασθενείς με ήπια γνωσιακή διαταραχή παρουσιάζουν μεγα-λύτερη πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακών δυσλειτουργιών μετά από τη χορήγηση αναι-σθησίας και την επέμβαση. Η υπόθεση αυτή διατυπώθηκε στη βάση της θεωρίας του γνω-σιακού αποθέματος, όπως και στην περίπτωση της επίδρασης του μορφωτικού επιπέδου στην εμφάνιση ΜΓΔ και επιχειρήθηκε μάλιστα άμεση συσχέτιση μεταξύ των δύο παρα-μέτρων.^{161, clxxi} Σε διάφορες έρευνες αναφέρεται ότι η προϋπάρχουσα γνωσιακή δυσλει-τουργία προδιαθέτει στην εμφάνιση ΜΓΔ, και μάλιστα σε κάποιες από αυτές θεωρείται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας. Παράλληλα, κάποιοι φθάνουν στο σημείο να υποστη-ρίζουν την άποψη ότι η ΜΓΔ αποτελεί ουσιαστικά τη μετεγχειρητική εκδήλωση της προ-εγχειρητικής άνοιας.^{27, 68} Αξίζει να αναφερθεί ωστόσο ότι η μελέτη του συγκεκριμένου θέματος παρουσιάζει μεθοδολογικά ζητήματα που, πιθανόν, αποτρέπουν μεγαλύτερη έρευνα πάνω σε αυτό. Συγκεκριμένα, αν ληφθεί ως δεδομένο ότι οι επιβαρυνόμενοι προεγ-χειρητικά ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων, η συμμετοχή τους στις μελέτες μπορεί να αυξήσει τα πραγματικά ποσοστά ΜΓΔ, προσθέ-τοντας ουσιαστικά έναν παράγοντα μεροληψίας (bias). Μπορεί να συμβεί και το ακριβώς αντίθετο, δηλαδή οι συγκεκριμένοι ασθενείς να σημειώσουν προεγχειρητικά τόσο χαμη-λές επιδόσεις στα αντίστοιχα τεστ, ώστε να μην είναι δυνατόν να καταγραφούν χαμηλό-τερες μετεγχειρητικά και ουσιαστικά να μην ανιχνευθεί γνωσιακή μεταβολή. (φαινόμενο δαπέδου, floor effect). Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς αυτούς, οι βιβλιογραφικές ανα-φορές που αφορούν στο συγκεκριμένο θέμα είναι αξιοσημείωτες. Σε έρευνα των Gruber-Baldini και συν. επιβεβαιώθηκε η παραπάνω υπόθεση ενώ, επιπλέον, βρέθηκε ότι τα προ-εγχειρητικά γνωσιακά ελλείμματα συσχετίστηκαν σε σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση ΜΓΔ και σε μακροπρόθεσμη βάση, συγκεκριμένα δώδεκα μήνες μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις.^{clxxii} Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Bekker και συν. οι οποίοι συσχέ-τισαν την παρουσία MCI με την εμφάνιση ΜΓΔ σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε διά-φορους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων πλην των καρδιοχειρουργικών. Οι συγγραφείς

προχώρησαν περισσότερο, αφού ουσιαστικά εξειδίκευσαν και τα πεδία της γνωσιακής λειτουργίας στα οποία παρουσιάστηκαν περισσότερο ευάλωτοι οι συγκεκριμένοι ασθενείς και αυτά ήταν οι λειτουργίες της προσοχής (attention) και της συγκέντρωσης (concentration).^{clxxxiii} Στην έρευνα των Millar και συν. σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, το ποσοστό εμφάνισης ΜΓΔ την πρώτη εβδομάδα ήταν 12% σε εκείνους χωρίς προεγχειρητικά προβλήματα και 46% σε όσους είχαν MCI, με τα ποσοστά στους έξι μήνες να είναι 2% και 39% αντίστοιχα. Σημαντική παρατήρηση στη συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί το γεγονός ότι τα άτομα με διάσπαση της προσοχής προεγχειρητικά, παρουσίαζαν ελλείμματα κυρίως στο πεδίο της ικανότητας προσήλωσης.^{clxxxiv} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση των δεδομένων της ISPOCD από τους Silverstein και συν. σχετικά με τον συγκεκριμένο παράγοντα. Οι συγγραφείς, ανατρέχοντας στα περιστατικά της αρχικής έρευνας, επιχείρησαν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας. Η έρευνα δεν αποκάλυψε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στα προεγχειρητικά γνωσιακά ελλείμματα και στη μετεγχειρητική έκπτωση της μνήμης, η οποία και εξετάστηκε. Ωστόσο, σημαντική είναι η παρατήρησή τους, ότι τα τεστ που χρησιμοποιήθηκαν πιθανόν να στερούνται ευαισθησίας για την ανίχνευση τέτοιων μεταβολών, διατυπώνοντας εκ νέου την υπόνοιά τους για την ύπαρξη συσχέτισης, προτείνοντας ταυτόχρονα την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος με περισσότερες μελέτες.^{19, clxxv}

Υπάρχει η αντίληψη ότι οι διαταραχές της διάθεσης, με προεξάρχουσα την κατάθλιψη, σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά ΜΓΔ. Ιστορικά, οι βραχυπρόθεσμες διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έχουν αποδοθεί, σε σημαντικό βαθμό, σε κατάθλιψη των ασθενών, ενώ σύγχρονες μελέτες σε μη-καρδιοχειρουργικούς πληθυσμούς αναφέρουν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της κατάθλιψης και των επιδόσεων στις δοκιμασίες εκτίμησης της γνωσιακής λειτουργίας, προτείνοντας μάλιστα τη διερεύνηση για πιθανή ύπαρξη κατάθλιψης στα άτομα που παρουσιάζουν διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας.^{Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.}^{clxxxvi}

Έχει καταγραφεί βιβλιο-γραφικά, και μάλιστα σε σχετικά πρόσφατο στάδιο της μελέτης της ΜΓΔ, ότι η κατάθλιψη πιθανώς ενέχεται στην εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων.^{118, clxxxvii} Υπάρχουν μάλιστα και περιπτώσεις όπου η επίδραση αυτή εντοπίζεται σε συγκεκριμένες παραμέτρους της γνωσιακής λειτουργίας όπως η λειτουργία της προσοχής ή της μνήμης.^{clxxxviii, clxxxix} Σε πρόσφατη έρευνα των Kadoi και συν. διαπιστώθηκε ότι η παρουσία κατάθλιψης προεγχειρητικά σε διαβητικούς ασθενείς αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση βραχυπρόθεσμων αλλά και μακροπρόθεσμων γνωσιακών διαταραχών.^{clxxx} Άλλωστε, η εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα σε εκείνους που παρουσίαζαν τη διαταραχή και προεγχειρητικά, είναι καλά τεκμηριωμένη και ίσως να αποτελεί μια ελκυστική ερμηνεία για την εμφάνιση και των μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων.^{clxxxxi} Έχει παρατηρηθεί ότι η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση συμπτωμάτων ανησυχίας ή κατάθλιψης μετεγχειρητικά, τα οποία με τη σειρά τους να επηρεάσουν τις επιδόσεις στα τεστ για τη γνωσιακή λειτουργία, ιδιαίτερα εκείνα που αφορούν στον έλεγχο της μνήμης.^{27, 133} Μια πολύ ενδιαφέρουσα προσέγγιση αυτής της παραμέτρου προέρχεται από έρευνα σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά, όπου μελετήθηκε η επίδραση των μεταβολών του κερκάρδιου ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης και της κορτιζόλης στη διάθεση των ασθενών και, στη συνέχεια, στην εμφάνιση ΜΓΔ.^{clxxxii} Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν διαταραχές της ημερήσιας έκκρισης των δύο ορμονών, παρουσίασαν σε μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχές της διάθεσης, κυρίως κατάθλιψη, καθώς επίσης και υψηλότερα ποσοστά γνωσιακών διαταραχών, ιδιαίτερα όσον αφορά στην πρόσφατη μνήμη, την οπτική αντίληψη και την εκτελεστική λειτουργία. Διατυπώνεται έτσι η άποψη ότι οι διαταραχές στα επίπεδα των ορμονών πιθανώς να

συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση ΜΓΔ μέσω των διαταραχών της διάθεσης των ασθενών. Σε μελέτη των Paterniti και συν. διατυπώνεται μια διαφορετική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία τα συμπτώματα κατάθλιψης και τα γνω-σιακά ελλείμματα συνδέονται με μεταβολές της λειτουργίας των ίδιων περιοχών του εγκεφάλου και ότι η χρόνια κατάθλιψη προκαλεί γνωσιακές διαταραχές μέσω της αύξη-σης της έκκρισης της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης και της ακόλουθης αύξησης των γλυκοκορτικοειδών, που μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του ιπποκάμπου.^{clxxxiii} Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η φλεγμονώδης αντίδραση στο χειρουργικό ερέθισμα και, κατ'επέκταση, τα επίπεδα κυτοκινών, τα οποία έχει βρεθεί να ευθύνονται για την πυροδότηση της ΜΓΔ, είναι διαφορετικά στους χρόνιους από τους μη καταθλιπτικούς.^{clxxxiv} Ωστόσο, διατυπώνεται και η αντίθετη άποψη, σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της προεγχειρητικής κατάθλιψης και της πρόκλησης ΜΓΔ.¹⁴⁷ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει σχετική έρευνα των McKhann και συν., όπου ενώ επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση κατάθλιψης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και μάλιστα σε υψηλότερη συχνότητα στους ήδη καταθλιπτικούς, εντούτοις βρέθηκε πολύ μικρή έως και καθόλου συσχέτισή της με τις παρατηρούμενες διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας.^{clxxxv} Συμπερασματικά, η συσχέτιση της προεγχειρητικής καταθλιπτικής κατάστασης με την εμφάνιση ΜΓΔ ενώ αποτελεί μια εδραιωμένη αντίληψη στο πεδίο μελέτης της ΜΓΔ, σε ερευνητικό επίπεδο παραμένει μια γενική παρατήρηση με αμφιλεγόμενο επίπεδο τεκμηρίωσης.

Η μετατραυματική αγχώδης διαταραχή (**Post-traumatic stress Disorder-PTSD**) έχει σαν κεντρικό της άξονα την ανάπτυξη χαρακτηριστικών συμπτωμάτων μετά από την έκθεση σε ένα ακραίο ψυχοτραυματικό γεγονός, τα οποία συμπεριλαμβάνουν αναβίωση του τραύματος, αποφυγή, υπερεπαγρύπνηση, και ψυχική νωθρότητα.⁴ Συμπεριλήφθηκε στην κατηγορία των μετατραυματικών ψυχολογικών διαταραχών ύστερα από παρατηρήσεις, αρχικά σε βετεράνους του πολέμου του Βιετνάμ, στους οποίους η συχνότητά της κυμάνθηκε από 2% έως 17%.^{clxxxvi} Σε πρόσφατες έρευνες σχετικά με τους Αμερικανούς βετεράνους του πολέμου στο Ιράκ η συχνότητά της προσδιορίστηκε μεταξύ 4% και 17%, ενώ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι περίπου το 3,6% όσων έχουν εκτεθεί σε κάποιο σοβαρό ψυχοτραυματικό γεγονός πληρούν τα κριτήρια της διαταραχής.^{clxxxvii, clxxxviii} Στους ασθενείς αυτούς έχουν παρατηρηθεί γνωσιακά ελλείμματα όπως έκπτωση της μνήμης, κα-θώς και αδυναμία συγκέντρωσης.^{clxxxix} Με το δεδομένο αυτό, σε πρόσφατη μελέτη διερευ-νήθηκε η σχέση μεταξύ της προϋπάρχουσας PTSD με την εμφάνιση γνωσιακών δυσλει-τουργιών μετεγχειρητικά. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που εμφάνιζαν PTSD προεγχειρητικά, εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά γνωσιακών διαταραχών συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η έκπτωση που παρατηρήθηκε αφορούσε τόσο στη συνολική εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας, όσο και στην πλειοψηφία των επιμέ-ρους παραμέτρων, ιδιαίτερα στην πρόσφατη μνήμη και στην ικανότητα ανάκλησης.^{cx} Οι συγγραφείς θεωρούν περίπου αναμενόμενο το αποτέλεσμα, διότι οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζονται επιβαρυσμένοι από την προεγχειρητική τους κατάσταση, αφού παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά γνωσιακών διαταραχών, κατάθλιψης, αλλά και χρόνιας κατάχρησης οινόπνευματος, παράγοντες που σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό έχουν όλοι σχετιστεί με την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων.

Η κατάχρηση οινόπνευματος έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος μετεγχειρητικά, σε σημαντικό βαθμό και ισχυρά τεκμηριω-μένος, ωστόσο η αντίστοιχη έρευνα στο πεδίο της ΜΓΔ μόλις πρόσφατα έχει γίνει περισ-σότερο συστηματική.^{cxci} Η πρώτη αξιόλογη αναφορά γίνεται σε μεγάλη αναδρομική έρευ-να επί καρδιοχειρουργικών ασθενών, όπου η κατάχρηση οινόπνευματος χαρακτηρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικά σύγχυσης, έλλει-ψης προσανατολισμού, διέγερσης, αλλά και περισσότερο εξειδικευμένων

διαταραχών όπως απώλεια προσανατολισμού, έκπτωση της μνήμης, αλλά και εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων ή επιδείνωση των ήδη υπαρχόντων. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μελέτη η κατάχρηση αναφερόταν σε περιπτώσεις όπου στο παρελθόν απαιτήθηκε νοση-λεία των ασθενών στο νοσοκομείο λόγω υπερβολικής κατανάλωσης ή, αντίθετα, αποχής από το οινόπνευμα.¹²² Αρκετά χρόνια αργότερα, η έρευνα των Hudetz και συν., η οποία εστίασε σε μη καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών, επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι η χρόνια υπερκατανάλωση οινόπνευματος συμβάλλει στην εμφάνιση ΜΓΔ.^{cxcii} Η ίδια ομάδα ερευνητών επέκτεινε τη σχετική μελέτη και στις περιπτώσεις καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, χαρακτηρίζοντας την εξάρτηση από το οινόπνευμα ως μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι οι εξαρτημένοι ασθενείς παρουσίαζαν αφενός μεν αυξημένα ποσοστά ΜΓΔ, αφετέρου δε και μεγαλύτερης βαρύτητας γνωσιακές διαταραχές συγκρι-τικά προς τους μη εξαρτημένους.^{cxci} Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι εξαρ-τημένοι δεν παρουσίαζαν διαφορές από τους μη εξαρτημένους στις δοκιμασίες της γνωσι-ακής λειτουργίας προεγχειρητικά, ενισχύοντας την άποψη περί αυξημένης προδιάθεσης των αλκοολικών. Οι συγκεκριμένες έρευνες είχαν παρόμοιο σχεδιασμό και συμπεριέ-λαβαν ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία απεξάρτησης από το οινόπνευμα. Πάντως αξίζει να αναφερθεί ότι οι ερευνητές της ISPOCD δεν κατατάσσουν την κατάχρηση οινόπνευματος στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την πρόκληση ΜΓΔ.¹⁹

Σχετικά με την αιτιολογία, είναι γνωστό ότι η χρόνια κατάχρηση οινόπνευματος ευθύ-νεται για την ατροφία του μετωπιαίου λοβού όπως και για την ελάττωση του μεταβο-λισμού του φλοιού, καταστάσεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας και της μνήμης.^{cxci, cxcv, cxcvi} Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι εθισμένοι στο οινόπνευμα παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα κατάθλιψη, η οποία έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΜΓΔ.¹⁴⁹ Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, όπως επίσης και το ότι η κατάχρηση οινόπνευματος έχει αποδεδειγμένη συμμετοχή στην πρό-κληση άνοιας λόγω άμεσης νευροτοξικής δράσης, αλλά και το ότι οι αλκοολικοί σε μεγά-λα ποσοστά παρουσιάζουν διαταραχές του ύπνου οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη γνωσιακή λειτουργία, είναι δυνατόν να θεμελιωθεί η υπόθεση της συσχέτισης της αλκο-ολικής εξάρτησης με την πρόκληση ΜΓΔ.^{192, cxcvii} Ωστόσο, είναι προφανές ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, όπως άλλωστε προτείνεται και από τους μελετητές, αφού οι μέχρι τώρα αναφορές είναι ολιγάριθμες.

Από τη βιβλιογραφία προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι χολινεργικοί παράγοντες έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες και πως η χρήση τους είναι επωφελής σε περιπτώ-σεις εκφυλιστικών νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{cxcviii} Ιδιαίτερα η χρόνια χρήση νικοτίνης έχει συνδεθεί με την προστασία των νευρώνων.^{cxci} Σε πειραματικό επί-πεδο, η προσωρινή αλλά και χρόνια χορήγηση νικοτίνης ή αγωνιστών των νικοτινικών υποδοχέων έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τις μνημονικές διεργασίες σε ποντί-κια.^{cc} Επιπλέον, σε επιδημιολογικές έρευνες σε καπνιστές έχει διαπιστωθεί ότι ο πληθυ-σμός αυτός επωφελείται από τη χρήση νικοτίνης, παρουσιάζοντας βελτίωση τόσο στην προσοχή, όσο και στην απόκτηση και ανάκτηση λεκτικών και μη-λεκτικών πληροφοριών.^{cci} Σχετικά με την έρευνα για τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία και το κάπνι-σμα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτό καταγράφεται ως δημογραφικό χαρακτη-ριστικό των ασθενών χωρίς να αναλύεται πιθανή επίδρασή του στην εμφάνιση της διατα-ραχής. Εκτός αυτού πάντως, τα αποτελέσματα των ερευνών που έχουν ασχοληθεί με το θέμα δεν είναι πλήρως κατανοητά και μάλλον αντικρουόμενα. Έτσι, στην έρευνα των Djaiani και συν. όπου έγινε προσπάθεια να συνδεθεί το κάπνισμα με την εμφάνιση μετεγ-χειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δε βρέθη-κε τέτοια συσχέτιση, ταυτόχρονα όμως δε διαπιστώθηκε η νευροπροστατευτική δράση της νικοτίνης, αφού τόσο οι καπνιστές όσο και οι μη παρουσίασαν ΜΓΔ σε παρόμοια συχν-

ότητα.^{ccii} Επίσης, σε μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις αποκατάστασης μη ραγέντων ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων, δε διαπιστώθηκε διαφορά σχετικά με την εμφάνιση ή μη ΜΓΔ μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.^{cciii} Επιπλέον, στη Διεθνή Μελέτη για την ΜΓΔ (ISPOCD), το κάπνισμα αποτέλεσε έναν από τους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν, χωρίς όμως να αναφερθεί οποιαδήποτε συσχέτισή του με την εμφάνιση γνωσιακών μεταβολών.¹⁹ Αντίθετα, παρατηρήσεις σχετικά με την εμφάνιση άνοιας και την επίτευξη χαμηλών επιδόσεων σε γνωσιακά τεστ από καπνιστές, δίνουν ταυτόχρονα μια διαφορετική διάσταση για την επίδραση του καπνίσματος.^{cciv, ccv} Πράγματι, στην έρευνα των Benoit και συν. σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αποκατάστασης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, διαπιστώθηκε ότι ο μεγάλος αριθμός των πακέτων τσιγάρων που κάπνιζαν οι ασθενείς δεν ήταν απλά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση παραληρήματος και γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά, αλλά ήταν και ο ισχυρότερος από εκείνους που μελετήθηκαν. Μάλιστα, είναι ενδιαφέρον ότι οι συγγραφείς προτείνουν τη διακοπή του καπνίσματος στα πλαίσια μιας γενικότερης στρατηγικής μείωσης του κινδύνου εμφάνισης αυτών των διαταραχών, ενώ επιχειρούν να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα αποδίδοντάς τα είτε σε άμεση τοξική δράση της νικοτίνης είτε σε επιδράσεις στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία, οι οποίες, σε συνδυασμό με το στρες της χειρουργικής επέμβασης, οδηγούν στην κλινική εκδήλωση των γνωσιακών διαταραχών.^{ccvi} Σε κάθε περίπτωση πάντως, η χρήση νικοτίνης απέχει σημαντικά από το να χαρακτηριστεί ευεργετική ή επιβαρυντική σχετικά με την εμφάνιση ΜΓΔ.

1.6.4 Φύλο

Η επίδραση του φύλου στην εμφάνιση μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας μελετήθηκε σε μικρό αριθμό ερευνών. Τα ευρήματα ωστόσο παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Είναι χαρακτηριστικό ότι τόσο στις αρχικές εργασίες πάνω στη ΜΓΔ, όσο και σε μεταγενέστερες, δε γίνονται αναφορές στην κατανομή των δειγμάτων ανάμεσα στα δύο φύλα, ενώ και στις περισσότερες φορές που υπήρχαν καταγραφές οι ερευνητές δε μελετούσαν πιθανές διαφορές μεταξύ των φύλων.^{16, 18} Πιθανώς να μην πρόκειται για εντελώς τυχαίο γεγονός, αφού μέχρι σήμερα οι γυναίκες αντιπροσωπεύουν σημαντικά μικρότερο ποσοστό από τους άντρες στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, στις οποίες άλλωστε είχε κυρίως εστιαστεί για πολλά χρόνια η μελέτη της ΜΓΔ.^{ccvii} Πάντως, στη μέχρι τώρα έρευνα, φαίνεται ότι υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αρχικές παρατηρήσεις που αφορούσαν στην πρόκληση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετεγχειρητικά και στις οποίες οι γυναίκες ασθενείς εμφάνισαν έως και 6,9 φορές μεγαλύτερη συχνότητα, έθεσαν την υποψία για μεγαλύτερη ευαισθησία των γυναικών στην εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών.^{ccviii, ccix} Στις έρευνες που εστίασαν στη ΜΓΔ καθεαυτή, διαφαίνεται σε κάποιο βαθμό αυτή η τάση, αν και όχι πάντα. Έτσι, οι Newman και συν. σε μελέτη επί καρδιοχειρουργικών ασθενών καταλήγουν στην παρατήρηση ότι το φύλο δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων, τόσο κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όσο και σε αψώτερο χρόνο, συγκεκριμένα έως πέντε έτη μετά.¹⁰³ Μεταξύ των συμπερασμάτων της ISPOCD συμπεριλαμβάνεται και το ότι το φύλο δεν ανήκει στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.} Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και άλλες μελέτες, αν και όσον αφορά σε εκείνη των Kadoi και συν. σχετικά με την μακροπρόθεσμη εμφάνιση ΜΓΔ έξι μήνες μετά την επέμβαση, η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στο φύλο και την ανάπτυξη ΜΓΔ μάλλον κινείται στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας.^{156, ccx} Σε αντίστοιχη έρευνα των Phillips-Bute και συν. αν και παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά γνωσιακών δυσλειτουργιών μεταξύ των δύο φύλων ύστερα από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, οι γυναίκες σημείωσαν

σημαντικά χειρότερες επιδόσεις από τους άνδρες στις δοκιμασίες για την ποιότητα ζωής (QoL) ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Πρόκειται για ιδιαίτερα ενδι-αφέρον αποτέλεσμα, αφού οι ερευνητές μετά από περαιτέρω στατιστική ανάλυση παρατή-ρησαν ότι, τελικά, οι γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν γνωσιακές δυσχέρειες (**cognitive difficulties**) και επιδείνωση σε κάποιες δραστηριότητες σε σχέση με τους άνδρες. Χωρίς να αναφέρεται ρητά το φύλο ως προδιαθεσικός παράγοντας, οι ερευνητές υπογραμμίζουν τα συμπεράσματα αυτά δίνοντας το έναυσμα για περαιτέρω προβληματισμό και έρευνα.¹³⁵ Παρόμοια διάσταση δίνει η έρευνα των Hogue και συν. σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπου παρατηρούνται μεν παρόμοια ποσοστά ΜΓΔ και στα δύο φύλα, ωστόσο οι γυναίκες ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες επιδό-σεις σε συγκεκριμένες δοκιμασίες, ιδιαίτερα σε εκείνη της οπτικοχωρικής επεξεργασίας (**visuospatial processing**) η οποία χαρακτηρίζεται από χωρικό αποπροσανατολισμό, οπτική αγνωσία ή προσωποαγνωσία. Επιπρόσθετα, διαφάνηκε μία τάση επίδρασης του φύλου στις εκτελεστικές λειτουργίες, με τις γυναίκες να βρίσκονται σε δυσμενέστερη θέση.^{ccxi} Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν, σε μεγάλο βαθμό, τα συμπεράσματα προγενέστερης μελέτης στην οποία το θήλυ φύλο χαρακτηρίστηκε ως παράγοντας κινδύ-νου για την εμφάνιση διαταραχών της προσοχής ένα μήνα, και της οπτικής μνήμης ένα μήνα αλλά και ένα χρόνο μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{ccxii} Επιπλέον, υπάρ-χουν καταγραφές όπου αναφέρεται ότι οι γυναίκες ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερα ποσοστά διαταραχών σε όλα τα πεδία της γνωσιακής λειτουργίας που εξετάστηκαν και όχι μόνο σε κάποια από αυτά.¹⁵³ Συνεπώς, η υπόθεση ότι το φύλο μπορεί να παίζει ρόλο στην εμφάνιση ΜΓΔ διαθέτει κάποιου βαθμού τεκμηρίωση, ενώ παράλληλα διατυπώνονται θεωρίες που να δικαιολογούν τα παραπάνω ευρήματα.

Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα όπου αποδεικνύεται ότι η β-οιστραδιόλη, η οποία βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της γόνιμης ζωής της γυναίκας, λειτουργεί ως νευροπροστατευτικός παράγοντας μέσω διαφόρων μηχανισμών.^{ccxiii} Εφόσον λοιπόν οι περισσότερες γυναίκες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις βρίσκονται στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, θα μπορούσε να υποστηριχθεί η άποψη ότι λόγω της άρσης της υποστήριξης των οιστρογόνων οι γυναίκες πιθανόν να γίνονται πιο ευάλωτες στην εμφάνιση εγκεφαλικής βλάβης κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ωστόσο, σε έρευ-να όπου χορηγήθηκε περιεγχειρητικά 17β-οιστραδιόλη, δεν βρέθηκε διαφορά στα ποσο-στά ΜΓΔ μεταξύ των γυναικών που έλαβαν την ουσία σε σύγκριση με τις υπόλοιπες.¹³⁶ Η υπόθεση αυτή δεν έχει πάντως εγκαταλειφθεί, εκκρεμεί ωστόσο η πειραματική της τεκμη-ρίωση. Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη, η οποία υποστηρίζεται και πειραματικά, ότι οι γυναίκες ενδεχομένως να είναι περισσότερο επιρρεπείς στην υποάρδευση του εγκεφάλου κατά περιοχές και ιδιαίτερα σε σημεία σύζευξης μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριακών στε-λεχών. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε καρδιο-χειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζουν σε υψηλότερα ποσοστά υπέρταση σε σχέση με τους άντρες, γεγονός που προδιαθέτει πιθανά σε μεγαλύτερη διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η οποία σε συνδυασμό με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα εγκεφαλική διαταραχή.²¹¹ Σε διάφορες έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι η ψυχολογική κατάσταση των γυναικών πριν από καρδιοχει-ρουργικές επεμβάσεις είναι σημαντικά επιβαρυνμένη σε σχέση με εκείνη των ανδρών ασθενών, εμφανίζοντας σε μεγαλύτερη συχνότητα ανησυχία, κατάθλιψη και συναισθημα-τική κόπωση.^{ccxiv, ccxv} Εφόσον οι διαταραχές της διάθεσης προεγχειρητικά έχουν ενοχοποι-ηθεί, σε κάποιες περιπτώσεις, για την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά, οι παραπάνω παρατηρήσεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να ενισχύσουν την άποψη περί επίδρασης του φύλου στην εμφάνιση ΜΓΔ, αν και προφανώς χρειάζεται περισσότερο διεξοδική μελέτη πάνω στο θέμα αυτό. Τέλος, η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων σε ότι αφορά στην απώλεια της ελαστικότητας των εγκεφαλικών αγγείων η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας, έχει επίσης

προταθεί ως πιθανή αιτιολογία για την υποστήριξη της άποψης ότι το φύλο μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{ccxvi}

1.6.5 Μεταβολικά νοσήματα

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους περισσότερο μελετημένους παράγοντες κινδύνου. Έχει διατυπωθεί μία σειρά υποθέσεων για τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζεται η γνωσιακή λειτουργία των διαβητικών μετεγχειρητικά και, με βάση αυτές, επιχειρείται η τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Η έρευνα έχει εστιάσει αφενός μεν στους χρόνιους διαβητικούς, ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που αφορούν στις διεγχειρητικές διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης και τον τρόπο που αυτές επιδρούν στις γνωσιακές λειτουργίες. Έχει βρεθεί ότι η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής διαταράσσεται στους διαβητικούς, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια υποθερμίας σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, κυρίως λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος που συνοδεύει τη νόσο.^{ccxvii} Συγκεκριμένα, οι διαβητικοί ασθενείς φαίνεται ότι αδυνατούν να μεταβάλλουν την εγκεφαλική αιματική ροή ώστε να ανταποκριθούν στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς. Επιπρόσθετη επιβάρυνση πιθανόν να προκαλεί η μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης (**oxygen dissociation curve**) προς τα αριστερά λόγω της εξάντλησης του 2,3-διφωσφογλυκερικού οξέος (**2,3-DPG**) στα ερυθρά αιμοσφαίρια των διαβητικών, με αποτέλεσμα τη δυσχερέστερη απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς.^{ccxviii} Σε μια σειρά ερευνών παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσίαζαν, κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ελαττωμένη εγκεφαλική οξυγόνωση, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του κορεσμού του οξυγόνου του αίματος της έσω σφαγίτιδας φλέβας (**jugular venous blood oxygen saturation-SjvO₂**), γεγονός που σε ηλικιωμένους ασθενείς προκάλεσε μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία.^{210, ccxix} Παράλληλα, η υπεργλυκαιμία θεωρείται ότι επηρεάζει την εγκεφαλική αγγειακή αυτορρύθμιση μέσω βλάβης του ενδοθηλίου, ιδιαίτερα όσον αφορά στην αγγειοδιασταλτική δράση του νιτρικού οξειδίου.^{ccxx} Επιπλέον, η εγκεφαλική αιματική ροή φαίνεται ότι επιδεινώνεται περαιτέρω στους διαβητικούς λόγω της υψηλής συχνότητας και της μεγάλης σοβαρότητας των μακρο- και μικροαγγειοπαθειών που προκαλεί η νόσος, όπως επίσης και από την παρουσία λιποειδικών αθηρωματικών πλακών σε μεγαλύτερο ποσοστό σε αυτούς τους ασθενείς.^{ccxxi, ccxxii} Σε έρευνα σε πειραματόζωα, οι Sieber και συν. παρατήρησαν αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκέφαλο μετά από πειραματική διατήρηση υπεργλυκαιμίας επί τέσσερις μήνες. Διατύπωσαν την υπόθεση ότι οι μεταβολές αυτές στην εγκεφαλική φυσιολογία είναι πολυπαραγοντικής φύσεως, οφειλόμενες σε μικροαγγειοπάθεια, αθηροσκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια, παθολογία δηλαδή που συνιστά τη λεγόμενη διαβητική αγγειακή νόσο.^{ccxxiii} Σύμφωνα με τα παραπάνω δικαιολογείται ο μεγάλος αριθμός μελετών που υποστηρίζει τη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά.^{122, 208} Έτσι, το ιστορικό διαβήτη έχει συσχετιστεί με έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών και της ψυχοκινητικής εγρήγορης, καθώς επίσης και με γενικότερη επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.^{212, ccxxiv} Στην έρευνα των Hogue και συν. διαπιστώνεται διαταραχή στην ταχύτητα της οπτικοκινητικής επεξεργασίας, της σύνθετης προσοχής καθώς και της ταχύτητας της λεπτής κίνησης σε μεσοπρόθεσμη βάση και συγκεκριμένα περίπου έξι εβδομάδες μετά την επέμβαση.²¹¹ Σε έρευνα των Kadoi και συν. ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών έξι μήνες μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.^{ccxxv} Η

παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται από άλλη έρευνα όπου διαβητικοί ηλικίας άνω των 75 ετών παρουσίασαν μετεγχειρητικά γνωσιακές διαταραχές σε μεγαλύτερη συχνότητα, συγκρινόμενοι με νεότερους ασθενείς.¹³² Η παραπάνω ομάδα συγγραφέων παρουσίασε μία από τις πλέον ολοκληρωμένες προσεγγίσεις πάνω στο συγκεκριμένο θέμα, στην οποία όχι μόνο συσχετίζεται ευθέως ο διαβήτης τύπου 2 με αυξημένα ποσοστά ΜΓΔ, τόσο άμεσα μετεγχειρητικά όσο και σε απώτερο χρόνο, αλλά ταυτόχρονα γίνεται προσπάθεια να εντοπιστούν παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νόσο, οι οποίοι συντελούν στην εμφάνιση των γνωσιακών διαταραχών. Έτσι, καταγράφονται η αρτηριακή υπέρταση, η αθηροσκλήρυνση της ανιούσης αορτής και ο μειωμένος SjnO₂ ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των διαταραχών επτά ημέρες μετεγχειρητικά, ενώ επιπλέον, η χρήση ινσουλίνης, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων γλυκοζυλιωμένης αιμο-σφαιρίνης (**glycosylated hemoglobin-HbA_{1c}**) ως υπεύθυνοι παράγοντες για τις γνωσιακές διαταραχές 6 μήνες μετά την επέμβαση.^{ccxxvi} Είναι η πρώτη φορά που οι τρεις τελευταίοι παράγοντες συσχετίζονται με μακροπρόθεσμη εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών διαταραχών. Η ερμηνεία που δίνεται από τους συγγραφείς είναι πως πρόκειται μάλλον για ενδείξεις παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας, η οποία τελικά προκαλεί αγγειακές εγκεφαλικές βλάβες. Επιπρόσθετα, η άρδευση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα μπορεί να αποτελέσει δείκτη για την επάρκεια της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας, δεδομένου ότι εμβρυολογικά προέρχεται από τον μετωπιαίο φλοιό, έτσι ώστε η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια πιθανώς να αντανakλά διαταραχές της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης.^{ccxxvii} Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ορισμένων συγγραφέων οι οποίοι συσχετίζουν τα αυξημένα ποσοστά ΜΓΔ που παρατηρούνται σε αλκοολικούς με το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι ταυτόχρονα διαβητικοί, αναφέροντας ότι η επιβάρυνση της κατάστασης των αλκοολικών από το σακχαρώδη διαβήτη ευθύνεται για τη μεγαλύτερη συχνότητα των γνωσιακών διαταραχών που παρατηρήθηκε σε αυτούς.¹⁹²

Το μεταβολικό σύνδρομο (**metabolic syndrome**) είναι ένα σύμπλεγμα διαταραχών οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπερτριγλυκεριδαιμία, την υπέρταση, την υπεργλυκαιμία καθώς και αυξημένα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (**High Density Lipoprotein-HDL**), ενώ απαιτείται η παρουσία τριών τουλάχιστον εξ αυτών για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου.^{ccxxviii} Έχει διαπιστωθεί η επίδρασή του τόσο στο σύνολο της γνωσιακής λειτουργίας, όσο και σε επιμέρους παραμέτρους όπως η πρό-σφατη μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας.^{ccxxix, ccxxx} Ωστόσο, παρά την καταγεγραμμένη αυτή δράση, όπως και το γεγονός ότι κάποιες από τις διαταραχές που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο έχουν ενοχοποιηθεί από μόνες τους, με άλλοτε άλλη βαρύτητα, για την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων, οι επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου σχετικά με τη ΜΓΔ έχουν μελετηθεί ελάχιστα. Στην πραγματικότητα, υπάρχει μία αρκετά πρόσφατη μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσίασαν γνωσιακές διαταραχές, μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με τους περισσότερο υγιείς.^{ccxxxi} Οι πάσχοντες από το σύνδρομο παρουσίαζαν γνωσιακά ελλείμματα και προεγχειρητικά, τα οποία επιδεινώθηκαν σημαντικά μετά την επέμβαση. Η λεκτική μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες ήταν τα πεδία της γνωσιακής λειτουργίας που επηρεάστηκαν περισσότερο. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η αιτία είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται στη συνύπαρξη των παραπάνω επιβαρυντικών παραγόντων που συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο.

Οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας και οι πιθανές επιδράσεις τους στην εμφάνιση ΜΓΔ δεν έχουν μελετηθεί διεξοδικά, ωστόσο έχει αρχίσει να αναπτύσσεται ο σχετικός προβληματισμός. Έτσι, γίνεται προσπάθεια, σε θεωρητικό προς το παρόν επίπεδο, να συσχετιστούν παρατηρήσεις που αφορούν σε μετεγχειρητικές μεταβολές της θυρεοειδικής και της γνωσιακής λειτουργίας. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία παθο-

λογική κατάσταση που ονομάζεται **σύνδρομο ευθυρεοειδικής νόσου (euthyroid sick syndrome-ESS)**, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα τριώδοθυρονίνης (**T3**) και θυροξίνης (**T4**), χωρίς όμως αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (**TSH**) και μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπως, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, πνευμονεκτομές και κολεκτομές, ενώ υποχωρεί σταδιακά κατά την ανάρρωση των ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν μετεγχειρητικά γνωσιακά ελλείμματα.^{ccxxxii, ccxxxiii} Θα μπορούσε, επομένως, να θεωρηθεί ότι η συγκεκριμένη ορμονική δια-ταραχή σχετίζεται, κατά κάποιο τρόπο, με την εμφάνιση γνωσιακών δυσλειτουργιών μετεγχειρητικά. Αν και στερείται ικανοποιητικής τεκμηρίωσης, η συγκεκριμένη παρατήρηση μπορεί να αποτελέσει την αφετηρία περαιτέρω έρευνας στο μέλλον.^{ccxxxiv} Άλλωστε, δε θα πρέπει να διαφεύγει το γεγονός ότι οι διαταραχές των θυρεοειδικών ορμονών σχετίζονται με μεταβολές στην έκφραση του πρόδρομου μορίου της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (**amyloid-β protein precursor-AβPP**), η οποία έχει συνδεθεί με την εμφάνιση άνοιας καθώς και της νόσου Alzheimer.^{ccxxxv}

1.6.6 Αγγειακή νόσος

Η ύπαρξη αγγειακών νοσημάτων, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας τους, σχετίζεται με δυσλειτουργίες οι οποίες, στην περίπτωση του εγκεφάλου, προκαλούν σκλήρυνση των αγγείων του καθώς και διαταραχές στην αυτορρύθμιση της κυκλοφορίας. Πρόκειται για παθολογικές καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται άμεσα με την εγκεφαλική λειτουργία, συνεπώς και με την εμφάνιση διαταραχών της μετεγχειρητικά. Οι καταστάσεις αυτές, καθώς και τα αίτια που τις προκαλούν, έχουν ερευνηθεί διεξοδικά σε σχέση με την πρόκληση της ΜΓΔ. Η αρτηριακή υπέρταση έχει σχετιστεί με την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων από σχετικά πρώιμα στάδια της μελέτης της ΜΓΔ.¹² Σε πιο πρόσφατες έρευνες, καταγράφεται ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση σημαντικών γνωσιακών ελλειμμάτων έως και έξι μήνες μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς με προεγχειρητικές τιμές αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερες από 160/95 mmHg.¹⁵³ Σε έρευνα των Wolman και συν. ασθενείς με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης υψηλότερες από 145 mmHg παρουσίασαν γνωσιακές διαταραχές μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που αφορούσαν κυρίως στη μνήμη και τον προσανατολισμό.^{ccxxxvi} Μια διαφορετική προσέγγιση του θέματος έχει παρουσιαστεί από τους Schmidt και συν. οι οποίοι ανακάλυψαν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης S100B, η οποία θεωρείται ότι είναι ευαίσθητος βιοχημικός δείκτης εγκεφαλικής βλάβης, ήταν αυξημένα στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συγκριτικά προς τους νορμοτασικούς. Πρόκειται για πολύ ενδιαφέρουσα παρατήρηση, με τους συγγραφείς να χαρακτηρίζουν την υπέρταση ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{ccxxxvii} Σε όλες σχεδόν τις έρευνες, το αίτιο που συσχετίζει την αρτηριακή υπέρταση με την εμφάνιση ΜΓΔ θεωρείται η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης λόγω πάχυνσης και σκλήρυνσης των αγγείων, που άλλωστε έχει αποδειχθεί από προγενέστερες μελέτες ότι εμφανίζεται στους υπερτασικούς.^{ccxxxviii}

Ωστόσο, η υποκείμενη αγγειακή νόσος καθώς και η σοβαρότητα της αθηρωματικής νόσου μπορούν να εκδηλωθούν και με διαφορετική παθολογία, όπως οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Έχει καταγραφεί αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΜΓΔ σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με προεγχειρητικές τιμές κρεατινίνης μεγαλύτερες από 2 mg/dl.²²⁵ Οι Boodhwani και συν. προχώρησαν περισσότερο, εκτιμώντας τη συσχέτιση ΜΓΔ με διάφορες τιμές κρεατινίνης. Ανακάλυψαν ότι η σχέση ανάμεσα στα δύο μεγέθη είναι περίπου γραμμική, πάνω όμως από μία συγκεκριμένη τιμή κρεατινίνης, την οποία προσδιόρισαν στα 125 mmol/L (περίπου 1,41 mg/dl), τα ποσοστά ΜΓΔ αυξάνουν εντυπωσιακά.^{ccxxxix} Το γεγονός ότι η έρευνα συμπεριέλαβε δείγμα ικανού μεγέθους καθώς και

εκτεταμένη αλλά και λεπτομερή νευρογνωσιακή εκτίμηση πιθανώς ισχυροποιεί σημαντικά το αποτέλεσμα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένες τιμές κρεατινίνης, δύο φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια, αποκλείστηκαν από την μελέτη, με αποτέλεσμα αυτή να επικεντρώνεται ουσιαστικά σε εκείνους που ήταν σχετικά μικρού προεγχειρητικού κινδύνου. Πάντως είναι ενδιαφέρον ότι σε μελέτη όπου εξετάστηκε απο-κλειστικά η σχέση μεταξύ ΜΓΔ και τιμών κρεατινίνης ορού, δεν παρουσιάστηκε οποιαδήποτε συνάρτηση μεταξύ των δύο.^{ccxi} Παρά το γεγονός ότι η κρεατινίνη αποτελεί ισχυρό δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας, η χρήση άλλων, περισσότερο ευαίσθητων, όπως η β-μικρο-σφαιρινουρία, μπορεί να επιτρέψει τη ακριβέστερη διερεύνηση του συγκεκριμένου θέματος.^{ccxli}

Η προϋπάρχουσα αγγειακή εγκεφαλική νόσος μπορεί επιπλέον να συνίσταται από συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά έμφρακτα και έχει επίσης σχετιστεί με την εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίοι παρουσίαζαν εικόνα πολλαπλών εμφράκτων σε απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας εμφάνισαν γνωσιακά μετεγχειρητικά ελλείμματα σε συχνότητα τρεις φορές μεγαλύτερη από εκείνους χωρίς έμφρακτα.^{ccxlii} Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι τα δύο τρίτα των ασθενών με προεγχειρητικά απεικονιστικά ευρήματα ήταν ασυμπτωματικοί. Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα σε έρευνα επί 140 ηλικιωμένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις καθώς και σε άλλη με περιστατικά γενικής χειρουργικής όπου η παραπάνω συσχέτιση επιβεβαιώθηκε για μεσοπρόθεσμη εμφάνιση ΜΓΔ, τρεις μήνες μετά την επέμβαση.^{27, 147} Στις ερμηνείες που δίνονται, εκτός από το θέμα της διαταραχής της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, προστίθεται επιπλέον και εκείνο του μειωμένου γνωσιακού αποθέματος (cognitive reserve) στους ασθενείς με προεγχειρητικά εγκεφαλικά έμφρακτα.

Η επίδραση της αθηροσκλήρυνσης της ανιούσας αορτής στην πρόκληση ΜΓΔ, παρά την έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί, παραμένει αμφιλεγόμενη. Στη μελέτη των Goto και συν. όπου εξετάστηκε η πιθανή επίδραση διαφόρων βαθμών αθηροσκλήρυνσης σε 463 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, βρέθηκε ότι η σοβαρού βαθμού αθηροσκλήρυνση αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά.^{ccxliii} Οι χειρουργικοί χειρισμοί στην ανιούσα αορτή, πλησίον των αθηρωματικών πλακών, με την δημιουργία μικρο- και μακρο- εμβόλων καθώς και η συνακόλουθη -κατά περιοχές- ισχαιμία του εγκεφάλου συγκροτούν, σύμφωνα με τους συγγραφείς, το μηχανισμό πρόκλησης των γνωσιακών διαταραχών. Πρόκειται άλλωστε για καταγεγραμμένο γεγονός και σε άλλες έρευνες, όπου τα ποσοστά εμβολών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εκτεταμένους χειρισμούς στην ανιούσα αορτή, σε σύγκριση με εκείνους που χειρουργήθηκαν με πάλλουσα καρδιά και με ελάχιστους χειρισμούς στην αορτή.^{ccxliv, ccxlv} Ιδιαίτερα οι στιγμές του καθετηριασμού της αορτής, του αποκλεισμού της και της άρσης του είναι οι πλέον επικίνδυνες για την μετακίνηση αθηρωμάτων τα οποία στη συνέχεια, καταλήγοντας στα εγκεφαλικά αγγεία, μπορούν να προκαλέσουν εμβολές στον εγκεφαλικό ιστό, οδηγώντας σε ισχαιμία άλλοτε άλλης έκτασης και εντόπισης.^{21, 63} Άλλοι ερευνητές έχουν καταλήξει σε ανάλογα συμπεράσματα, επιχειρώντας μάλιστα να συσχετίσουν το βαθμό αθηροσκλήρυνσης, τον οποίο προσδιορίζουν με τη χρήση επιαορτικού υπερηχογραφήματος προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά πριν τον καθετηριασμό της αορτής, με τη βαρύτητα των γνωσιακών διαταραχών.¹⁰² Είναι αξιοσημείωτο ότι στις προηγούμενες έρευνες οι συγγραφείς προτείνουν την εφαρμογή τεχνικών με ηπιότερους χειρισμούς της αορτής, προς αποφυγή ή περιορισμό των μετεγχειρητικών νευρολογικών διαταραχών. Ωστόσο σε άλλες περιπτώσεις έχουν καταγραφεί διαφορετικά αποτελέσματα, όπου τα δύο γεγονότα δε συνδυάζονται μεταξύ τους.²²⁵ Ενδιαφέρον παρουσιάζει αντίστοιχη μελέτη της ομάδας έρευνας νευρολογικής έκβασης του Πανεπιστημίου του Duke (Neurological outcome

research group), όπου βρέθηκε ότι η αθηροσκλήρυνση της ανιούσας αορτής αποτελεί μεν σοβαρό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), όχι όμως και για την εμφάνιση περαιτέρω γνωσιακών ελλειμμάτων.^{ccxlvii} Αξίζει προσοχής το γεγονός ότι, σχετικά με τις διαφοροποιήσεις αυτές, διατυπώνεται η άποψη ότι πιθανόν να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών. Έτσι, το μικρότερο δείγμα, πιθανόν και η μικρότερη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης μεταξύ των ασθενών, αλλά και η χρήση διαφορετικών δοκι-μασιών εκτίμησης της ΜΓΔ όπως και μεθόδων στατιστικής επεξεργασίας να οδηγούν στα αντικρουόμενα συμπεράσματα. Αξίζει, επιπλέον, να αναφερθεί ότι η έρευνα όπου αποδείχθηκε η συσχέτιση αθηροσκλήρυνσης και ΜΓΔ περιέλαβε ασθενείς με μέση ηλικία τα 71 έτη, ενώ οι υπόλοιπες περιέλαβαν νεότερους ασθενείς, μέσης ηλικίας η οποία δεν υπερέβαινε τα 60 έτη.

1.6.7 Απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE)

Η απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE) είναι ένα γλυκοζυλιωμένο πρωτεϊνικό μόριο με μοριακό βάρος 24 Kda το οποίο, ως πρωτεΐνη μεταφοράς, παίζει βασικό ρόλο στο μεταβολισμό της χοληστερόλης ενώ είναι γνωστό και για την αντιαθηρογόνο δράση του μέσω της ανακατανομής της χοληστερόλης από το αρτηριακό τοίχωμα.^{ccxlviii} Εκτός όμως από τα παραπάνω, η APOE κατέχει μοναδική θέση μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών, παρουσιάζοντας ιδιαίτερη συνάφεια προς το νευρικό ιστό, αφού εμπλέκεται στις διαδικασίες δημιουργίας, αποκατάστασης και διατήρησης της μυελίνης και των νευρικών μεμβρανών κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος ή μετά από βλάβη του.^{ccxlviii, ccxlix} Στον άνθρωπο έχουν αναγνωριστεί τρεις ισομορφές της, οι APOE2, APOE3 και APOE4, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων που τις αποτελούν, ενώ η σύνθεσή τους κωδικοποιείται από τα τρία αλληλόμορφα του γονιδίου της APOE που είναι τα e2, e3 και e4 αντίστοιχα.^{cccl} Συχνότερα απαντάται το e3 αλληλόμορφο, αφού η κατανομή του στον ευρωπαϊκό πληθυσμό ανέρχεται στο 75%, ενώ τα υπόλοιπα είναι σπανιότερα, το e2 εμφανίζεται στο 8% και το e4 στο υπόλοιπο 17% του πληθυσμού.^{cccli} Το e4 αλληλόμορφο έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα αθηροσκλήρυνσης, νόσο Alzheimer, μειωμένη αναγεννητική ικανότητα των νευρώνων καθώς και με φτωχή πρό-γνωση ύστερα από εγκεφαλική βλάβη.^{ccclii, cccliii, cccliv, ccclv} Παράλληλα, αδιαμφισβήτητη θεωρείται η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 1,3 φορές σε φορείς του e4 αλληλομόρφου.^{ccclvi} Επιπλέον, ενέχεται στην προφλεγμονώδη αντίδραση σε περι-πτώσεις κεντρικής νευρολογικής βλάβης. Σε πειραματικό επίπεδο έχει ανακαλυφθεί ότι η APOE τροποποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση στα νευρικά κύτταρα, δράση η οποία ωστό-σο διαφοροποιείται ανάλογα με τις ισομορφές της APOE. Συγκεκριμένα, η APOE4 φαίνεται ότι είναι λιγότερο αποτελεσματική, γεγονός που τεκμηριώνεται και εργαστη-ριακά από τα αυξημένα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, της ιντερλευκίνης 6 (**interleukine-6, IL-6**) καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (**tumor necrosis factor-TNF**) συγκριτικά με την APOE3.^{ccclvii}

Αυτή η ενισχυμένη φλεγμονώδης αντίδραση σε συνδυασμό με αναφορές σχετικά με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με ΜΓΔ, έχουν θέσει την υπόνοια ότι οι παράγοντες αυτοί, APOE4, φλεγμονή και ΜΓΔ ίσως να διασυνδέονται μεταξύ τους.^{ccclviii} Ο μηχανισμός με τον οποίο η APOE4 είναι επιζήμια για τη γνωσιακή λειτουργία δεν είναι πλήρως κατανοητός μέχρι στιγμής. Εκτός από τη τροποποίηση της φλεγμονώδους αντί-δρασης, έχει αναφερθεί επίδραση της απολιποπρωτεΐνης στην εγκεφαλική αιματική ροή, την ελάττωση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού καθώς και σε διαταραχές στη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου.^{ccclix, ccclx, ccclxi} Η τελευταία πάντως υπόθεση δεν είναι τόσο ισχυρή, αφού υπάρχουν δεδομένα όπου επί παρουσίας του e4 η εγκεφαλική άρδευση και η

αγγειακή αυτορρύθμιση παραμένουν ανέπαφες, με αποτέλεσμα η παροχή οξυγόνου αλλά και η απόληψή του από τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης να μην επηρεάζονται.^{cclxii} Επομένως, οποιαδήποτε επίδραση της APOE4 μάλλον πρέπει να αναζητηθεί στους άλλους μηχανισμούς που έχουν αναφερθεί. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι φορείς του e4 αλληλόμορφου παρουσιάζουν ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης τόσο στη σήψη όσο και μετά από τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.^{cclxiii, cclxiv} Επιπρόσθετα, ο μηχανισμός με τον οποίο η APOE4 συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου Alzheimer έχει προταθεί συμπληρωματικά προς τις προηγούμενες υποθέσεις. Είναι γνωστό ότι στα νευρικά κύτταρα, ιδιαίτερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, βρίσκονται ειδικοί πρωτεϊνικοί τ υποδοχείς (**tau receptors**), οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση και επιβίωση των κυττάρων. Η σύνδεση της APOE2 και APOE3 στους υποδοχείς αυτούς προάγει την προστατευτική αυτή δράση, αντίθετα η APOE4 δεν μπορεί να συνδεθεί στους υποδοχείς, με αποτέλεσμα αυτοί να παραμένουν εκτεθειμένοι σε άλλα μόρια, τα οποία προκαλούν την αποδιοργάνωση και τελικά την καταστροφή των νευρικών κυττάρων, οδηγώντας βαθμιαία στην εκδήλωση της νόσου Alzheimer.^{cclxv} Η σχέση ανάμεσα στην APOE και τους αναγεννητικούς μηχανισμούς των νευρώνων στις χρόνιες νευρολογικές νόσους οδήγησε την έρευνα και στο πεδίο της οξείας νευρολογικής βλάβης, όπως θεωρείται άλλωστε από πολλούς η ΜΓΔ. Οι Albert και συν. μελέτησαν τα ποσοστά θανάτου καθώς και της λειτουργικής αποκατάστασης σε μια σειρά ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, όπου συνήθως τα πρώτα ανέρχονται στο 50% περίπου. Έτσι, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με γονότυπο e3/e4 είχαν ποσοστό θανάτου 70%, ενώ όσοι επιβίωναν δεν παρουσίαζαν νευρολογική βελτίωση. Εκείνοι ωστόσο με γονότυπο e3/e3 είχαν ποσοστό θανάτου 30%, ενώ παράλληλα η λειτουργική αποκατάσταση εκείνων που επιβίωναν ήταν εξαιρετική.^{cclxvi} Σύμφωνα με τις παραπάνω παρατηρήσεις, αναμενόμενη ήταν η επέκταση της μελέτης της επίδρασης της APOE4 στην εμφάνιση ΜΓΔ, με την έρευνα των Tardiff και συν. να αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές αναφορές πάνω στο θέμα. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και έφεραν το e4 αλληλόμορφο παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΓΔ σε σχέση με τους υπόλοιπους, έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά. Αναφέρεται ιδιαίτερα το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν παρουσίαζαν κάποια γνωστική διαταραχή προεγχειρητικά, ενισχύοντας την άποψη των συγγραφέων ότι διεγχειρητικά γεγονότα προκαλούν την εμφάνιση ΜΓΔ στους ασθενείς με τη γενετική προδιάθεση.^{cclxvii} Σημαντικά ισχυρή γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση ΜΓΔ καταγράφηκε σε μελέτη με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι η παρουσία του e4 αλληλόμορφου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, αυξάνοντας την πιθανότητα πρόκλησης γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά κατά 62 φορές. Παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος και την παράλειψη δοκιμασιών ελέγχου της μνημονικής ικανότητας, η συσχέτιση είναι εξαιρετικά ισχυρή για να τεθεί η μελέτη υπό αμφισβήτηση.^{cclxviii} Σε μεταγενέστερη έρευνα το e4 αλληλόμορφο χαρακτηρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών άμεσα μετεγχειρητικά και συγκεκριμένα στις 24 ώρες και στις 6 ημέρες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι συγγραφείς παραθέτουν ως πιθανά αίτια του φαινομένου την αδυναμία ρύθμισης -από τους φορείς του e4- της φλεγμονώδους απάντησης λόγω της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, καθώς και την μεγαλύτερη ευαισθησία των νευρώνων από τη βλάβη του χειρουργικού στρες ή του αυξημένου αθηροσκληρωτικού εμβολικού φορτίου. Πάντως δεν πρέπει να διαφεύγουν οι σημαντικοί περιορισμοί της έρευνας, όπως η αδρή νευρογνωσική εκτίμηση, καθώς και η διεξαγωγή της σε χρονική περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς πιθανόν να ήταν επηρεασμένοι από τα διεγχειρητικώς χορηγούμενα φάρμακα ή το περιβάλλον της μονάδας εντατικής θεραπείας, γεγονός που ενδεχομένως να περιορίζει την ισχύ των συμπερασμάτων.^{cclxix} Ούτως ή άλλως η σχετική βιβλιογραφία είναι αντιφατική, με αρκετές αναφορές που έρχονται σε

αντίθεση με τις προηγούμενες. Έτσι, οι Steed και συν. δεν ανα-φέρουν συσχέτιση μεταξύ του e4 αλληλόμορφου και της ΜΓΔ μετά από καρδιο-χειρουργικές επεμβάσεις, εξετάζοντας διπλάσιο δείγμα από εκείνη των Tardiff και συν. Πάντως, η συγκεκριμένη έρευνα βασίστηκε στην ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ενός νευροπροστατευτικού φαρμακευτικού παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε για τον περι-ορισμό της νευρολογικής βλάβης μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση και οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμάκου και του e4 αλληλόμορφου δεν εξετάστηκε, γεγονός που, ενδεχομένως, να τροποποιούσε τα τελικά συμπεράσματα.^{cclxxx} Οι Abildstrom και συν. χρησιμοποίησαν σημαντικό μεγαλύτερο δείγμα μη καρδιοχειρουργικών ασθενών και επέκτειναν την περίοδο εκτίμησης στους τρεις μήνες μετεγχειρητικά καταλήγοντας σε ανάλογο συμπέρασμα περί μη ύπαρξης συσχέτισης. Και σε αυτή την περίπτωση ωστόσο η στατιστική ισχύς ήταν περιορισμένη λόγω του πολύ μικρότερου ποσοστού ΜΓΔ που παρατηρήθηκε σε σχέση με το αναμενόμενο.^{cclxxi} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και σε άλλες έρευνες, αν και η αναφερόμενη μετεγχειρητική λεκτική δυσχέρεια ορισμένων από τους ασθενείς παρουσίασε κάποια συσχέτιση με το e4 αλληλόμορφο η οποία όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης πριν την οριστικοποίηση οποιουδήποτε συμπεράσματος.^{cclxxii, cclxxiii} Ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στον APOE4 γονότυπο, τους βιολογικούς δείκτες εγκεφαλικής βλάβης και την γνωσιακή δυσλειτουργία μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{cclxxiv} Οι βιολογικοί δείκτες αποτελούν ουσίες του πλάσματος οι οποίες αυξάνουν σε άλλοτε άλλες βλάβες, τόσο των νευρώνων όσο και της νευρογλοίας και συμπεριλαμβάνουν το B-νατριουρητικό πεπτιδίο, τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη (**C-reactive protein, CRP**), τη μεταλλοπρωτεΐνάση-9, την ειδι-κή ενολάση των νευρώνων (**Neuron Specific Enolase-NSE**), τα D-διμερή (**D-Dimers**), καθώς και την S-100B πρωτεΐνη (**S100-B**).^{cclxxv} Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν ανακαλύ-φθηκε καμία σχέση μεταξύ του e4 αλληλόμορφου, των παραπάνω δεικτών και της εμφά-νισης ΜΓΔ. Η ιδιαιτερότητά της έγκειται στην προσπάθεια των επιστημόνων να συσχε-τίσουν τη γενετική προδιάθεση για την ΜΓΔ, όχι μόνο με τις κλινικές ενδείξεις που προ-κύπτουν από τα νευρογνωσιακά τεστ αλλά και με εργαστηριακά ευρήματα. Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι οι Kofke και συν. είχαν παρατηρήσει ότι οι APOE4 ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές της NSE και της S100-B μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ωστό-σο δε διερευνήθηκε η δυναμική σχέση που μπορεί να υπήρχε, ούτε πιθανή συσχέτιση με την εμφάνιση ΜΓΔ, ενώ και το δείγμα των ασθενών ήταν ανομοιογενές. Επομένως ήταν αβέβαιο το αν τα αυξημένα επίπεδα των βιολογικών δεικτών μπορούν να αποδοθούν στην ύπαρξη του e4 αλληλόμορφου.^{cclxxvi}

Είναι προφανές ότι η μελέτη για την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης για την πρόκληση ΜΓΔ, μέσω του e4 αλληλόμορφου της απολιποπρωτεΐνης E, είναι εκτενής και αρκετά λεπτομερής. Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και, έστω και αν διαφαίνεται τάση απόρριψης της αρχικής υπόθεσης περί της ύπαρξης συσχέτισης, οι ερευνητές συμφωνούν στην ανάγκη για τη διεξαγωγή περισσότερων μελετών πριν την εξαγωγή των οριστικών συμπερασμάτων.

1.6.8 Ανατομικές παραλλαγές-Προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή

Έρευνες που αφορούν στη μελέτη της ΜΓΔ έχουν καταγράψει παράγοντες κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται άλλοτε με διαταραχές στη φυσιολογία των ασθενών, ανατομικές παραλλαγές, αλλά και με λήψη φαρμακευτικών ουσιών κατά την προεγχειρητική περίοδο στα πλαίσια εξειδικευμένης αγωγής. Οι συγκεκριμένες μελέτες, καθώς και οι αντίστοιχες παρατηρήσεις, είναι μικρές σε αριθμό, εμφανίζονται σποραδικά στη βιβλιογραφία, ωστό-σο τα αποτελέσματά τους παρουσιάζουν ενδιαφέρον και πιθανόν να αποτελέσουν αντικεί-μενο εκτενέστερης διερεύνησης στο μέλλον.

Η ύπαρξη παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας και η επίδρασή της στην εμφάνιση μεταχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων, διερευνήθηκαν σε αναδρομική ανάλυση της μελέτης Octopus.⁵⁷ Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η παρουσία παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εκδήλωσης ΜΓΔ στους τρεις και δώδεκα μήνες μετεγχειρητικά, ενώ η τάση αυτή διατηρήθηκε και πέντε έτη μετά την επέμβαση.^{cclxxvii} Σχετικά με τις πιθανές ερμηνείες του γεγονότος, είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με κρίσιμη στένωση των καρωτιδίων συχνά επιστρατεύονται εναλλακτικές οδοί για την εγκεφαλική αιμάτωση όπως ο κύκλος του Willis. Επομένως, με δεδομένο ότι η καρδιαγγειακή νόσος προσβάλλει σε σημαντικό ποσοστό και τον εγκέφαλο, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αφενός μεν η στεφανιαία νόσος σχετίζεται με την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αφετέρου δε ότι η ικανότητα ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας στα στεφανιαία αγγεία συνδέεται με παρόμοιες διαδικασίες στον εγκέφαλο, εξασφαλίζοντας την απρόσκοπτη άρδυσή του και την αποφυγή γνωσιακών δυσλειτουργιών. Παράλληλα, η παράπλευρη στεφανιαία κυκλοφορία, διατηρώντας την άρδευση του μυοκαρδίου, συνεισφέρει στην επάρκεια της καρδιακής παροχής και, συνεπώς στην εγκεφαλική αιμάτωση, ιδιαίτερη κατά την κρίσιμη περιεγχειρητική περίοδο. Παρά τα αποτελέσματα και τις ερμηνείες που παρουσιάζονται, δεν πρέπει να αποκλείεται αυτές οι παρατηρήσεις να αποτελούν ένα στατιστικό φαινόμενο μόνο και όχι το αποτέλεσμα ενός υποκείμενου φυσιολογικού μηχανισμού.

Έχει παρατηρηθεί ότι ο αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων (των λευκών αιμοσφαιρίων) του αίματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Η συγκεκριμένη έρευνα ασχολείται με την παράμετρο της φλεγμονής ως αιτίου πρόκλησης γνωσιακών ελλειμμάτων κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.^{cclxxviii} Συγκεκριμένα, η αθηροσκλήρυνση, η οποία ενέχεται στην εμφάνιση ΜΓΔ, αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση η οποία σχετίζεται, μεταξύ άλλων, με την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Επομένως, οι αυξημένες τιμές τους προεγχειρητικά, πιθανόν να υποδηλώνουν την παρουσία ασταθών αθηρωματικών πλακών, με τάση να προκαλέσουν εγκεφαλικά έμβολα οδηγώντας σε γνωσιακές διαταραχές. Επιπρόσθετα, η ιντερλευκίνη-8 (**interleukin-8**), παράγωγο των μονοκυττάρων, αυξάνεται μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λειτουργεί ως ουσία χημειοπροσέλκυσης των ουδετεροφίλων, μια διαδικασία η οποία πιθανώς να οδηγεί στην εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.

Η χορήγηση στατινών ως θεραπείας για την αντιμετώπιση της υπερχοληστεριναϊμίας έχει αποδειχθεί ότι εκτός από την μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων σχετίζεται και με την ελάττωση του κινδύνου πρόκλησης γνωσιακών διαταραχών σε ηλικιωμένα άτομα.^{cclxxix} Ωστόσο, η επίδρασή της στις διαταραχές αυτές μετεγχειρητικά δεν είναι εύκολο να προσ-διοριστεί. Έτσι, η προεγχειρητική χορήγηση στατινών σε ασθενείς υπονήφους προς επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, δεν αποδεικνύεται ότι ελαττώνει τη συχνότητα ΜΓΔ, ούτε και τη φλεγμονώδη αντίδραση λόγω της εξωσωματικής.^{cclxxx} Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη σε επεμβάσεις τοποθέτησης stent επί καρωτιδικής στένωσης (CAS), παρατηρήθηκε ότι η απουσία στατίνης από την προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά. Πιθανώς οι συγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες λειτουργούν νευροπροστατευτικά ή σταθεροποιητικά προς τις αθηρωματικές πλάκες. Πρόκειται πάντως για αρχικές παρατηρήσεις που απαιτούν περαιτέρω έρευνα σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών.¹¹¹

Έχει αναφερθεί ότι η προεγχειρητική χορήγηση β-αποκλειστών αυξάνει την πιθανότητα ήπιων αλλά και σοβαρότερων γνωσιακών διαταραχών μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.¹⁵³ Πρόκειται για μοναδική παρατήρηση που χρήζει εκτενέστερης έρευ-

νας, παρά τις προηγούμενες ενδείξεις για πιθανή επίδραση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών παραγόντων στη μνήμη και την κινητική αντίληψη.^{cclxxxix}

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει έρευνα όπου εξετάστηκε η επίδραση των προεγχειρητικών επιπέδων του πυρηνικού αντισώματος αντι-ενδοτοξίνης (**anti-endotoxin core antibody-EndoCAb**) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΓΔ.^{cclxxxii} Έχει παρατηρηθεί στις καρδιο-χειρουργικές επεμβάσεις ότι, λόγω της υποάρδευσης του εντερικού βλεννογόνου και της συνοδού μετανάστευσης Gram αρνητικών βακτηρίων, αυξάνονται τα επίπεδα ενδοτοξινών, οι οποίες σχετίζονται με την πυροδότηση της φλεγμονώδους αντίδρασης, στην οποία οφείλεται σε κάποιο βαθμό η πρόκληση ΜΓΔ.^{cclxxxiii} Σύμφωνα με την υπόθεση των ερευνητών, χαμηλά επίπεδα του EndoCAb και, συνεπώς, ελαττωμένη «ανοσία» στις ενδο-τοξίνες πιθανόν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΜΓΔ. Η υπόθεσή τους αποδείχθηκε, με αποτέλεσμα τα χαμηλά προεγχειρητικά επίπεδα του EndoCAb να θεωρούνται προγνωστικός δείκτης ΜΓΔ, ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών.

1.7 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΓΔ

Οι διεργασίες οι οποίες ενέχονται στην πρόκληση και εμφάνιση της μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστες, ωστόσο είναι γνωστός ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας τους.²²⁵ Η παθοφυσιολογία της ΜΓΔ αντιπροσωπεύει ένα σύμπλεγμα παραγόντων οι οποίοι οδηγούν τελικά στην εγκατάστασή της. Αφορά κυρίως σε διεγχειρητικά γεγονότα, χειρουργικές τεχνικές ή συμβάματα καθώς και αναισθησιολογικές παρεμβάσεις, όπως και μετεγχειρητικές παραμέτρους της φυσιολογίας των ασθενών ή επιπλοκές που οφείλονται στην επέμβαση.

1.7.1 Διαταραχή της εγκεφαλικής οξυγόνωσης

Η εγκεφαλική υποξία έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ιστοπαθολογικών μεταβολών στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο και έχει συσχετιστεί ισχυρά με την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών.^{cclxxxiv} Παρόμοιες παρατηρήσεις που αφορούν στην εμφάνιση διαταραχών της μνήμης, της προσοχής, της ικανότητας συγκέντρωσης και της ταχύτητας επεξεργασίας της πληροφορίας σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με εγκεφαλική υποξία όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, σύνδρομο αναπνευστικής δυ-σχέρειας των ενηλίκων και σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, ενισχύουν την παραπάνω διαπίστωση.^{cclxxxv, cclxxxvi, cclxxxvii, cclxxxviii} Παράλληλα, υποξικά επεισόδια ακόμη και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση βραχυπρόθεσμων αλλά και μακρο-πρόθεσμων ελλειμμάτων της γνωσιακής λειτουργίας.^{cclxxxix} Η παροχή οξυγόνου των εγκεφαλικών κυττάρων εξασφαλίζεται κυρίως από την επαρκή αιματική ροή στα εγκεφαλικά αγγεία, τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης καθώς και τον κορεσμό του αρτηριακού αίμα-τος σε οξυγόνο. Είναι προφανές ότι παράγοντες που επηρεάζουν αυτές τις παραμέτρους επιδρούν περαιτέρω στην οξυγόνωση του εγκεφαλικού ιστού, διαταράσσοντας τη φυσιο-λογική του λειτουργία.

Η εφαρμογή ελεγχόμενης υπότασης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, κυρίως την εξασφάλιση καθαρού χειρουργικού πεδίου, καθώς και τη δυναμική ελάττωση των διεγχειρητικών απωλειών αίματος και, συνεπώς, τον περιορισμό των αναγκών μετάγγισης. Ωστόσο, δε θα πρέπει να λησμονείται ότι πολλές φορές η διεγχειρητική υπόταση δεν είναι μία ελεγχόμενη, επιθυμητή, δυναμικά ευεργετική κατάσταση που βελτιώνει τις συνθήκες της επέμβασης, αλλά ένα ανεπιθύμητο

γεγονός, αποτέλεσμα είτε ατυχών ιατρικών χειρισμών, είτε παθολογικής ανταπόκρισης του ασθενή σε διάφορα διεγχειρητικά γεγονότα. Σε κάθε περίπτωση, η διεγχειρητική υπόταση και η επίδρασή της στην εμφάνιση ΜΓΔ αποτελεί αντικείμενο λεπτομερούς έρευνας, χωρίς να περιορίζεται αποκλειστικά στο πεδίο των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, αν και από εκεί προέρχεται, και πάλι, η πλειονοψηφία των σχετικών αναφορών.

Η διατήρηση χαμηλής αρτηριακής πίεσης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, με τη συνοδό υποάρδευση και, συνακόλουθη ισχαιμία του εγκεφαλικού ιστού, προσφέρει μια πολύ ελκυστική ερμηνεία για τον μηχανισμό πρόκλησης των γνωσιακών διαταραχών. Στην έρευνα των Yocum και συν. βρέθηκε ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις οσφυϊκής πεταλεκτομής και μικροδισκεκτομής, η εφαρμογή ελεγχόμενης υπότασης, όπως αυτή καθορίζεται από τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) συγκριτικά με τη ΜΑΠ αναφοράς, σχετίζεται με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας μία ημέρα και ένα μήνα μετεγχειρητικά.^{ccxc} Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί η δυσμενής επίδραση της παρατεταμένης υπότασης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και συγκεκριμένα σε απώτερα όρια των εγκεφαλικών αρτηριών, τα οποία παρουσιάζονται ιδιαίτερα ευάλωτα σε διαταραχές της αιμάτωσης.¹⁰ Πάντως, στη συγκεκριμένη μελέτη η επίδραση της χρονικής διάρκειας της υπότασης στην πρόκληση των γνωσιακών διαταραχών δεν διερευνήθηκε. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι η παρατήρηση αφορούσε σε υπερτασικούς ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές, η χρόνια επίδραση της υπέρτασης διαταράσσει την εγκεφαλική αυτορρύθμιση με αποτέλεσμα το εύρος της συστηματικής πίεσης, εντός του οποίου διατηρείται η αυτορρύθμιση, να μετατοπίζεται προς υψηλότερες τιμές. Έτσι, οι υπερτασικοί ασθενείς πιθανώς να παρουσιάζουν ελάττωση τις εγκεφαλικής αιμάτωσης σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης τα οποία θα ήταν φυσιολογικά επί νορμοτασικών.^{ccxci} Παρά τη συγκεκριμένη αναφορά, οι περισσότερες που αφορούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με χρήση γενικής αναισθησίας, δεν επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματά της.^{ccxcii, ccxciii} Σε έρευνα επί επεμβάσεων ολικής αρθροπλαστικής ισχίου που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση επισκληριδίου αναισθησίας σε ασθενείς μέσης ηλικίας 72 ετών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες ανάμεσα στις δύο ομάδες με ΜΑΠ 45-55 mmHg και 55-70 mmHg, τόσο στον ένα όσο και στους τέσσερις μήνες μετά την επέμβαση.^{ccxciv} Ωστόσο, από τις τιμές της ΜΑΠ διαπιστώνεται ότι και στις δύο ομάδες ήταν δυνατή η διατήρηση κάποιου βαθμού άρδευσης του εγκεφάλου. Οι προηγούμενες παρατηρήσεις παρουσιάζουν επιπλέον στοιχεία τεκμηρίωσης και σε εργαστηριακό επί-πεδο, αφού σε επεμβάσεις ριζικής προστατεκτομής δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα των βιοδεικτών εγκεφαλικής βλάβης και συγκεκριμένα τόσο της ειδικής ενολάσης των νευρώνων (NSE) όσο και της πρωτεΐνης S100B μεταξύ των ασθενών με ΜΑΠ ίσης με 50 mmHg και εκείνων με ΜΑΠ>70 mmHg.^{ccxcv} Προς ενίσχυση των παραπάνω αξίζει να αναφερθεί η αντίστοιχη παρατήρηση στην ISPOCD1 όπου η διατήρηση της ΜΑΠ επί 30 λεπτά ελαττωμένης κατά 60% σε σχέση με την τιμή αναφοράς, δεν αποδείχθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ.¹⁹ Ωστόσο, παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, είναι πιθανό ότι διεγχειρητικά επεισόδια υπότασης, με τιμές χαμηλότερες από την ελάχιστη πίεση διήθησης του εγκεφάλου να ευθύνονται σε κάποιο βαθμό για την εκδήλωση της ΜΓΔ.²⁹⁴

Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί και η περίπτωση όπου η υπεραιμάτωση η οποία μπορεί να παρατηρηθεί σε επεμβάσεις καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία. Η σχετική παρατήρηση αφορά σε ασθενείς που παρουσίασαν έκπτωση της γνωσιακής τους λειτουργίας, ιδιαίτερα της ικανότητας προσοχής, η οποία συσχετίστηκε με αύξηση της ταχύτητας της αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία μετά την άρση του αποκλεισμού της έσω καρωτιδας.^{ccxcvi} Σχετικά με την ερμηνεία της παρατήρησης, η παρουσία εκσεσημασμένων εγκεφαλικών βλαβών σε μαγνητικές τομογραφίες είναι εξαιρετικά πιθανό να υποδηλώνουν κυτταροτοξικό οίδημα το οποίο μάλλον ευθύνεται για την εκδήλωση νευρογνωσιακής δυσλειτουργίας.^{ccxcvii}

Τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης που παρατηρούνται σε αρκετές περιπτώσεις κατά την περιεγχειρητική περίοδο, είναι πιθανό να ελαττώνουν την προσφορά οξυγόνου στον εγκέφαλο, αυξάνοντας τις πιθανότητες εκδήλωσης γνωσιακών διαταραχών. Ωστόσο, η συγκεκριμένη υπόθεση δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε μία από τις λίγες σχετικές έρευνες, οι Marcantonio και συν. μελετώντας μία μεγάλη σειρά ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, διαπίστωσαν ότι εκείνοι με τις μεγαλύτερες διεγχειρητικές απώλειες αίματος και με χαμηλότερες τιμές αιματοκρίτη είχαν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης παραληρήματος μετεγχειρητικά.^{ccxcviii} Προσδιορίστηκε επιπλέον ως κατώτερη τιμή αιματοκρίτη, κάτω από την οποία αυξήθηκε η πιθανότητα παραληρήματος, το 30%. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη μελέτη σε επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, όπου η διερεύνηση της επί-δρασης της αναιμίας επεκτάθηκε και στη μετεγχειρητική περίοδο.^{ccxcix} Πολύ πρόσφατα η αρχική υπόθεση για το πιθανό μηχανισμό πρόκλησης ΜΓΔ λόγω της αναιμίας επιβεβαιώθηκε και σε πειραματικά μοντέλα, όπου επίμυες στους οποίους προκλήθηκε οξεία αναιμία παρουσίασαν διαταραχές στη μνήμη και την ικανότητα μάθησης, με ταυτόχρονη αύξηση και μοριακών δεικτών της κυτταρικής υποξίας όπως οι HIF 1 και 2 (**hypoxia inducible factor**).^{ccc} Σύμφωνα με τους ερευνητές, η εφαρμογή αυτού του μοντέλου μπορεί να επεκταθεί και στους ανθρώπους, αποδίδοντας στην αναιμία ρόλο στην παθογένεση της ΜΓΔ σε καρδιοχειρουργικά αλλά και μη περιστατικά.

Τιμές αιματοκρίτη μικρότερες από 22% θεωρούνται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά.^{ccci} Οι Karkouti και συν. σε ανάλυση των δεδομένων από 10.949 ασθενείς διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται κατά 10% για κάθε πτώση του αιματοκρίτη κατά 1% κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.^{cccii} Η εγκεφαλική αιματική ροή μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με τις διακυμάνσεις του αιματοκρίτη, με απώτερο στόχο τη διατήρηση της επαρκούς παροχής οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα.^{ccciii} Συγκεκριμένα, ο εγκέφαλος αυξάνει την ροή του αίματος για να αντιροπήσει την ελάττωση του περιεχόμενου οξυγόνου (**oxygen content-CaO₂**), ανεξάρτητα από το αν αυτή οφείλεται σε πτώση του αιματοκρίτη ή της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αίμα.^{ccciv} Παράλληλα, η αιμοαραίωση που συμβαίνει συχνά σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ελαττώνει το ιξώδες του αίματος, γεγονός που συμβάλλει επιπρόσθετα στην αύξηση της ροής του.^{cccv} Σαν αποτέλεσμα αυτού, μπορεί να σημειωθεί αύξηση της πιθανότητας εμβολής των εγκεφαλικών αγγείων με συνακόλουθες διαταραχές της αιμάτωσης των κυττάρων με επιπτώσεις στη γνωσιακή λειτουργία του ατόμου.³⁰² Η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής επί αναιμίας μπορεί να φτάσει το 49% και, εκτός από την υποψία περί αυξημένης πιθανότητας εμβολής, ενδεχομένως η αυξημένη ροή να ευθύνεται για την πρόκληση ενδοπαρεγχυματικών μικροαιμορραγιών στο εγκέφαλο οι οποίες και τελικά να συντελούν στην εμφάνιση διαφόρων γνωσιακών προβλημάτων.^{150, cccvi} Επιπλέον, η ελάττωση του CaO₂ λόγω αναιμίας αντιροπείται από τον εγκέφαλο με αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι η ικανότητα πρόσληψης από τον εγκέφαλο περιορίζεται όταν ο αιματοκρίτης ελαττωθεί κάτω από τιμές 30%, γεγονός που επιδεινώνει περαιτέρω την οξυγόνωση των νευρώνων.^{cccvii, cccviii} Σε έρευνα των Jones και συν. σε νεογνά που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, ένα χρόνο μετά την επέμβαση εκείνα που χειρουργήθηκαν με χαμηλό αιματοκρίτη (21,5%) παρουσίασαν χειρότερες επιδόσεις στο δείκτη ψυχοκινητικής ανάπτυξης (**psychomotor development index-PDI**) συγκριτικά με εκείνα που είχαν υψηλό αιματοκρίτη (27,5%), αλλά και με φυσιολογικά βρέφη της ίδιας ηλικίας, αποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό τη σημαντική επίδραση της αναιμίας στις εξελικτικές εγκεφαλικές διεργασίες.^{cccix} Η επίδραση της τιμής του αιματοκρίτη γίνεται περισσότερο εμφανής σε ακραίες διεγχειρητικές τιμές του. Συγκεκριμένα, ασθενείς καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με τιμές 15-17% παρουσίασαν εκσεσημασμένη διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας σε σχέση με εκείνους με τιμές

27%, ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων εκδηλώσεων από άλλα συστήματα. ^{cccx} Διαπιστώνεται επομένως ότι η επίδραση της αναιμίας στην πρόκληση ΜΓΔ εκδηλώνεται ενδεχομένως με διαφορετικούς μηχανισμούς με τελικό αποτέλεσμα, και γενεσιουργό αίτιο των γνωσιακών ελλειμμάτων, τη διαταραχή της οξυγόνωσης των εγκεφαλικών κυττάρων.

Εκτός από τις έμμεσες εκτιμήσεις για την εγκεφαλική οξυγόνωση, μέσω της υπότασης ή της μείωσης του αιματοκρίτη, άμεσες μετρήσεις που αφορούν στην περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αίμα όπως ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (**SpO₂**), ο κορεσμός του αίματος του σφαγιτιδικού βολβού σε οξυγόνο (**jugular bulb venous oxygen saturation-Sjvo₂**), καθώς και η εγκεφαλική οξυγονομετρία (**regional cerebral oxygen saturation-rSO₂**), προσφέρουν περισσότερο αξιόπιστη αξιολόγηση της επίδρασης της εγκεφαλικής υποξίας στην εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά.

Η σφυγμική οξυγονομετρία (**pulse oximetry**) χρησιμοποιείται εκτεταμένα κατά την περιεγχειρητική περίοδο, παρέχοντας απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με την επάρκεια της οξυγόνωσης των ασθενών. Σημαντικό πλεονέκτημα θεωρείται η, σχετικά έγκαιρη, ανίχνευση της υποξυγοναιμίας με μία μη επεμβατική τεχνική συνεχούς μέτρησης. ^{cccxi} Όσον αφορά στη μελέτη της αποτελεσματικότητας της μεθόδου στη διάγνωση και συνακόλουθη διόρθωση της υποξυγοναιμίας καθώς και στην επίδρασή της στην εμφάνιση της ΜΓΔ, οι Moller και συν. παρατήρησαν ότι η χρήση της σφυγμικής οξυγονομετρίας διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την πρόληψη και αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας δεν επηρέασε τη νευρογνωσιακή λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αφού το 7% των ασθενών όπου χρησιμοποιήθηκε σφυγμικό οξυγονόμετρο και το 11% που δε χρησιμοποιήθηκε, παρουσίασαν μικρές διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών. ^{cccxi} Παρόμοια είναι και τα συμπεράσματα της ISPOCD, υποδεικνύοντας έτσι πιθανώς την ύπαρξη μικρής συσχέτισης ανάμεσα στις τιμές της σφυγμικής οξυγονομετρίας και των περιεγχειρητικών επεισοδίων υποξίας. ¹⁹ Άλλωστε η εφαρμογή ακριβέστερων μεθόδων έχει επιτρέψει μεγαλύτερη και πιο αξιόπιστη έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο θέμα.

Η οξυγονομετρία του σφαγιτιδικού βολβού παρέχει μία συνολική εκτίμηση της ισορροπίας ανάμεσα στην παροχή και την κατανάλωση οξυγόνου στον εγκέφαλο και, παρά το γεγονός ότι δεν συσχετίζεται πάντα με την εγκεφαλική αιματική ροή, οι μεταβολές της έχουν αποτελέσει τη βάση μελέτης για την επίδραση της υποξυγοναιμίας στην πρόκληση της ΜΓΔ. ^{cccxiii} Δεδομένου του κόστους και της επεμβατικότητας της μεθόδου, η χρήση της βρίσκει εφαρμογή στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων σε περιστατικά καρδιοχειρουργικής, όπως προκύπτει και από τη βιβλιογραφία. Τιμές Sjvo₂ μικρότερες από 50% αποτελούν ένδειξη εγκεφαλικής υποάρδευσης και έχουν σχετιστεί με την εκδήλωση γνωσιακής δυσλειτουργίας από τέσσερις μέχρι και οκτώ ημέρες μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ φαίνεται πως η παρατήρηση αυτή αφορά ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, αποδιδόμενη κυρίως σε διαταραχές στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση. ^{149, 167, cccxiv} Το συμπέρασμα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών. Οι Robson και συν. παρατήρησαν ότι, παρά την αύξηση της πρωτεΐνης S100β ως βιοδείκτη εγκεφαλικής βλάβης, δεν βρέθηκε συσχέτιση τιμών Sjvo₂ <50% με την εμφάνιση ΜΓΔ τρεις μήνες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, παρατηρώντας ωστόσο ότι το συγκεκριμένο συμπέρασμα πιθανόν να οφείλεται στο σχετικά μικρό δείγμα ασθενών. ^{cccxv} Πάντως, έχει παρατηρηθεί ότι τελικά, ενδεχομένως, η συγκεκριμένη μέθοδος εκτίμησης της εγκεφαλικής οξυγόνωσης να στερείται επαρκούς κλινικής αξίας σε περιπτώσεις όπου αυξάνεται η συγγένεια του οξυγόνου προς την αιμοσφαιρίνη, όπως η υποθερμία και η αλκάλωση, συνηθισμένες σε επεμβάσεις καρδιοχειρουργικής, ιδιαίτερα κατά τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. ^{cccxvi} Έχει διαπιστωθεί ότι υψηλές τιμές Sjvo₂ ίσως να αποτελούν ένδειξη ελαττωμένης απόδοσης από την αιμοσφαιρίνη και όχι απαραίτητα επάρκειας της εγκεφαλικής παροχής οξυγόνου, καθιστώντας τελικά το ρόλο της

προγνωστικής αξίας του αμφιλεγόμενου.^{cccxxvii} Χαρακτηριστική είναι η παρατήρηση σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά, όπου ασθενείς που παρουσίαζαν υψηλές τιμές $Sjvo_2$ ενώ ήταν σε κατάσταση υποθερμίας, κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, παρουσίασαν επιδείνωση της μετεγχειρητικής νευρογνωσιακής τους κατά-στασης.^{cccxxviii,}

^{cccxxix} Το πιθανό γενεσιουργό αίτιο βεβαίως παραμένει, δηλαδή η μειωμένη απόδοση οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα λόγω μετατόπισης της καμπύλης αποδέ-σμευσης της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά ως αποτέλεσμα της υποθερμίας, ωστόσο ανακύπτει θέμα σχετικά με την προγνωστική αξία της τιμής του $Sjvo_2$.^{317, cccxxx} Παράλληλα όμως προκύπτει και μια νέα, αρκετά ενδιαφέρουσα, διάσταση της αύξησης του $Sjvo_2$. Έτσι, αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, μεγαλύτερη από τις ανάγκες του εγκε-φάλου σε οξυγόνο, η οποία οδηγεί σε υψηλή τιμή $Sjvo_2$, θα μπορούσε ταυτόχρονα να μετακινήσει μεγαλύτερο αριθμό εμβόλων προς τον εγκέφαλο, προκαλώντας μικρής ή μεγαλύτερης έκτασης ισχαιμικές αλλοιώσεις υπεύθυνες για την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων. Εντείνοντας την ασάφεια σχετικά με τις μετρήσεις στο αίμα του σφαγιτι-δικού βολβού, οι McCleary και συν. διατυπώνουν την άποψη περί αύξησης του αρτηριο-φλεβικού shunt στον εγκέφαλο, ως αποτέλεσμα της γραμμικής και όχι σφυγμικής ροής αίματος κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η οποία οδηγεί σε αύξηση των τιμών του $Sjvo_2$, χωρίς αυτό να συνεπάγεται καλύτερη αιμάτωση του εγκεφάλου, αλλά μάλλον το αντίθετο.^{cccxxxi}

Η εφαρμογή της υπέρυθρης φασματοσκοπίας στη μη επεμβατική μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου στον εγκέφαλο παρέχει πληροφορίες για το ισοζύγιο του οξυγόνου ακριβείς όσο και οι επεμβατικές τεχνικές, ενώ έχει αποδειχθεί η κλινική χρησιμότητά της σε επεμβάσεις καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής, νευροχειρουργικής, καθώς και καρδιοχειρουργικής.^{cccxxii, cccxxiii, cccxxiv, cccxxv} Η τοποθέτηση των αισθητήρων στην περιοχή του μετώπου μετράει την επάρκεια της οξυγόνωσης των περιοχών του εγκεφάλου που αιματώνονται από την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία. Έχει διαπιστωθεί ότι η διατήρηση της τιμής του rSO_2 πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο, περίπου 75%, έχει σαν αποτέλεσμα καλύτερη έκβαση και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας ύστερα από επεμβάσεις αορτοστε-φανιαίας παράκαμψης.^{cccxxvi} Ωστόσο και η έρευνα για τη ΜΓΔ είναι αρκετά εκτενής. Σε μελέτη επί καρδιοχειρουργικών περιστατικών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με τιμές rSO_2 μικρότερες από 40% παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα γνωσιακές διαταραχές 4 έως 6 ημέρες μετεγχειρητικά, αποδιδόμενες σε πλημμελή αιμάτωση του εγκεφάλου.^{cccxxvii} Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και άλλοι ερευνητές, ωστόσο το όριο του rSO_2 κάτω από το οποίο εμφανίζονται γνωσιακά ελλείμματα προσδιορίζεται στο 50%, σε κάθε περίπτωση πάντως αρκετά χαμηλότερο από το φυσιολογικό 75%.^{cccxxviii} Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ισχυρή σύνδεση της ΜΓΔ με κατώτερο όριο του rSO_2 το 50%, ωστόσο διαπιστώθηκε συσχέτιση και σε ελάττωση του rSO_2 κατά 30% από τη τιμή αναφοράς, ιδιαίτερα όσον αφορά στην μακροπρόθεσμη εκδήλωση ΜΓΔ, συγκεκριμένα 1 μήνα μετά την επέμβαση.^{cccxxix} Οι παρατηρήσεις αφορούν πάντως και σε περιστατικά γενικής χειρουργικής, κυρίως μείζονες επεμβάσεις κοιλίας, όπου η συσχέτιση έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα ισχυρή, αλλά και σε επεμβάσεις θώρακα με αερισμό ενός πνεύμονα, επιχειρώντας επιπλέον να αξιολο-γηθεί και η χρονική διάρκεια του αποκορεσμού.^{cccxxx,}

^{cccxxxii} Υπάρχουν ωστόσο καταγραφές που αδυνατούν να αποδείξουν τα προηγούμενα ευρήματα. Έτσι, χαμηλές τιμές rSO_2 δεν συνδέονται με την εμφάνιση ΜΓΔ σε μια σειρά μελετών, όπου το ενδιαφέρον είναι ότι η πλειοψηφία τους αναφέρεται σε επεμβάσεις βαλβιδοπλαστικής και αντικατάστασης βαλβίδων, χωρίς ωστόσο να μπορεί να αποδοθεί πειστική ερμηνεία για το γεγονός. Πάντως, ορισμένες από τις έρευνες παρουσιάζουν μεθοδολογικά προβλήματα, χωρίς ωσ-τόσο να περιορίζεται η αξία των συμπερασμάτων τους.^{cccxxxiii, cccxxxiv}

^{cccxxxii} Υπάρχουν ωστόσο καταγραφές που αδυνατούν να αποδείξουν τα προηγούμενα ευρήματα. Έτσι, χαμηλές τιμές rSO_2 δεν συνδέονται με την εμφάνιση ΜΓΔ σε μια σειρά μελετών, όπου το ενδιαφέρον είναι ότι η πλειοψηφία τους αναφέρεται σε επεμβάσεις βαλβιδοπλαστικής και αντικατάστασης βαλβίδων, χωρίς ωστόσο να μπορεί να αποδοθεί πειστική ερμηνεία για το γεγονός. Πάντως, ορισμένες από τις έρευνες παρουσιάζουν μεθοδολογικά προβλήματα, χωρίς ωσ-τόσο να περιορίζεται η αξία των συμπερασμάτων τους.^{cccxxxiii, cccxxxiv}

1.7.2 Εμβολή των εγκεφαλικών αγγείων

Η απόφραξη εγκεφαλικών τριχοειδών, αρτηριδίων ή και μεγαλύτερων αρτηριών κατά τη διεγχειρητική κυρίως περίοδο, έχει προταθεί ως παράγοντας πρόκλησης γνωσιακών ελλειμμάτων και, στην πραγματικότητα, πρόκειται για έναν από τους περισσότερο μελετημένους. Μακροέμβολα μπορούν να αποφράξουν αρτηριακά στελέχη διαμέτρου μεγαλύτερης των 200 μm, ενώ μικροέμβολα αποφράσσουν μικρότερες αρτηρίες, αρτηρίδια και τριχοειδή.^{cccxxxv} Η έρευνα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι εκτεταμένη και ιδιαίτερα λεπτομερής, με πλήθος αναφορών που αναλύουν τον τύπο των εμβόλων, τις συνθήκες σχηματισμού τους αλλά και την κατανομή τους ανά είδος επεμβάσεων. Αντίθετα, στις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένη, με αναφορές κυρίως σε ορθοπαιδικά περιστατικά όπου και η συχνότητα σχηματισμού εμβόλων είναι μεγαλύτερη, αλλά και σε επεμβάσεις καρωτίδων καθώς και σε εκείνες που αφορούν τον τράχηλο και την κεφαλή. Η σύσταση των εμβόλων ποικίλλει ανάλογα, κυρίως, με το είδος της επέμβασης. Σε κάθε περίπτωση η ερμηνεία είναι απλή, αποδίδοντας τα γνωσιακά ελλείμματα στις ισχαιμικές βλάβες, λόγω της απόφραξης, που προκαλούνται στον -πέραν των εμβολών- εγκεφαλικό ιστό. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι αεριώδη έμβολα διαμέτρου έως 200 μm τα οποία σχηματίζονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και αποτελούνται κατά 100% από οξυγόνο, χρειάζονται περίπου 16 λεπτά για να απορροφηθούν, επιτείνοντας έτσι την απόφραξη.³¹⁷ Επιπλέον, τέτοιου τύπου έμβολα ενεργοποιούν λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και το σύστημα του συμπληρώματος επιδεινώνοντας τα αποφρακτικά φαινόμενα.^{cccxxxvi, cccxxxvii} Η ενεργοποίηση τοπικών φλεγμονωδών παραγόντων μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη και επιπλέον όξυνση της ισχαιμικής προσβολής.^{cccxxxviii}

Η εμβολή κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας ορθοπαιδικών επεμβάσεων των κάτω άκρων, ιδιαίτερα στην αρθροπλαστική του ισχίου, έχει καταγραφεί από παλαιότερα.^{cccxxxix} Τα έμβολα είναι συνήθως λιπώδους σύστασης και η δημιουργία τους οφείλεται κυρίως στις τεχνικές τοποθέτησης των ενδοοστικών προθέσεων και την ανάπτυξη υψηλών πιέσεων στο μυελικό σωλήνα των μακρών οστών.^{cccxl} Ωστόσο και η χρήση του ορθοπαιδικού τσιμέντου ενοχοποιείται για τη δημιουργία εμβόλων. Συγκεκριμένα, το κύριο συστατικό του, το πολυμεθυλμεθακρυλικό, είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία μιας κατάστασης υπερπηκτικότητας πλησίον του χειρουργικού πεδίου αλλά και γενικότερα στο φλεβικό δίκτυο, μέσω ενεργοποίησης της ιστικής θρομβοπλαστίνης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αιματικών εμβόλων.^{cccxli} Όσον αφορά την εντόπιση των μικροεμβόλων, τόσο σε πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα αλλά και σε παρατηρήσεις σε ανθρώπους, έχει διαπιστωθεί ότι, ακολουθώντας διάφορες πιθανές οδούς όπως τη διαπνευμονική ή μέσω ανοιχτού ωοειδούς τρήματος στην καρδιά, είναι δυνατόν να καταλήξουν σε διάφορα όργανα, μεταξύ των οποίων και τον εγκέφαλο.^{cccxlii, cccxlili, cccxliv} Ωστόσο, λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδρασή τους στη νευρογνωσιακή λειτουργία. Οι Colonna και συν. μελετώντας την εμφάνιση ΜΓΔ σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής ισχίου δεν κατάφεραν να τη συσχετίσουν με τη συχνότητα πρόκλησης της διεγχειρητικής εγκεφαλικής εμβολής, παρατήρηση που επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές.^{cccxlv, cccxlvi} Οι Rodriguez και συν. μετρώντας την εγκεφαλική αιματική ροή με τη χρήση διακρανιακού Doppler μετά από την άρση της ισχαιμής περιόδου δεν βρήκαν καμία σχέση των μεταβολών της με την εμφάνιση ΜΓΔ.^{cccxlvii} Επίσης, οι Koch και συν. επεκτείνοντας τη μελέτη και σε επεμβάσεις αρθροπλαστικής γόνατος, επιβεβαίωσαν τις προηγούμενες παρατηρήσεις, υπογραμμίζοντας ταυτόχρονα τον, σημαντικά μικρότερο, αριθμό εμβόλων που σχηματίζονται στις ορθοπαιδικές επεμβάσεις συγκριτικά προς τις καρδιοχειρουργικές. Όπως παρατηρούν και οι συγγραφείς, παρά την αδυναμία προς απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ των εγκεφαλικών εμβόλων και της ΜΓΔ σε ορθοπαιδικά περιστατικά, τα συμπεράσματα δεν θεωρούνται οριστικά αφού οι

αντίθετες παρατηρήσεις σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά επιβάλλουν διεξοδικότερη μελέτη.^{ccclviii}

Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής (CEA) έχει διαπιστωθεί η παρουσία εμβόλων κυρίως στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Είναι συνήθως είτε αερίωδη έμβολα που δημιουργούνται κατά την παρασκευή των αγγείων, είτε συμπαγή που σχηματίζονται από στοιχεία του τοιχώματός τους και αθηρωματικές πλάκες κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών.^{ccclix} Η χρήση του διακρανιακού Doppler (**transcranial Doppler ultrasonography-TCD**) κατά την περιεγχειρητική περίοδο, όπως και της μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης (**magnetic resonance imaging-MRI, diffusion-weighted imaging-DWI**) μετεγχειρητικά, έχει επιτρέψει την ανίχνευση, τον προσδιορισμό της σύστασης αλλά και την εντόπισή τους στον εγκέφαλο, βοηθώντας σημαντικά την έρευνα στο συγκεκριμένο τομέα.^{cccl, cccli} Δυστυχώς, η απεικόνιση νέων ισχαιμικών περιοχών μετά από CEA σε ποσοστά έως και 17% και έως 54% μετά από επεμβάσεις με χρήση stent (CAS) δεν συνοδεύεται, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, από νευρογνωσιακή εκτίμηση των συγκεκριμένων ασθενών, με αποτέλεσμα να χάνονται πολύτιμα στοιχεία.^{351, ccclii, cccliii} Πάντως, στην έρευνα των Gaunt και συν. διαπιστώνεται ότι η παρουσία περίπου 10 μικροεμβόλων κατά τη φάση διάνοιξης της αρτηρίας στην καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή συνδέεται με γνωσιακά ελλείμματα μετεγχειρητικά.^{cccliv} Επίσης, οι Lloyd και συν. προσπαθώντας να εκτιμήσουν την έκταση των διεγχειρητικών εγκεφαλικών εμβόλων κατά τη διάρκεια CAS, διαπίστωσαν ότι οι εμβολές αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{ccclv} Προς ενίσχυση των παραπάνω, οι Leienecker και συν. επί ασθενών που υποβλήθηκαν σε ογκολογικές επεμβάσεις στον τράχηλο, παρατήρησαν έκπτωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας άμεσα μετεγχειρητικά, η οποία συνοδεύτηκε και από αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης S100β, ως δείκτη εγκεφαλικής βλάβης, χωρίς τα συμπεράσματα αυτά να επιβεβαιώνονται και από την εκτίμηση των ασθενών ένα χρόνο μετά την επέμβαση.^{ccclvi} Αντίθετα, οι Heyer και συν. προσπαθώντας να εκτιμήσουν μετεγχειρητικές ισχαιμικές εγκεφαλικές εστίες με τη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης, οι οποίες προφανώς οφείλονταν σε διεγχειρητικά εμβολικά επεισόδια, διαπίστωσαν ότι μόλις ένας από τους οκτώ ασθενείς με ΜΓΔ είχε ταυτόχρονα ισχαιμική εστία, ενώ δύο που εμφάνιζαν τέτοιες εστίες δεν παρουσίαζαν γνωσιακά ελλείμματα.^{ccclvii} Στη σύγκριση μετα-ξύ των δύο τεχνικών, CAS και CEA δεν παρουσιάζεται διαφορά υπέρ κάποιας. Έτσι, στις λίγες έρευνες που ασχολήθηκαν με το θέμα, δεν παρατηρήθηκαν γνωσιακές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών, αν και στην έρευνα των Crawley και συν. διαπιστώθηκε, με διακρανιακό Doppler σαφώς μεγαλύτερος αριθμός εμβόλων στους ασθενείς που έγινε χρήση stents.^{115, 116, ccclviii} Προφανώς λοιπόν ο ρόλος των διεγχειρητικών εμβόλων και στις επεμβάσεις καρωτίδων και κεφαλής παραμένει ακόμη ασαφής.

Ο σχηματισμός και η συσσώρευση εμβόλων στα εγκεφαλικά αγγεία κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων αποτελεί από τα βασικότερα σημεία της θεωρίας περί της πρόκλησης μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας. Έχει τύχει εκτενούς μελέτης από πολλούς ερευνητές, ενώ και με την υποστήριξη απεικονιστικών μεθόδων όπως MRI-DWI και TCD, η διερεύνηση της εμβολής των εγκεφαλικών αγγείων ως αίτιο πρόκλησης ΜΓΔ τείνει να απομακρύνει σταδιακά την έρευνα από άλλες θεωρίες όπως εκείνη της εγκεφαλικής υποάρδευσης λόγω περιεγχειρητικής υπότασης.^{45, 63} Η σύσταση των εμβόλων στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι είτε αερίωδης είτε συμπαγής. Τα αερίωδη έμβολα συνήθως σχηματίζονται όταν φυσαλίδες αέρα, προερχόμενες από τη μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας, παγιδεύονται στο αίμα ή στο αγγειακό δίκτυο του ασθενή.^{21, ccclix} Επιπλέον, η διάνοιξη των καρδιακών κοιλοτήτων, αλλά και η εφαρμογή υποθερμίας η οποία αυξάνει τη διαλυτότητα των αερίων στο αίμα, προδιαθέτοντας στο σχηματισμό φυσαλίδων κατά τη φάση της επαναθέρμανσης, ενοχοποιούνται για τη δημιουργία αερίωδων εμβόλων.^{ccclx} Όσον αφορά στα σωματιδιακά έμβολα, η σύστασή τους ποικίλλει εντυ-

πωσιακά. Έτσι, μπορεί να προέρχονται από βιολογικό υλικό, όπως συσσωματώματα ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων, ινώδους και διαφόρων πρωτεϊνικών μορίων. Ειδικά κατά τους χειρισμούς στην αορτή, που μπορούν να κινητοποιήσουν έμβολα από το τοίχωμά της και, ιδιαίτερα, τμήματα αθηρωμάτων.^{ccclxi} Είναι γνωστό άλλωστε και έχει καταγραφεί σε πολλές περιπτώσεις η αθηρωμάτωση της αορτής ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ΜΓΔ.^{21, 63, 244, 245} Επιπλέον όμως, βιολογικό υλικό από το χειρουργικό πεδίο, όπως λίπος, θρόμβοι, συντρίμματα καρδιακών βαλβίδων και ασβεστίου, αλλά και μη βιολογικό υλικό προερχόμενο από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας όπως μικροσωματίδια πολυβινυλοχλωριδίου και σιλικόνης, αλλά και τα διαλύματα πλήρωσης της μηχανής της εξωσωματικής κυκλοφορίας, καθώς και τα διαλύματα καρδιοπληγίας, έχουν ενοχοποιηθεί για το σχηματισμό σωματιδιακών μικροεμβόλων.^{45, 151} Σε έρευνα όπου επιχειρήθηκε ο προσδιορισμός της προέλευσης των εμβόλων, διαπιστώθηκε ότι το 60% αυτών ανιχνεύθηκε την περίοδο χειρισμών στην αορτή, το 10% περίπου δύο λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού της, ενώ το υπόλοιπο 30% δε συσχετίστηκε με κάποια συγκεκριμένη ενέργεια του χειρουργού, του αναισθησιολόγου ή του χειριστή της μηχανής της εξωσωματικής, όπως η χορήγηση φαρμάκων.^{ccclxii} Επομένως, σε ένα σημαντικό ποσοστό, ο προσδιορισμός της προέλευσης παραμένει δύσκολος. Σε έρευνα σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η χρήση της αναρρόφησης της καρδιοτομίας σχετίστηκε με ιστολογικά ευρήματα αυξημένου εμβολισμού, αποδεικνύοντας ότι το αίμα που αναρροφάται από το χειρουργικό πεδίο μπορεί να είναι σημαντική πηγή εμβόλων.^{ccclxiii} Όσον αφορά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, η εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής (**atrial fibrillation-AF**) ενδεχομένως να έχει και εκείνη το ρόλο της στη δημιουργία εμβόλων και την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων. Η συγκεκριμένη αρρυθμία παρουσιάζεται μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ποσοστό που υπερβαίνει το 30%, ιδιαίτερα σε εκείνες επί των βαλβίδων, ενώ αφορά συχνότερα περισσότερο ηλικιωμένους ασθενείς.^{ccclxiv} Οι Stanley και συν. απέδειξαν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην πρόωμη εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής και την επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Παρά την απουσία σαφούς αναφοράς στα αίτια, η απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην AF και στις μετεγχειρητικές αγγειακές εμβολές μετά από χρήση ασπιρίνης, από άλλους ερευνητές, συνηγορεί υπέρ του εμβολισμού ως αιτίου για την εκδήλωση ΜΓΔ μετά από AF.^{ccclxv, ccclxvi} Σχετικά με τις νευρολογικές επιπτώσεις, έχει βρεθεί ότι το 30-50% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων που ανιχνεύονται απεικονιστικά, οφείλονται σε μακρο- και μικροεμβολές εγκεφαλικών αγγείων οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την περι-εγχειρητική περίοδο.^{208, ccclxvii, ccclxviii} Έχει παρατηρηθεί ότι ο αριθμός των εμβόλων που σχηματίζονται κατά την περιεγχειρητική περίοδο σχετίζεται με την εμφάνιση ΜΓΔ άμεσα μετεγχειρητικά, αλλά και σε αργότερο χρόνο και μάλιστα η χρήση ειδικών αρτηριακών φίλτρων μπορεί να περιορίσει σημαντικά την εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων.^{21, 102, ccclxix} Επιπλέον έχει προσδιοριστεί σαν όριο για την εκδήλωση ΜΓΔ ο αριθμός των 100 μικροεμβόλων, μάλιστα οι ασθενείς που εμφανίζουν γνωσιακά ελλείμματα σε σχέση με τους υπόλοιπους, έχουν τουλάχιστον διπλάσιο αριθμό ανιχνευόμενων εμβόλων.²⁰ Στην έρευνα των Blauth και συν. πέρα από τη συσχέτιση των νευρογνωσιακών μεταβολών με το διεγχειρητικό εμβολισμό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέθοδος που χρησιμο-ποιήθηκε για την ανίχνευση των εμβόλων με τη χρήση αγγειογραφίας του αμφιβλη-στροειδούς και την εντόπισή τους στη μικροκυκλοφορία του, η οποία άλλωστε θεωρείται προέκταση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας απ'όπου και προέρχεται εξελικτικά.²² Σε έρευνα των Borger και συν. μελετήθηκε η επίδραση των αεριοδών εμβόλων και βρέθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ΜΓΔ και ιδιαίτερο σε ότι αφορά στους τομείς της μάθησης, της μνήμης και της ικανότητας συγκέντρωσης.^{ccclxx} Η πρωτοτυπία της μελέτης έγκειται στην κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των παρεμβάσεων του χειριστή της μηχανής εξωσωματικής και όχι με τον εντοπισμό των εμβόλων με απεικονιστικές

μεθόδους, σκεπτικό που βασίστηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις όπου η έγχυση φαρμάκων από το χειριστή οδήγησε σε 7πλάσια αύξηση των αεριωδών εμβόλων, όπως αυτά ανιχνεύθηκαν με χρήση TCD.^{ccclxxi} Επίσης, σε επεμβάσεις αντικατάστασης βαλβίδας, με τη χρήση της μεθόδου MRI-DWI αποκαλύφθηκαν νέες ισχαιμικές περιοχές στο 43% των ασθενών, ενώ η συχνότητα της γνωσιακής δυσλειτουργίας, η οποία αφορά κυρίως στη μνήμη και την ψυχοκινητική αντίδραση, συνδέθηκε άμεσα με τον όγκο του εμβολικού φορτίου.^{ccclxxii}

Ωστόσο, σε άλλες παρατηρήσεις δεν επιβεβαιώθηκε η παραπάνω συσχέτιση. Παρά τη διαπίστωση νέων ισχαιμικών περιοχών μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης βαλβίδων, δεν υπήρξε συσχέτισή τους με τις περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκαν γνωσιακά ελλείμματα.^{ccclxxiii} Με παρόμοιο τρόπο, εμμένουσα διαταραχή της μνήμης έως και τρεις μήνες μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν σχετίζεται με την εμβολή εγκεφαλικών αγγείων και την εμφάνιση νέων ισχαιμικών περιοχών στον εγκέφαλο.^{ccclxxiv} Παράλληλα, οι Cook και συν. παρατήρησαν ότι οι νευρογνωσιακές διαταραχές που παρατηρούνται μετεγχειρητικά δεν μπορούν να αποδοθούν σε διεγχειρητικά ισχαιμικά και εμβολικά επεισόδια, αλλά κυρίως σε υποκείμενα νοσήματα των ασθενών.^{ccclxxv} Είναι χαρακτηριστικό πάντως ότι τα παραπάνω έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε επεμβάσεις αντικατάστασης βαλβίδων, παρά το γεγονός ότι σε αυτές παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός εμβόλων.^{ccclxxvi, ccclxxvii} Αυτό θέτει την υπόνοια ότι ενδεχομένως να είναι η σύσταση και όχι ο αριθμός των εμβόλων που αυξάνει την προδιάθεση για την εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων. Με βάση τις προηγούμενες παρατηρήσεις διατυπώνεται η άποψη ότι τα λιπώδη έμβολα, που είναι συνηθέστερα στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, πιθανώς να σχετίζονται με σοβαρότερες εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, αν και πρόκειται για υποθέσεις που δεν έχουν επιβεβαιωθεί πειραματικά. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση του TCD παρουσιάζονται περιορισμοί σχετικά με τον αριθμό των μικροεμβόλων που ανιχνεύει, συγκεκριμένα μόνο το 0,1-1% όσων μετακινούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης, με αποτέλεσμα ένας σημαντικός αριθμός αυτών να μην ανιχνεύονται, τροποποιώντας τα συμπεράσματα ερευνών που χρησιμοποιούν αυτή τη μέθοδο για τον προσδιορισμό τους.^{ccclxxviii} Τέλος, ο καθοριστικός παράγοντας για την εκδήλωση νευρολογικών συμπτωμάτων δεν είναι απαραίτητο να προσδιορίζεται από τον αριθμό των εμβόλων αλλά από την εντόπισή τους στον εγκέφαλο, κατά συνέπεια να μην είναι σημαντική η έκταση της ισχαιμικής βλάβης αλλά η περιοχή του εγκεφάλου όπου αυτή εντοπίζεται.^{ccclxxix}

1.7.3 Η επίδραση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass)

Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass-CPB), χρησιμοποιείται στην καρδιοχειρουργική πάνω από 50 χρόνια και, παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την εκτέλεση των επεμβάσεων με πάλλουσα καρδιά, εξακολουθεί να εφαρμόζεται στο 80% περίπου των επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και στο σύνολο των επεμβάσεων επί των καρδιακών βαλβίδων.^{98, ccclxxx, ccclxxxii} Ωστόσο, παρά τις σημαντικές τεχνολογικές βελτιώσεις, οι οποίες επιτρέπουν πλέον την διεξαγωγή επεμβάσεων σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, συνεχίζουν να εμφανίζονται διάφορες επιπλοκές, με τις νευρο-λογικές να αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό αυτών.^{103, 133, 151, 208, 209, ccclxxxiii} Οι φυσιολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του CPB, αλλά και χειρουργικοί χειρισμοί και τεχνικές που, κατά καιρούς, έχουν εφαρμοστεί, έχουν μελετηθεί σε άλλοτε άλλο βαθμό σε σχέση με την επίδρασή τους στην εκδήλωση μετεγχειρητικών γνωσιακών διαταραχών.

Η επαφή του αίματος με τα στοιχεία του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας (E/K) όπως οι σωληνώσεις και ο οξυγονωτής πυροδοτούν την εμφάνιση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory response syndrome-SIRS), μέσω της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων, καλλικρεΐνης και του συστή-

ματος του συμπληρώματος. Η συγκεκριμένη αντίδραση έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά, μέσω της ενίσχυσης της βλάβης τύπου ισχαιμίας-επαιμιάτωσης.^{ccclxxxiii, ccclxxxiv} Επιπλέον, σε μελέτη στην οποία έγινε προσπάθεια φαρμακολογικής καταστολής της SIRS, παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας της οπτικοχωρικής δυσλειτουργίας ασθενών υπό CPB.^{ccclxxxv} Ωστόσο, σε άλλες, μικρότερες σε μέγεθος έρευνες, όπου χρησιμοποιήθηκαν κυκλώματα με επένδυση ηπαρίνης τα οποία θεωρείται ότι περιορίζουν την ενεργοποίηση των παραγόντων της φλεγμονής, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά ΜΓΔ σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν κλασικά κυκλώματα.^{ccclxxxvi, ccclxxxvii, ccclxxxviii} Πάντως, ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται γενικότερα, όπως οι διάφοροι τύποι φίλτρων στη γραμμή επιστροφής του αρτηριακού αίματος, έχει τύχει εξειδικευμένης και εκτεταμένης μελέτης με πολύ ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Διάφορες παρατηρήσεις κατά καιρούς έχουν αποδείξει ότι η χρήση των φίλτρων μειώνει τον αριθμό τόσο των σωματιδιακών όσο και των αεριοδών εμβόλων, ωστόσο όταν η έρευνα επεκτείνεται στην άμεση εκτίμηση της επίδρασης στη νευρογνωσιακή κατάσταση των ασθενών, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, αν και οι συγκεκριμένες μελέτες παρουσιάζουν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα σχετικά με την επιλογή και το μέγεθος των δειγμάτων, όσο και με τις χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες εκτίμησης.^{ccclxxxix, cccxc, cccxci} Η έρευνα των Pugsley και συν. ωστόσο, εξετάζοντας σημαντικό αριθμό ασθενών και χρησιμοποιώντας ολοκληρωμένο σύμπλεγμα δοκιμασιών, κατάφερε όχι μόνο να αποδείξει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των εμβόλων και της εμφάνισης ΜΓΔ, αλλά και να συνδέσει τη χρήση του αρτηριακού φίλτρου με μικρότερα ποσοστά δυσλειτουργιών, αφού το 71% των ασθενών χωρίς φίλτρο παρουσίασε ΜΓΔ συγκρινόμενο με το 46% εκείνων με φίλτρο. Μάλιστα, στην εκτίμηση των οκτώ εβδομάδων η διαφορά ήταν περισσότερο εκσεσημασμένη, με τα αντίστοιχα ποσοστά να είναι 27% και μόλις 8% αντίστοιχα.²¹ Σε πιο πρόσφατη έρευνα, η προσθήκη φίλτρου λευκαφαίρεσης αφενός οδήγησε στην ελάττωση του αριθμού των ανιχνευόμενων με TCD εγκεφαλικών εμβόλων, αφετέρου σχετίστηκε με μία τάση ελάττωσης των γνωσιακών διαταραχών, ενισχύοντας την αρχική υπόθεση των ερευνητών περί πιθανής πρόληψης της SIRS λόγω της διήθησης των λευκών αιμοσφαιρίων.^{cccxcii} Σχετικά με τον τύπο του οξυγονωτή, έχει καταγραφεί μικρότερο ποσοστό ΜΓΔ κατά τη χρήση του τύπου μεμβράνης συγκριτικά με τον τύπου φυσαλίδων, γεγονός μάλλον αναμενόμενο αφού με τους πρώτους σχηματίζεται μικρότερος αριθμός εμβόλων.^{cccxciii, cccxciv} Στην έρευνα των Khosravi και συν. εξετάστηκε η χρήση οξυγονωτή με επένδυση από συνθετική φωσφορυλοχολίνη (synthetic phosphorylcholine), ενός πολυμερούς που προσομοιάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό τη κύρια λιποειδική στοιβάδα της εξωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και το οποίο πιστεύεται ότι αποτρέπει την ενεργοποίηση του σχηματισμού θρόμβων ενώ περιορίζει και την εκδήλωση της SIRS. Παρά την αρχική υπόθεση, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη γνωσιακή λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς όπου χρησιμοποιήθηκε οξυγονωτής χωρίς το συγκεκριμένο υλικό.^{cccxcv, cccxcvi} Η ρύθμιση των αερίων αίματος με τις μεθόδους α-stat και pH-stat και η επίδρασή της στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία έχει, επίσης, μελετηθεί. Αν και ο αριθμός των καταγραφών είναι σχετικά μικρός, ενώ δεν αναφέρεται εμφανής υπεροχή της μίας μεθόδου έναντι της άλλης, διαφαίνεται ωστόσο κάποια ευεργετική επίδραση της τεχνικής α-stat στη γνωσιακή κατάσταση, ιδιαίτερα στην έρευνα των Patel και συν. όπου τα νευρογνωσιακά τεστ κατέληξαν σε χαμηλότερα ποσοστά ΜΓΔ με τη μέθοδο αυτή, παρά κάποιες μεθοδολογικές παραδοχές που ακολουθήθηκαν.^{318, cccxcvii, cccxcviii, cccxcix} Η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής που παρατηρείται κατά την εφαρμογή της pH-stat μεθόδου, δε φαίνεται να δρα ευεργετικά αλλά μάλλον επιβαρύνει τις εγκεφαλικές λειτουργίες, διαταράσσοντας την αγγειακή αυτορρύθμιση, αυξάνοντας παράλληλα και τον αριθμό των εμβόλων που μεταφέρονται στα εγκεφαλικά αγγεία.³⁹⁹

Δύο βασικά ζητήματα σχετικά με τη ρύθμιση της θερμοκρασίας, κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με τη χρήση CPB, και την εκδήλωση ΜΓΔ είναι το επίπεδο της υποθερμίας στο οποίο διεξάγεται η επέμβαση και ο ρυθμός και το εύρος της επαναθέρμανσης μετά από αυτή. Η νευροπροστατευτική δράση της υποθερμίας συνίσταται στην μείωση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού του οξυγόνου (**cerebral metabolic rate of oxygen-CMRO₂**) και της απελευθέρωσης διεγερτικών αμινοξέων (**excitatory amino acids-EAA**), καθώς και στον περιορισμό της συσσώρευσης ιόντων ασβεστίου στους νευρώνες, διεργασίες που έχουν ως αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο, αυξάνοντας την ανοχή των νευρικών κυττάρων στην ισχαιμία που προκαλείται σε διάφορα στάδια αυτών των επεμβάσεων.^{cd, cdi, cdii} Στην έρευνα των Nathan και συν. διαπιστώθηκε ότι η χρήση θερμοκρασίας 34°C κατά τη διάρκεια της CPB συνοδεύτηκε από σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά διαταραχών που αφορούσαν στην προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας, συγκριτικά με την εφαρμογή θερμοκρασίας 37°C.^{cdiii} Επιπλέον, φαίνεται ότι και η χρήση υποθερμικής κυκλοφορικής παύσης (**hypothermic circulatory arrest-HCA**) δεν οδηγεί στην εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών, ενώ και σε άλλες περιπτώσεις, αλλά και σε πειραματικά μοντέλα με πειραματόζωα, αποδεικνύεται ότι θερμοκρασίες περίπου 32°C σχετίζονται με καλύτερη νευρογνωσιακή έκβαση, σε σύγκριση με εκείνες άνω των 35°C.^{cdiv, cdv, cdvi} Πάντως, σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη νευρογνωσιακή έκβαση ανάμεσα στην υποθερμική και νορμοθερμική CPB, αν και σε εκείνη των Martin και συν. διαπιστώθηκε δυσμενής νευρολογική επίδραση κατά την εφαρμογή νορμοθερμίας, ωστόσο σε κάθε περίπτωση υπήρχε ο μεθοδολογικός περιορισμός της μέτρησης της θερμοκρασίας στον εγκέφαλο.^{cdvii, cdviii, cdix} Στην έρευνα των Regraguί και συν. όπου οι θερμοκρασίες κατά τη διάρκεια της CPB ήταν 28, 32 και 37°C, παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά ΜΓΔ στους 32°C σε σύγκριση με τους 37°C, ωστόσο η υποθερμία των 28°C δε φαίνεται να προσέφερε κάποιο επιπλέον όφελος.^{cdx} Ακόμη περισσότερο, στην έρευνα των Grimm και συν. διαπιστώθηκε ότι η ήπια υποθερμία (32°C) σχετίζεται με σαφή επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας σε σύγκριση με τη νορμοθερμία (37°C).^{cdxi} Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται σε μεγάλο βαθμό και από τους Hall και συν. οι οποίοι εφαρμόζοντας θερμοκρασίες μεταξύ 28°C και 32°C διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο ΜΓΔ. Το γεγονός αποδόθηκε στη δημιουργία εμβόλων από αιμοπετάλια, των οποίων η συσσώρευση προάγεται από την υποθερμία (**hypothermia-induced platelet aggregation-HIPA**).^{cdxii} Όσον αφορά στο ρυθμό επαναθέρμανσης, φαίνεται ότι η ταχύτερη αποκατάσταση της νορμοθερμίας συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα γνωσιακής δυσλειτουργίας, γεγονός που αποδίδεται σε διαταραχές στην ισορροπία προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από τον εγκέφαλο, όπως άλλωστε αποδεικνύεται και από τον αυξημένο ρυθμό αποκορεσμού του αίματος του σφαγιτιδικού βολβού (Sjvo₂), σε αντίθεση με τη βραδύτερη επαναθέρμανση που φαίνεται ότι δεν επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία, ακόμη και σε μακροπρόθεσμη βάση.^{31, cdxiii}

Η αντλία παροχής του αίματος συνηθέστερα είναι μη σφυγμικής ροής (**nonpulsatile flow**), η οποία έχει αποδεχθεί ότι σχετίζεται με σειρά φυσιολογικών μεταβολών που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι ελαττώνει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο των αγγείων προκαλώντας αύξηση των αντιστάσεων και ισχαιμία, ενώ πιθανώς προκαλεί στάση του διάμεσου υγρού στον εγκέφαλο οδηγώντας στην εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος.^{cdxiv, cdxv} Επίσης, η μη σφυγμική ροή στερείται της ενέργειας που μπορεί να μεταδώσει η σφυγμική στην αιματική ροή, διανέμοντας την προς μικρότερα αγγεία και βελτιώνοντας έτσι την αιμάτωση ισχαιμικών περιοχών του εγκεφάλου.^{cdxvi} Η επίδραση της μη σφυγμικής ροής στην νευρολογική έκβαση είναι μάλλον αμφιλεγόμενη. Έτσι, καταγράφεται σαν παράγοντας πρόκλησης ΜΓΔ άμεσα, ενώ έχει συνδεθεί και με αυξημένες τιμές του βιοδείκτη εγκεφαλικής βλάβης S100B.^{cdxvii, cdxviii} Παράλληλα, σε άλλες μελέτες δεν έχει βρεθεί διαφορά στην εμφάνιση ΜΓΔ ανάμεσα στην εφαρμογή των δύο τύπων ροής, αν και οι συγκεκριμένες μελέτες

θεωρείται ότι έχουν ανεπαρκή στατιστική ισχύ, ενώ και η νευρολογική εκτίμηση ήταν περιορισμένης έκτασης.^{318, cdxix}

Οι παραπάνω παρατηρήσεις δείχνουν πως η χρήση CPB κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, αλλά και ιδιαίτεροι χειρουργικοί χειρισμοί που προηγούνται, όπως ο καθετηριασμός και ο αποκλεισμός της αορτής, συνδέεται με ορισμένα, θεωρητικά σε πολλές περιπτώσεις, μειονεκτήματα, γεγονός που έχει συντελέσει στη διαμόρφωση μιας αντίληψης περί της καλύτερης νευρογνωσιακής έκβασης σε περιστατικά όπου η CPB δεν εφαρμόζεται. Ωστόσο, από την έναρξη της έρευνας πάνω στο συγκεκριμένο θέμα, δεν φάνηκε να αποδεικνύεται κάτι τέτοιο, αν και στις πρώτες προσπάθειες υπήρξαν μεθοδολογικά προβλήματα, όσον αφορά στη διάρκεια των επεμβάσεων, στο είδος των δοκιμασιών καθώς και στο χρόνο εφαρμογής τους, που συνήθως ήταν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.^{cdxx, cdxxi} Αλλά και στις πιο πρόσφατες μελέτες, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Οι Taggart και συν. παρατήρησαν παρόμοια ποσοστά ΜΓΔ κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, τα οποία, τρεις μήνες μετεγχειρητικά, επανήλθαν στα προεγχειρητικά επίπεδα και στις δύο κατηγορίες ασθενών.^{cdxxii} Παρόμοια τα αποτελέσματα και από τους Van Dijk και συν. σε έρευνα επί 281 ασθενών, όπου τα ποσοστά ΜΓΔ τρεις μήνες μετά την επέμβαση ήταν 21% για τους off-pump ασθενείς και 29% για τους on-pump, ενώ σχεδόν εξισώνονται ένα χρόνο μετά, υποδεικνύοντας ότι η πιθανή εγκεφαλική βλάβη από τη χρήση CPB δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας πρόκλησης ΜΓΔ.⁵⁷ Επιπλέον, η παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών πέντε χρόνια μετά την επέμβαση δεν κατέληξε σε διαφορές στη γνωσιακή λειτουργία μεταξύ των δύο χειρουργικών τεχνικών αφού, κατά έναν εντυπωσιακό τρόπο και οι δύο ομάδες παρουσίασαν το ίδιο ακριβώς ποσοστό ΜΓΔ, 50,4%, επί των επιζώντων.^{cdxxiii} Παρόλα αυτά, καταγράφεται και η αντίθετη άποψη, όπως στην περίπτωση των Lee και συν. όπου οι off-pump ασθενείς παρουσίασαν βελτιωμένες επιδόσεις σε κάποια νευρογνωσιακά τεστ τόσο στις δύο εβδομάδες όσο και στον ένα χρόνο μετά την επέμβαση.^{cdxxiv} Επίσης, οι Immer και συν. απέδειξαν ότι υπήρξε βελτίωση σε μετρήσεις της ποιότητας ζωής στους off-pump ασθενείς, ωστόσο θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη η ανομοιομορφία του στατιστικού δείγματος, αφού η συγκεκριμένη ομάδα περιέλαβε 66 ασθενείς, ενώ εκείνη των on-pump πολύ περισσότερους, συγκεκριμένα 438.^{cdxxv} Συμπερασματικά, τα πλεονεκτήματα που πιθανόν απορρέουν από την αποφυγή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης μάλλον αποδεικνύονται θεωρητικά, αφού τα μετεγχειρητικά γνωσιακά ελλείμματα, μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και με τους δύο τρόπους πραγματοποίησης των συγκεκριμένων επεμβάσεων.

1.7.4 Ο ρόλος του Κεντρικού Χολινεργικού Συστήματος

Το κεντρικό χολινεργικό σύστημα αποτελεί ένα ανατομικό και λειτουργικό σύνολο από νευροδιαβιβαστές, νευρωνικές δομές και υποδοχείς το οποίο κατέχει εξέχουσα θέση στη ρύθμιση της αντίληψης, της μάθησης και της μνήμης. Παράλληλα, φαίνεται ότι με διάφορους τρόπους ενέχεται σε καταστάσεις όπως η αλγαισθησία, η αναλγησία καθώς και σε διάφορες συμπεριφορικές διαταραχές.^{cdxxvi} Πρόσφατα έχει αναπτυχθεί ο προβληματισμός για πιθανή συμμετοχή του στον παθογενετικό μηχανισμό της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας.

1.7.4.1 Ανατομία του κεντρικού χολινεργικού συστήματος

Η ακετυλοχολίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής με ευρεία κατανομή, τόσο στις περιφερικές νευρομυϊκές και γαγγλιονικές συνάψεις, όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπάρχουν δύο κύριες χολινεργικές οδοί στο ΚΝΣ. Η πρώτη, η οποία προέρχεται από το βασικό τμήμα του προσθίου εγκεφάλου, περιλαμβάνοντας τον διαφραγματικό και τον

πυρήνα του Meynert νευρώνει όλες τις περιοχές του φλοιού και του νεοφλοιού και ιδιαίτερα τον υπόκαμπο. Αποτελεί την κύρια προσαγωγό οδό ερεθισμάτων προς το φλοιό, τον οποίο διατηρεί σε συνεχή λειτουργία, και εμπλέκεται ισχυρά στη γνωσιακή λειτουργία, ιδιαίτερα σε ότι αφορά στην αντίληψη, την εκμάθηση και την κριτική ικανότητα. Η δεύτερη εντοπίζεται στο στέλεχος, νευρώνει πρωτίστως το θάλαμο και ενέχεται κυρίως στις λειτουργίες της διέγερσης και της προσοχής.¹⁹⁸ Το σύστημα αυτό παρουσιάζει μία μεγάλη ποικιλία υποδοχέων, μέσω των οποίων ελέγχονται και ρυθμίζονται οι γνωσιακές λειτουργίες όπως η συνείδηση, η μνήμη και η εκμάθηση αλλά και η αντίληψη και η προσοχή.^{cdxxvii} Οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης (**nicotinic acetylcholine receptors-nAChRs**) ανήκουν στην οικογένεια των διαύλων ιόντων (ligand-gated ion channels), βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων και αποτελούνται από πέντε πρωτεϊνικές υπομονάδες βάσει των οποίων κατανομούνται σε δύο υποκατηγορίες, την α ($\alpha 2$ - $\alpha 9$) και την non- α ή β ($\beta 2$ - $\beta 4$) ανάλογα με το τμήμα του μορίου της ακετυλοχολίνης που δεσμεύεται στην υπομονάδα.^{cdxxviii} Ο ρόλος των nAChRs στο ΚΝΣ, όσον αφορά στη γνωσιακή λειτουργία, είναι αρκετά περίπλοκος και, όχι πάντα, πλήρως κατανοητός μέχρι σήμερα. Πειραματική εκτομή του βασικού πυρήνα του Meynert (**nucleus basalis Meynert-nbM**), από τον οποίο εκβάλλουν πολυάριθμοι nAChRs προς το νεοφλοιό και τον υπόκαμπο, προκαλεί γνωσιακά ελλείμματα στα πειραματόζωα.^{cdxxix} Ο κύριος αγωνιστής τους, η νικο-τίνη, έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι βελτιώνει τη γνωσιακή λειτουργία επάγοντας την εκμάθηση, την απομνημόνευση και την πνευματική εγρήγορση, ενώ σχετίζεται και με συμπεριφορικές μεταβολές τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα.^{cdxxx, cdxxxii} Χορήγηση νικοτίνης σε μεγάλης ηλικίας πειραματόζωα που υποβλήθηκαν επιπλέον σε εκτομή του nbM οδήγησε σε ενίσχυση της λειτουργικής τους μνήμης, πιθανώς μέσω τροποποίησης της μετάδοσης των νευρικών διεγέρσεων στον υπόκαμπο.^{cdxxxii} Στον άνθρωπο, η θεραπευτική χορήγηση νικοτίνης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την προσοχή και τη γνωσιακή λειτουργία σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και σχιζοφρένεια, καθώς και σε καπνιστές κατά τη διαδικασία της απόσυρσης.^{cdxxxiii} Θεωρείται ότι η δράση της νικο-τίνης ως αγωνιστή των nAChRs εκδηλώνεται με δέσμευσή της τόσο στους προσυναπτικούς όσο και στους μετασυναπτικούς υποδοχείς, με τους πρώτους να τροποποιούν τη νευροδιαβιβαστική δράση της ακετυλοχολίνης, της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και του γ -αμινοβουτυρικού οξέος (**GABA**), επιδρώντας με τον τρόπο αυτό στη γνωσιακή λειτουργία του ατόμου.^{cdxxxiv} Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για τη συμμετοχή του υποκάμπου στις διεργασίες που αφορούν κυρίως στη μνήμη. Υπεύθυνοι υποδοχείς είναι του τύπου $\alpha 7$, με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση αυτών να εμφανίζεται στην κοιλιακή επιφάνειά του. Η τοπική έγχυση μεκαμυλαμίνης, ανταγωνιστή των nAChRs, προκαλεί σημαντική έκπτωση της μνήμης σε αρουραίους, ενώ αντίθετα η χορήγηση νικοτίνης, σε αντίστοιχες περιπτώσεις, οδήγησε σε βελτίωση της μνημονικής λειτουργίας.^{cdxxxv, cdxxxvi} Είναι πολύ πιθανό ότι οι συγκεκριμένοι υποδοχείς αποτελούν τον κρίσιμο στόχο των αγωνιστών των νικοτινικών υποδοχέων σχετιζόμενοι, με τον τρόπο αυτό, με ενίσχυση της μνήμης.^{cdxxxvii} Παρόμοια είναι η εντόπιση και η λειτουργική αποστολή και των υποδοχέων του τύπου $\alpha 4\beta 2$ οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη λειτουργική μνήμη, δηλαδή την καταγραφή πληρο-φοριών για την εκτέλεση περίπλοκων εργασιών, η οποία φαίνεται ότι επιδεινώνεται μετά τη χορήγηση διϋδρο- β -ερυθροδίνης (**dihydro- β -erythroidin-Dh β E**), ανταγωνιστή των $\alpha 4\beta 2$, σε επίμυες.^{cdxxxviii} Αξίζει επιπλέον να αναφερθεί ότι η διέγερση των nAChRs με τη χορήγηση αγωνιστών τους, κυρίως νικοτίνης, επάγει και προστατευτικές ιδιότητες έναντι διαφόρων τύπων νευρικών κυττάρων, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Έτσι, σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων του φλοιού, η χορήγηση νικοτίνης αποδεικνύεται ότι τα προστατεύει έναντι της κυτταροτοξικότητας του γλουταμινικού οξέος.^{cdxxxix} Η χορήγηση ειδικού αγωνιστή των $\alpha 7$ υποδοχέων προστατεύει τους επίμυες έναντι της απώλειας κυττάρων του νεοφλοιού ύστερα από

εκτομή εγκεφαλικών πυρήνων καθώς επίσης και από παλίνδρομη εκφύλιση διαφραγματικών νευρικών κυττάρων για τον ίδιο λόγο.^{cdxl}

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης (**muscarinic acetylcholine receptors-mAChRs**) διακρίνονται, ανάλογα με τη δομή τους και συγκεκριμένα την αλληλουχία των αμινοξέων στο μόριό τους, σε πέντε τύπους. Χαρακτηρίζονται ως M₁-M₅, με τους M₁, M₃ και M₅ να είναι προσυναπτικοί ενώ οι M₂ και M₄ μετασυναπτικοί. Μέσω διαφόρων περίπλοκων συστημάτων πρωτεϊνικών-αγγελιοφόρων μορίων, η ενεργοποίηση των υποδοχέων συνδέεται λειτουργικά με μια σειρά γνωσιακών πεδίων και λειτουργιών. Εντοπίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο, παίζοντας σημαντικό ρόλο κυρίως στη χωρική μάθηση και στη μνήμη.^{cdxli, cdxlii} Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση σκοπολαμίνης, ενός μη-ειδικού μουσκαρινικού ανταγωνιστή προκαλεί γνωσιακές διαταραχές σε πειραματόζωα αλλά και ανθρώπους.^{cdxliii, cdxliv} Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς M₁ είναι εκείνοι που απαντώνται σε μεγαλύτερο αριθμό στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο, σε σύγκριση προς τους άλλους τύπους.⁴⁴¹ Ο τύπος M₂ είναι ο δεύτερος σε συχνότητα στις προαναφερθείσες περιοχές του εγκεφάλου, συμμετέχοντας επίσης στις γνωσιακές λειτουργίες, κυρίως τη μνήμη και τη μάθηση.^{cdxlv} Ελάττωση του αριθμού των M₁ σε ποντίκια προκαλεί διαταραχή της λειτουργικής μνήμης καθώς και της σταθεροποίησης των μνημονικών πληροφοριών, όπως και η αντίστοιχη ελάττωση των M₂ υποδοχέων.^{cdxlvi} Οι M₃ στην περιοχή του φλοιού στο μετωπιαίο λοβό αφορούν κυρίως στη μακροπρόθεσμη μνήμη αν και ο αριθμός τους είναι σαφώς μικρότερος από τους M₁ και M₂, ενώ οι M₄ πιστεύεται ότι σχετίζονται επίσης με τη μνήμη και τη μάθηση.^{cdxlvii, cdxlviii} Πάντως μέχρι στιγμής ο ρόλος των M₄ και M₅ στο ΚΝΣ δεν είναι τελείως ξεκαθαρισμένος.^{cdxlix}

Οι mAChRs εμπλέκονται επιπλέον και στη ρύθμιση της σύνθεσης της πρωτεΐνης (ή πεπτιδίου) του β-αμυλοειδούς (**amyloid-β peptide-Aβ peptide**) καθώς και στη φωσφορυλίωση της τ (tau) πρωτεΐνης. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των M₁ υποδοχέων έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της σύνθεσης του β-αμυλοειδούς, αποδεικνύοντας ότι με τον τρόπο αυτό ενεργοποιείται μία χημική οδός η οποία έχει την ικανότητα να τροποποιεί και, τελικά, να ελαττώνει την παραγωγή του συγκεκριμένου πολυπεπτιδίου, ενώ με παρόμοιο τρόπο φαίνεται ότι περιορίζεται και ο βαθμός φωσφορυλίωσης της τ πρωτεΐνης.^{cdl}

1.7.4.2 Παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (**Alzheimer's disease-AD**) χαρακτηρίζεται κλινικά από χρόνια, προοδευτικά εξελισσόμενη έκπτωση της μνήμης και αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας. Προϊόντος του χρόνου συχνά παρουσιάζονται επιπτώσεις και σε άλλα γνωσιακά πεδία του εγκεφάλου όπως σύγχυση, διαταραχές του προσανατολισμού και της λογικής σκέψης, καθώς επίσης και συμπεριφορικές μεταβολές όπως διέγερση, ανησυχία, κατάθλιψη, εμφάνιση παραισθήσεων και αϋπνίας, επηρεάζοντας τη νόηση αλλά και την καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου.^{cdli} Σε μικροσκοπικό επίπεδο παρατηρούνται πρωτεϊνικές μεταβολές στον εγκεφαλικό ιστό, δυσλειτουργία των νευρικών συνάψεων και των μιτοχονδρίων και απόπτωση των νευρικών κυττάρων. Βασικό χαρακτηριστικό, η υπέρμετρη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς, ενός -κατά τα άλλα- φυσιολογικού μεταβολικού προϊόντος, λόγω μεταβολών στην έκφραση του πρόδρομου μορίου της (**AβPP**) και της γ-σεκρετάσης (**γ-secretase**), η οποία αποτελεί το κύριο παθολογικό κριτήριο για τη διάγνωση της νόσου.^{cdlii} Επιπλέον, η αφύσικη υπερφωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης, ενός διαλυτού μορίου το οποίο εμφανίζεται με τη μορφή υποδοχέων στα νευρικά κύτταρα και προάγει τη σύνδεση και τη σταθερότητα μεταξύ τους, παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην εκφύλιση των νευρώνων που χαρακτηρίζει την AD, μέσω του σχηματισμού ενδοκυττάρων

ζευγών ινιδίων, τα οποία διαπλεκόμενα μεταξύ τους σχηματίζουν νευροϊνιδιακά συμπλέγματα καταστροφικά για το κύτταρο.^{cdliii} Στον εγκέφαλο των ασθενών, η παρατηρούμενη εκσεσημασμένη ελάττωση του αριθμού των χολινεργικών υποδοχέων, ιδιαίτερα στην περιοχή του βασικού τμήματος του προσθίου εγκέφαλου, προκαλεί σημαντικές μεταβολές στις λειτουργίες του υποκάμπτου και του νεοφλοιού, οδηγώντας έτσι στην εκδήλωση των γνωσιακών ελλειμμάτων και των συμπεριφορικών διαταραχών. Η εκφύλιση των νευρικών κυττάρων των εγκεφαλικών πυρήνων διαταράσσει τη φλοιϊκή ενεργοποίηση επιδρώντας δυσμενώς στις λειτουργίες της προσοχής, της μάθησης και της μνήμης. Επιπρόσθετα, η προοδευτική μείωση του αριθμού των νευρώνων ελαττώνει παράλληλα και τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, γεγονός το οποίο σχετίζεται με τη βαρύτητα της γνωσιακής δυσλειτουργίας.^{cdliiv, cdliv} Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμη και μικρές αθροίσεις β-αμυλοειδούς είναι ικανές να διαταράζουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του κεντρικού χολινεργικού συστήματος, ανεξάρτητα από την νευροτοξικότητά του καθεαυτή.^{cdlvi} Η συγκέντρωση του β-αμυλοειδούς έχει σημαντική συσχέτιση με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και της μνήμης. Είναι ενδιαφέρον ότι οι προκαλούμενες γνωσιακές μεταβολές δεν οφείλονται μόνο στη διαταραχή της νευροδιαβιβαστικής δράσης της ακετυλοχολίνης, αλλά και σε άμεση επίδραση της ίδιας της πρωτεΐνης, μέσω του σχηματισμού πλακών στον εγκέφαλο.^{cdlvii} Ωστόσο, ο ρόλος του β-αμυλοειδούς στην παθο-γένεση της AD εκδηλώνεται και σε άλλα σημεία. Έτσι, η εναπόθεσή του στις νευρικές συνάψεις παρεμποδίζει τη φυσιολογική λειτουργία τους καθώς και την μακροπρόθεσμη ενεργοποίησή τους, επηρεάζοντας δυσμενώς διάφορα γνωσιακά πεδία του εγκέφαλου.⁴⁵² Παράλληλα, διευκολύνει την ενδοκυττάρωση και, κατεπέκταση ελάττωση, του αριθμού των NMDA-υποδοχέων (**N-methyl-D-aspartate-NMDA**) προάγοντας την νευροτοξικότητα και επιδρώντας ταυτόχρονα στη μνήμη.^{cdlviii} Επιπρόσθετα, το β-αμυλοειδές είναι δυνητικά τοξικό για τα μιτοχόνδρια στα οποία προκαλούνται δομικές και λειτουργικές μεταβολές οι οποίες οδηγούν σε εξοίδηση και καταστροφή νευρικών κυττάρων.^{cdlix}

1.7.4.3 Ο ρόλος των αναισθητικών-ομοιότητα του παθογενετικού μηχανισμού της AD και της ΜΓΔ

Πολλοί από τους συνηθέστερα χρησιμοποιούμενους αναισθητικούς παράγοντες επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ αντιδρούν και με το κεντρικό χολινεργικό σύστημα και τους υποδοχείς του επηρεάζοντας τη λειτουργία του. Οι σχετικές παρατηρήσεις εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά στην αιτιολογία και την παθογένεση της ΜΓΔ. Έτσι, η χρήση του ισοφλουρανίου σε κλινικές συγκεντρώσεις μπορεί να μεταβάλει την έκφραση του ΑβPP και να προκαλέσει αύξηση του β-αμυλοειδούς. Συγκεκριμένα, εφαρμογή ισοφλουρανίου σε συγκέντρωση 1,4% επί 2 ώρες αυξάνει τα επίπεδα του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ποντικών, ενώ παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε σε καλλιέργεια ανθρώπινων νευρογλοιακών κυττάρων σε συγκέντρωση 2% επί 6 ώρες, με παράλληλη αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης.^{cdlx, cdlxi} Είναι ενδιαφέρον ότι εκφράζεται άμεσα πλέον η άποψη ότι οι συγκεκριμένες διεργασίες πιθανόν να ευθύνονται για την εκδήλωση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων. Επίσης, χορήγηση ισοφλουρανίου σε συγκέντρωση 1,2-2,5% επί 6 ώρες αυξάνει την ποσότητα αλλά και την κυτταροτοξικότητα του β-αμυλοειδούς σε καλλιέργεια κυττάρων φαιοχρωμοκυττώματος.^{cdlxii} Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τόσο το ισοφλουράνιο, όσο και το αλοθάνιο κατά την προσθήκη τους σε καλλιέργειες νευρώνων προάγουν το σχηματισμό Αβ ολιγομερών, τα οποία είναι οι πρόδρομες μορφές που οδηγούν στο σχηματισμό και την άθροιση του β-αμυλοειδούς.^{cdlxiii} Η χορήγηση ισοφλουρανίου σε συγκέντρωση 0,7-1,5% επί 5 ώρες σε διασωληνωμένους νεογέννητους πιθήκους, αυξάνει κατά τρεις φορές

το ρυθμό απόπτωσης των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων σε όλη την έκταση του εγκεφάλου και του φλοιού.^{cdlxiv} Η συμμετοχή του ισοφλουρανίου στις παραπάνω διεργασίες είναι πολύ καλά μελετημένη και φαίνεται ότι ο πτητικός παράγοντας ενέχεται στην κινητοποίηση ενός φαύλου κύκλου κατά τον οποίο, ενεργοποιεί την κυτταρική απόπτωση και τον σχηματισμό Αβ ολιγομερών, διαδικασίες οι οποίες αλληλοενισχύονται, με τελικό αποτέλεσμα τον θάνατο των νευρικών κυττάρων.^{cdlxv} Παράλληλα, σχετικές παρατηρήσεις σε πειραματόζωα αφορούν και στο δεσφλουράνιο, το οποίο φαίνεται ότι επάγει την έκφραση του ΑβΡΡ, αυξάνει τη συγκέντρωση και άθροιση του β-αμυλοειδούς καθώς και την κυτταρική απόπτωση, ιδιαίτερα σε συνθήκες υποξίας και μάλιστα σε κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις.^{cdlxvi, cdlxvii} Όσον αφορά στο σεβοφλουράνιο, έχει καταγραφεί αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης και της σύνθεσης β-αμυλοειδούς *in vitro* σε καλλιέργειες Η4 ανθρώπινων πρόδρομων νευρικών κυττάρων σε συγκέντρωση 4,1% επί έξι ώρες, οι οποίες βέβαια δε χρησιμοποιούνται κλινικά, αλλά και *in vivo* σε επίμυες που εκτέθηκαν σε συγκέντρωση 2,5% επί δύο ώρες.^{cdlxviii} Πάντως υπάρχουν και αντίθετες αναφορές στις οποίες η χρήση παρόμοιων συγκεντρώσεων του συγκεκριμένου πτητικού αναισθητικού παράγοντα σε φλοιϊκά κύτταρα επίμυων, και μάλιστα επί σημαντικά μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος που φθάνει τις 24 ώρες, δεν οδήγησε σε τοξικότητα και θάνατό τους.^{cdlxix} Στις προηγούμενες διεργασίες δε φαίνεται να ενέχονται σε σημαντικό βαθμό οι ενδοφλέβιοι αναισθητικοί παράγοντες. Τουλάχιστον οι συνηθέστεροι, όπως η προποφόλη και η θειοπεντάλη φαίνεται ότι δεν τροποποιούν την έκφραση του ΑβΡΡ, ούτε προάγουν την άθροιση του β-αμυλοειδούς, σε πειραματικό τουλάχιστον επίπεδο.^{cdlxx} Μολαταύτα, η προποφόλη σε πολύ υψηλές, μη χρησιμοποιούμενες κλινικά, συγκεντρώσεις έχει παρατηρηθεί ότι ενισχύει τη σύνθεση Αβ ολιγομερών, όπως και σε κλινικές δόσεις όταν χορηγείται με αλοθάνιο, με την τελευταία παρατήρηση να αφορά επιπλέον τόσο στη θειοπεντάλη όσο και στη διαζεπάμη η οποία, ομοίως προς τους υπόλοιπους ενδοφλέβιους παράγοντες, δεν επάγει το σχηματισμό Αβ ολιγομερών όταν χορηγείται μόνη της σε κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις.^{cdlxxi, cdlxxii, cdlxxiii} Οι παρατηρήσεις που αφορούν στην κετα-μίνη προσδίδουν στο συγκεκριμένο φαρμακευτικό παράγοντα ιδιότητες που αφορούν στην παθολογία της AD και, συγκεκριμένα, στην αύξηση της υπερφωσφορυλιω-μένης τ-πρωτεΐνης στον εγκέφαλο επίμυων και πιθήκων ύστερα από παρατεταμένη χορήγηση επί 6 μήνες, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό.^{cdlxxiv}

Αξίζει να αναφερθεί ότι στις παραπάνω διεργασίες έχει αποδειχθεί ότι σημαντικό ρόλο παίζει τελικά το μέγεθος του μορίου κάθε αναισθητικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, τα πτητικά αναισθητικά, τα οποία έχουν μοριακό μέγεθος 90-140Å, μπορούν και εισέρχονται ευκολότερα στην Αβ άλυσσο προκαλώντας τον ολιγομερισμό της, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα μόρια των ενδοφλεβίων αναισθητικών, μεγέθους άνω των 190Å, τα οποία εισέρχονται στην πρωτεϊνική άλυσσο αρκετά δυσκολότερα.⁴⁶⁷

Σχετικά με τη δράση επί των χολινεργικών υποδοχέων, έχουν μελετηθεί οι πλέον συνθεϊς αναισθητικοί παράγοντες, με την έρευνα να έχει καταλήξει σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Τα πτητικά αναισθητικά, σε γενικές γραμμές, αναστέλλουν τη λειτουργία των mAChRs. Συγκεκριμένα, το ισοφλουράνιο φαίνεται ότι επιδρά ελάχιστα στους M₁ υποδοχείς, ακόμη και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, ωστόσο η αλληλεπίδρασή του με τους M₃ έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή των ώσεων από αυτούς.^{cdlxxv} Το αλοθάνιο και το ισοφλουράνιο εμφανίζουν παρόμοια δράση ως ανταγωνιστές τόσο των M₁ όσο και των M₃ υποδοχέων, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η δράση τους αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη.^{475, cdlxxvi} Η συμπεριφορά του δεσφλουρανίου είναι πιο περίπλοκη. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις δε φαίνεται να αναστέλλει τη λειτουργία των M υποδοχέων, παρέχει μάλιστα μια μικρή διευκόλυνση στη λειτουργία των M₁. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις, μιμείται τη δράση των υπόλοιπων πτητικών λειτουργώντας ως αποκλειστής των M₁ και M₃.⁴⁷⁶ Όσον αφορά στα ενδοφλέβια αναισθητικά, η προποφόλη φαίνεται ότι αλληλεπιδρά μόνο με τους M₁ υποδοχείς των οποίων τη λειτουργία

αναστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ξεκινώντας από χαμηλές δόσεις, με τη δράση της οστόσο να ενισχύεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις. Επίσης, σε αυτά τα υψηλά επίπεδα φαίνεται ότι δρα ως ανταγωνιστής και των nAChRs.^{cdlxxvii} Από τα οπιοειδή η μορφίνη σε κλινικές δόσεις λειτουργεί ανταγωνιστικά προς τους M₁, M₂ και M₃ υποδοχείς, ενώ η φεντανύλη παρουσιάζει δράση ισχυρού ανταγωνιστή προς τους M₃ μόνο, αφήνοντας ανεπηρέαστους τους υπόλοιπους υποδοχείς αυτής της κατηγορίας, ενώ παρεμποδίζουν και τη λειτουργία των nAChRs.^{cdlxxviii, cdlxxix} Η θειοπεντάλη φαίνεται ότι αναστέλλει τη λειτουργία των nAChRs, όπως αποδείχθηκε πειραματικά σε κύτταρα επίμυων, με τη δράση αυτή να εκδηλώνεται σε κλινικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις.^{cdlxxx} Τέλος, η κεταμίνη εκδηλώνει τη δράση της κυρίως στους nAChRs, δείχνοντας ιδιαίτερη ευαισθησία σε όσους περιέχουν τις υπομονάδες β₂ και β₄, σε αρκετές περιπτώσεις ακόμη και σε υποαναισθητικές δόσεις. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι το S(+) εναντιομερές είναι περίπου πέντε φορές ισχυρότερο από το R(+) και δύο φορές ισχυρότερο από το ρακεμικό μίγμα των δύο.^{cdlxxxi, cdlxxxii}

Διερευνώντας την πιθανή διασύνδεση των παθογενετικών μηχανισμών της ΜΓΔ και της AD θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η παρουσία του αλληλόμορφου e4 της απολιποπρωτεΐνης E (APOE), όπως προαναφέρθηκε, έχει καταγραφεί από αρκετούς ερευνητές ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΜΓΔ.^{267, 268, 269} Παράλληλα, η APOE4 επιδρά στη λειτουργία του ΑβΡΡ αυξάνοντας την παραγωγή και εναπόθεση της Αβ πρωτεΐνης (β-αμυλοειδούς), όπως και την τ φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, φαινόμενα τα οποία σχετίζονται με την εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων, δυσλειτουργιών της μνήμης, αλλά και με την παθογένεση της AD καθεαυτής.^{265, cdlxxxiii}

Σύμφωνα με όσα έχουν προαναφερθεί, φαίνεται ότι η ΜΓΔ και η AD μοιράζονται αρκετά στάδια του μηχανισμού με τον οποίο προκαλούνται οι γνωσιακές διαταραχές στον εγκέφαλο, όπως βέβαια εμφανίζουν ορισμένες ομοιότητες και στην κλινική συμπτωματολογία και σημειολογία με τις οποίες εκδηλώνονται. Ωστόσο, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Όλα τα παραπάνω αποτέλεσαν το κίνητρο για πολλούς ερευνητές ώστε να εγείρουν το ζήτημα περί κοινού παθογενετικού μηχανισμού της AD και της ΜΓΔ, αλλά και της πιθανής συσχέτισής τους.⁴⁷⁰ Πρόσφατες, εκτεταμένες μελέτες προσεγγίζουν το θέμα ικανοποιητικά, αναλύοντας το παραπάνω ερώτημα. Έτσι, οι Xie και συν., αφού ασχολούνται διεξοδικά με την παθογένεση της AD και τον ρόλο των αναισθητικών παραγόντων, καταλήγουν στη διαπίστωση ότι περιεγχειρητικές καταστάσεις όπως η υποξία, σε συνδυασμό με τα φάρμακα της αναισθησίας συμβάλλουν, σε πολλές περιπτώσεις, στην εκδήλωση της AD ενώ είναι πιθανό να προκληθεί ΜΓΔ μέσω των μηχανισμών πυροδότησης της AD.^{cdlxxxiv} Οι Fodale και συν. εξετάζοντας το ίδιο θέμα παρέχουν μεγαλύτερη υποστήριξη στον κοινό παθογενετικό μηχανισμό ανάμεσα στην ΜΓΔ και την AD. Ο σχηματισμός του β-πεπτιδίου, παρών και στις δύο περιπτώσεις, η επίδρασή του στις γνωσιακές λειτουργίες και η ενίσχυση της σύνθεσής του από αναισθητικούς παράγοντες δημιουργεί μια διαπλεκόμενη σχέση μεταξύ αυτών, της AD και της ΜΓΔ.^{cdlxxxv} Στην έρευνα των Bilotta και συν. επιβεβαιώνονται οι προηγούμενες θεωρίες, ενώ καταγράφεται, επιπλέον, με ενδιαφέρον η άποψη ότι η ΜΓΔ μπορεί ενδεχομένως να θεωρηθεί κλινική υποκατηγορία της AD. Ωστό-σο, απαιτείται εκτενέστερη μελέτη για να θεμελιωθεί τέτοια σχέση.^{cdlxxxvi} Επίσης, έχει παρα-τηρηθεί ότι τα επίπεδα των Αβ₄₀ και Αβ₄₂ κλασμάτων του αμυλοειδούς σε ασθενείς που παρουσιάζουν ΜΓΔ, είναι χαμηλότερα προεγχειρητικά απ'ότι μετεγχειρητικά, ύστερα από τη χρήση πτητικού αναισθητικού γεγονός που, συνδυαζόμενο με την εμπλοκή του αμυλο-ειδούς στην πρόκληση AD, συνηγορεί υπέρ του κοινού παθογενετικού μηχανισμού των δύο καταστάσεων.^{cdlxxxvii} Σε κάθε περίπτωση, οι απαντήσεις στα παραπάνω ζητήματα δεν είναι εύκολες, αλλά απαιτούν μεγαλύτερη και περισσότερο εξειδικευμένη έρευνα. Δεν πρέπει να λησμονείται το γεγονός ότι οι παρατηρήσεις περί των διαφόρων δράσεων των αναισθητικών παραγόντων επί μιας

σειράς διαφορετικών υποδοχέων του χολινεργικού συστήματος βασίστηκαν σε δεδομένα προερχόμενα, στη συντριπτική πλειοψηφία τους, από μοντέλα πειραματοζώων και όχι από ανθρώπινους ιστούς. Φυσικά, η επιλογή έχει γίνει με τρόπο ώστε να προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό τη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού, ωστόσο με κανένα τρόπο δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί η τροποποίηση ή και η μεταβολή των αποτελεσμάτων σε αντίστοιχες παρατηρήσεις επί ανθρώπινων κυττά-ρων. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν εφαρμοστεί συνθήκες όπως η χρήση ακραία υψηλών συγκεντρώσεων αναισθητικών ή εξαιρετικά παρατεταμένη χορήγησή τους, οι οποίες σπάνια συναντώνται κατά τη χορήγηση αναισθησίας στην καθημερινή πρακτική στον άνθρωπο. Παράλληλα, αντιμετωπίζεται η αναισθησία ως γεγονός απομο-νωμένο από τη χειρουργικό ερέθισμα καθ'αυτό, καθώς και από τις άλλες παραμέτρους που συνθέτουν μία χειρουργική επέμβαση στο σύνολό της, όπως οι μεταβολές της θερμο-κρασίας ή οι μετακινήσεις υγρών, οι οποίες πιθανώς να συμβάλλουν σε μια διαφορο-ποιημένη απάντηση των υποδοχέων στη δράση των φαρμάκων. Εκτός αυτών πάντως, η αποδοχή του παθογενετικού μηχανισμού της AD ως υπεύθυνου για την πρόκληση της ΜΓΔ επιχειρεί να αφενός απαντήσει ικανοποιητικά σε ένα ζήτημα που απασχολεί πολ-λούς ερευνητές επί μακρόν, αφετέρου όμως ενδεχομένως να προσθέτει επιπλέον ερω-τήματα, όπως περί της αλληλεπίδρασης των δύο μηχανισμών, αλλά και το αν η μία κατά-σταση προέρχεται από την άλλη. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι προϋπάρχουσες γνωσιακές διαταραχές αποτελούν προγνωστικό παράγοντα πρόκλησης ΜΓΔ και ότι οι μετεγχειρητικές γνωσιακές διαταραχές αποτελούν, για πολλούς ερευνητές, ουσιαστικά μετεξέλιξη της προεγχειρητικής άνοιας, η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ίσως να αποτελεί μορφή εκδήλωσης της AD.^{21, 68} Μολαταύτα, οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις προσφέρουν το κίνητρο και, ίσως, προσδίδουν κατεύθυνση στην περαιτέρω διερεύνηση του πεδίου της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας και της παθογένεσής της.

1.7.5 Ο ρόλος της φλεγμονώδους αντίδρασης

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί γεγονός που τείνει να διαταράξει, για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και βαρύτητα, τη φυσιολογική λειτουργία και τους ρυθμούς του οργανισμού. Ως αποτέλεσμα αυτού, μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση συγκεκριμένων αντιδράσεων των διαφόρων συστημάτων, προς διατήρηση της ομοιοστασίας του, μέρος του οποίου αποτελεί ο ανοσολογικός καταρράκτης μέσω της απελευθέρωσης διαφόρων μεσολαβητών που οδηγεί στην εκδήλωση φλεγμονής. Οι διαδικασίες αυτές, οι οποίες αφορούν στο σύνολο σχεδόν των συστημάτων, είναι ενδεχόμενο να συνδέονται με επιδρά-σεις στη γνωσιακή λειτουργία του εγκεφάλου. Το συμπέρασμα αυτό και οι σχετικές παρα-τηρήσεις συνιστούν μία επιπλέον, αρκετά ενδιαφέρονσα προσέγγιση σχετικά με τη παθοφυσιολογία της ΜΓΔ.

Η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού μπορεί να προκληθεί μετά από ενεργοποί-ηση των υπεύθυνων κυττάρων από τους κατεστραμμένους ιστούς, αλλά και από υλικά και εξοπλισμό που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων. Συγκεκριμένα, σε ανοσολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι από τους κατεστραμμένους ιστούς ενεργοποιούνται τα μακροφάγα των ιστών, μονοκύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η διαδικασία αυτή, η οποία αποτελεί μία από τις πλέον πρώιμες κυτταρικές απα-ντήσεις στην ιστική βλάβη που προκαλείται κατά τη χειρουργική επέμβαση, συνδέεται με την απελευθέρωση διαφόρων προφλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων αποδόμησης του συμπληρώματος, κυτοκινών όπως οι ιντερλευκίνες 1 και 6 (**IL-1**, **IL-6**), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (**TNF**), ιντερφερόνες, αλλά και το νιτρικό οξείδιο (**NO**), αραχιδονικό οξύ, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και ενδοθηλίνες.
cdlxxxviii, cdlxxxix Φαίνεται, επιπλέον, ότι η βαρύτητα του χειρουργικού τραύματος σχετίζεται

με την ένταση της ανοσολογικής απάντησης, με τις λιγότερο επεμβατικές πράξεις να εμφανίζουν περισσότερο περιορισμένη αντίδραση.^{cdxc} Στις επεμβάσεις καρδιοχειρουργικής υπάρχουν επι-πλέον αίτια υπεύθυνα για την ενεργοποίηση της αντίδρασης αυτής. Έτσι, η άμεση επαφή του αίματος του ασθενή με το κύκλωμα της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας, η βλάβη του τύπου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης που προκαλείται λόγω του αποκλεισμού της αορτής και της ακόλουθης άρσης του, αλλά και καταστάσεις όπως η υποθερμία, οι απώ-λειες αίματος και οι μεταγγίσεις κινητοποιούν τον ανοσολογικό καταρράκτη σύμφωνα με τον παραπάνω μηχανισμό.^{cdxc} Στα αίτια αξίζει να αναφερθεί και η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων ενδοτοξινών που προέρχονται από την κυτταρική μεμβράνη Gram-αρνητικών βακτηριδίων, οφειλόμενης σε εντερική ισχαιμία και κατάργηση του κυτταρικού φραγμού του εντερικού τοιχώματος.^{283, cdxcii} Όλη η περιφερική ανοσολογική αντίδραση μεταδίδεται στον εγκέφαλο μέσω διαφόρων χυμικών και νευρικών οδών. Έτσι, οι παραγόμενες κυτο-κίνες, οι οποίες σε φυσιολογικές καταστάσεις ανιχνεύονται ελάχιστα έως και καθόλου στον εγκέφαλο, έχουν την ικανότητα να εισέρχονται στον εγκεφαλικό ιστό διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είτε άμεσα, με συστήματα ενεργητικής μεταφοράς, είτε έμμεσα μέσω της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου.⁴⁸⁸ Οι μητρικές μεταλλο-πρωτεϊνάσες (**matrix metalloproteinases, MMPs**), οι οποίες αποτελούν ομάδα πρωτεο-λυτικών ενζύμων, εμπλέκονται στις παραπάνω διεργασίες μέσω της αποδόμησης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ωστόσο δρουν σε κάποιο βαθμό και ως μεσολαβητές στην προκαλούμενη εγκεφαλική φλεγμονή.^{cdxciii, cdxciv} Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην επακό-λουθη εγκεφαλική φλεγμονή που είναι κυρίως δομικά εγκεφαλικά, κυρίως τα μικρο-γλοιακά και τα αστροκύτταρα, αλλά και κύτταρα άμεσα σχετιζόμενα με φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως τα λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα αλλά και ενδο-θηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Η ενεργοποίηση των παραπάνω από τους περιφερικούς προμεσολαβητές της φλεγμονής οδηγεί στην παραγωγή μεσολαβητών, όπως η ιντερ-λευκίνη 8 (IL-8), ο TNF-α, η κυκλοξυγενάση-2 (**cyclooxygenase, COX-2**), το NO, διάφορες πρωτεάσες, καθώς και ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής (**transforming growth factor, TGF-β**).^{cdxcv, cdxcvi, cdxcvii} Οι διεργασίες αυτές οδηγούν σε μεταβολή της λει-τουργικής κατάστασης του εγκεφάλου, μέσω της προκαλούμενης φλεγμονής, ενισχύοντας την εγκεφαλική βλάβη που ενδεχομένως έχει προκληθεί από περιεγχειρητικές καταστά-σεις και γεγονότα.^{cdxcviii} Στην περίπτωση αυτή ευθύνεται η δράση των παραγόμενων μεσο-λαβητών, κυρίως δε των κυτοκινών, στις οποίες και αποδίδεται η καταστροφή των κυτ-τάρων αλλά και η αναστολή της αποκατάστασης των βλαβών στα νευρικά κύτταρα. Ιδιαί-τερα καταγράφεται η δράση της IL-1 ως υπεύθυνης για την πρόκληση τοξικών και ισχαι-μικών βλαβών, μέσω της δράσης της στα μικρογλοιακά κύτταρα, ενώ ο TGF-β και ο TNF-α δείχνουν αφενός να ενισχύουν την νευρολογική βλάβη, αν και σε μικρό ποσοστό εμφανίζουν και νευροπροστατευτικές ιδιότητες.⁴⁹⁸ Η πειραματική έγχυση IL-6, ώστε να προσομοιωθεί η οξεία φάση της φλεγμονής, σε υγιείς άρρενες προκάλεσε σημαντική ελάττωση της ικανότητας προς συγκέντρωση καθώς και διαταραχές του ύπνου.^{cdxcix} Επίσης, σε έρευνα των Ramlawi και συν. αναφέρονται αυξημένα επίπεδα κυτοκινών, μετά από χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, τα οποία συνδέονται με την εκδήλωση νευρο-γνωσιακών διαταραχών στους ασθενείς.^d Επιπρόσθετα, σε αυτή την έρευνα αναφέρεται ότι η εκδήλωση ΜΓΔ δεν επηρεάζεται μόνο από τα επίπεδα των παραγόντων της φλεγμο-νής, αλλά και από τη χρονική διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης. Φαίνεται ότι η ηλικία και η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης είναι οι δύο παράμετροι που επηρε-άζουν την ένταση της ανοσολογικής απάντησης, ενδεχομένως βέβαια και της προκαλού-μενης γνωσιακής διαταραχής. Από μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύεται ότι στο γηρα-σμένο εγκέφαλο η φλεγμονώδης αντίδραση στα περιφερικά ερεθίσματα εκδηλώνεται σε υπερβολικό βαθμό σε σύγκριση προς τον περισσότερο νεαρό εγκέφαλο.^{di} Το γεγονός αυτό οφείλεται στην, κατά κάποιο

τρόπο, προδιέγερση των κυτοκινών, οι οποίες διεγείρο-νται στη συνέχεια τα μικρογλοιακά κύτταρα θέτουν τον εγκέφαλο σε κατάσταση χρόνιας φλεγμονής. Έτσι, περιφερικά ερεθίσματα όπως η χειρουργική τομή ενεργοποιούν έναν κύκλο ενισχυμένης φλεγμονώδους αντίδρασης συγκρινόμενης με το φυσιολογικό.^{498, dii} Στην έρευνα των Buchanan και συν. διαπιστώθηκε ότι το χειρουργικό στρες προκαλεί εντονότερη φλεγμονή στον εγκέφαλο ηλικιωμένων ποντικών, σε σύγκριση με νεαρό-τερους, καθώς επίσης και αντίστοιχα σοβαρότερη διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας.^{diii} Επίσης, οι Roszyk και συν. διαπίστωσαν ελάχιστες μεταβολές της γνωσιακής λειτουργίας μετά από μικρές παρεμβάσεις σε πειραματόζωα, αντίθετα προς τους Wan και συν. οι οποίοι παρατήρησαν ότι μεγαλύτερης έκτασης επέμβαση, όπως η σπληνεκτομή, συνοδεύ-τηκε από την εμφάνιση σημαντικών γνωσιακών ελλειμμάτων, γεγονός που έχει διαπιστωθεί και στον άνθρωπο.^{121, div, dv} Φαίνεται επίσης, ότι η περιοχή του εγκεφάλου που ενέχεται περισσότερο στις παραπάνω διεργασίες, είναι ο ιππόκαμπος. Έτσι, αποδεικνύεται ότι αυξημένα επίπεδα της IL-1β στον ιππόκαμπο παρεμποδίζουν την πλαστικότητα των νευρικών του συνάψεων επηρεάζοντας δυσμενώς λειτουργίες όπως η μνήμη και η μάθηση.^{504, dvi, dvii} Δε θα πρέπει άλλωστε να λησμονείται η συμμετοχή, σε σημαντικό βαθμό, της συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου στη λειτουργία της μνήμης, καθώς και η παρουσία εκεί μεγάλου αριθμού και διαφόρων μορφών των νικοτινικών υποδοχέων.^{435, 436, 438} Ιδιαίτερα ενδιαφέρονσα παρατήρηση αφορά στη συσχέτιση της φλεγμονής με την εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι η διέγερση των μικρογλοιακών κυττάρων, η παραγωγή κυτοκινών και η προκαλούμενη φλεγμονή του εγκεφαλικού παρεγχύματος, είναι μηχανισμοί που ενέχονται στην εμφάνιση της AD, ενώ ιδιαίτερα για την IL-1β επισημαίνεται η συμμετοχή της στη διαδικασία παραγωγής αμυλοειδούς.^{dviii, dix, dx} Επομένως, είναι ενδεχόμενο ΜΓΔ και AD να μοιράζονται σε κάποιο βαθμό κοινό μηχανισμό παθογένεσης όσον αφορά στην πρόκληση φλεγμονής, υπόθεση που άλλωστε έχει τεθεί και στην έρευνα περί της παθογένεσης της ΜΓΔ στη βάση των υποδοχέων του ΚΝΣ.^{dxii}

Η άποψη ότι το αίτιο πρόκλησης της ΜΓΔ είναι η πυροδοτούμενη, από τη χειρουργική επέμβαση, φλεγμονή ενισχύεται και από μια σειρά παρατηρήσεων, όπου οι μετρήσεις των επιπέδων των διαφόρων παραγόντων της φλεγμονής, οι οποίοι αποτελούν τους λεγόμενους βιοδείκτες, επιχειρείται να συσχετιστούν με την εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά. Οι Kalman και συν. αξιολόγησαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τα οποία βρέθηκαν αξιοσημείωτα αυξημένα μία εβδομάδα μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και άμεσα σχετιζόμενα με γνωσιακά ελλείμματα που παρουσίασαν οι ασθενείς. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επαναφορά της IL-6 στα φυσιολογικά επίπεδα παρατηρήθηκε έξι μήνες μετά την επέμβαση, με το συγκεκριμένο βιοδείκτη να θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για την εκδήλωση ΜΓΔ, παρατηρήσεις οι οποίες επιβεβαιώθηκαν και από άλλους επιστήμονες.^{dxiii} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μελέτη όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 18, επίσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπου η συγκεκριμένη κυτοκίνη ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΜΓΔ συγκριτικά προς τους υπόλοιπους. Αντί-θετα, στην ίδια έρευνα, η αξιολόγηση ενός κλάσματος του συμπληρώματος, του SC5b-9 απέτυχε να το συνδέσει με την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών.^{dxiv} Η μελέτη των Iohom και συν. παρουσιάζει ενδιαφέρον γιατί αφορά σε επεμβάσεις λαπαροσκοπικής χολοκυστε-κτομής, ξεφεύγοντας από τον κανόνα που αφορά μελέτες επί καρδιοχειρουργικών περι-στατικών. Σε αυτή, τεκμηριώνεται η θέση των σταθερών παραγόντων του νιτρικού οξειδίου ως βιοδεικτών για την πρόγνωση της ΜΓΔ κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.^{dxv} Πάντως, σε άλλη έρευνα η προγνωστική αξία του νιτρικού οξειδίου αμφισβητείται, αν και παρατηρούνται μεθοδολογικά ζητήματα, κυρίως σε ότι αφορά στην ομοιογένεια του δείγματος που μελετήθηκε.^{dxvi} Η πρωτεΐνη S100β, η οποία εντοπίζεται στα νευρογλοιακά κύτταρα και αυξημένα επίπεδά της έχουν

παρατηρηθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει επίσης διερευνηθεί σχετικά με την προγνωστική της αξία.^{dxvii} Ωστόσο, παρά την αύξησή της κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο επί καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, οι μεταβολές της δε θεωρήθηκαν παθογνωμονικές όσον αφορά τη ΜΓΔ.^{dxviii} Είναι γεγονός πάντως, ότι αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία της S100β ως προγνωστικού δείκτη νευρολογικής βλάβης έχει διατυπωθεί από διάφορους ερευνητές, οι οποίοι επιπλέον υπογραμμίζουν και τις πιθανές αιτίες για το πρόβλημα αυτό. Έτσι, η παρουσία της και σε άλλους ιστούς εκτός του εγκεφάλου, όπως στα λιπώδη κύτ-ταρα του μεσοθωρακίου, τα δύο πρότυπα που ακολουθεί η έκλυσή της, αυξημένη τις πρώ-τες 24 ώρες μετά τη βλάβη και επιβραδυνόμενη στη συνέχεια, αλλά και η μειωμένη, σε ορισμένες περιπτώσεις, ευαισθησία και ειδικότητα των μεθόδων ανίχνευσής της συνι-στούν ένα σύμπλεγμα παραγόντων που, προς το παρόν, καθιστούν αμφιλεγόμενη την προ-γνωστική της αξία.^{dxix, dxx} Δεν ισχύει το ίδιο με την ειδική ενολάση των νευρώνων (NSE), τα αυξημένα επίπεδα της οποίας θεωρούνται αξιόπιστος δείκτης πρόκλησης ΜΓΔ.⁵¹⁸

Παρεμβάσεις οι οποίες περιορίζουν ή και αποτρέπουν την πυροδότηση της φλεγμονώδους αντίδρασης έχουν την δυνατότητα να ελαττώσουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ΜΓΔ. Έτσι η χρήση κυκλωμάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας με επένδυση ηπαρίνης, όχι μόνο ελαττώνει τα επίπεδα των IL-6 και TNF αλλά βελτίωσε και τη γνωσιακή λειτουργία μετεγχειρητικά.³⁸⁶ Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και μετά από τη χρήση λιδοκαΐνης σε πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα.^{dxxi}

Παρά την ασάφεια σχετικά με τον παθογενετικό μηχανισμό της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, αδιαμφισβήτητος είναι ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας του, στον οποίο σημαντική θέση κατέχει η θεωρία περί της διεγχειρητικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Υποστηρίζεται ισχυρά από πολλούς συγγραφείς, παρουσιάζει ισχυρό βαθμό τεκμηρίωσης, ωστόσο φαίνεται ότι απαιτείται επιπλέον έρευνα η οποία και βρίσκεται σε εξέλιξη.^{491, dxxii, dxxiii}

1.7.6 Αναισθητικοί παράγοντες και ΜΓΔ

Παρά την επιστημονική πρόοδο που έχει συντελεστεί στο πεδίο των φαρμακευτικών παραγόντων και των αναισθησιολογικών μεθόδων, η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία αποτελεί ένα υπαρκτό πρόβλημα που συναντάται σε σημαντικά ποσοστά. Τα αναισθητικά φάρμακα, ως σημαντικοί παράγοντες στη διαδικασία χορήγησης αναισθησίας, θεωρείται ότι παίζουν εξέχοντα ρόλο στην εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά και για το λόγο αυτό έχουν τύχει διερεύνησης.

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά χρησιμοποιούνται καθημερινά σε μεγάλη έκταση είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Τα συνηθέστερα στη χρήση είναι τα πτητικά αναισθητικά (κυρίως ισοφλουράνιο, δεσφλουράνιο και σεβοφλουράνιο) καθώς και το υποξείδιο του αζώτου. Το ισοφλουράνιο παραμένει σε ευρεία κλινική χρήση παρά την ανακάλυψη νεοτέρων παραγόντων. Σε παλιότερες έρευνες φαίνεται ότι ο συγκεκριμένος παράγοντας ενοχοποιείται για την πρόκληση γνωσιακών δυσλειτουργιών και μάλιστα μειονεκτεί συγκριτικά προς το δεσφλουράνιο σε ότι αφορά στην αποκατάσταση της γνωσιακής κατάστασης των ασθενών.^{dxxiv} Επιπλέον, παρόμοιες παρατηρήσεις συνοδεύουν το ισοφλουράνιο και ως προς το σεβοφλουράνιο, όπου φαίνεται ότι η ανάκτηση των γνωσιακών και ψυχοκινητικών λειτουργιών είναι βραδύτερη με το πρώτο.^{dxxv} Σε πειραματόζωα, παρατηρήθηκε διαταραχή στη χωρική μνήμη ύστερα από αναισθησία με ισοφλουράνιο, η οποία μάλιστα επιμένει έως και δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση.^{dxxvi} Ωστόσο, σε πιο πρόσφατες έρευνες τα προηγούμενα συμπεράσματα δείχνουν μάλλον να αναθεωρούνται. Έτσι, στη μελέτη των Kanbak και συν. παρατηρείται ότι το ισοφλουράνιο συνδέεται με βελτιωμένη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία σε σύγκριση με το

σεβοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο ύστερα από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ σε άλλη έρευνα, ισοφλουράνιο και σεβοφλουράνιο οδήγησαν σε παρόμοια γνωσιακή κατάσταση σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από επείγουσες επεμβάσεις μικρής διάρκειας.^{dxxxvii, dxxxviii} Τα παραπάνω επιχειρήθηκε να τεκμηριωθούν πειραματικά με την έρευνα των Rammes και συν. όπου διαπιστώθηκε ότι το ισοφλουράνιο, επιδρώντας στους NMDA υποδοχείς στην περιοχή του ιπποκάμπου σε επίμυες, οδηγεί σε βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας.^{dxxxix} Το σεβοφλουράνιο αποτελεί σήμερα τον παράγοντα εκλογής στην αναισθησία, ωστόσο η επίπτωσή του στη γνωσιακή λειτουργία δεν είναι τελείως ξεκάθαρη. Έτσι, ενώ σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΜΓΔ και του πτητικού παράγοντα, σε άλλη περίπτωση διαπιστώθηκε ότι επιδρά με δυσμενέστερο τρόπο στη γνωσιακή κατάσταση συγκριτικά προς το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο.^{527, dxxx} Σε παχύσαρκους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κρανιοτομία έχει προκαλέσει γνωσιακά ελλείμματα μεγαλύτερης διάρκειας και βραδύτερης αποκατάστασης σε σχέση με το δεσφλουράνιο.^{dxxxxi} Έχει καταγραφεί η παρατήρηση ωστόσο ότι η αποκατάσταση των γνωσιακών διαταραχών κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο σε παχύσαρκους και μη ασθενείς ήταν παρόμοια μετά από χορήγηση σεβοφλουρανίου και δεσφλουρανίου, παρά την πολύ ταχύτερη ανάνηψη που προσφέρει το δεύτερο.^{dxxxii, dxxxiii} Φαίνεται πάντως ότι υπερτερεί γενικά σε σχέση με το ισοφλουράνιο όσον αφορά στην ταχύτητα αποκατάστασης των γνωσιακών ελλειμμάτων, χωρίς να λείπουν και οι εξαιρέσεις στις παρατηρήσεις αυτές.^{527, dxxxiv, dxxxv} Σε μελέτη επί πειραματοζώων υπάρχει ισχυρή απόδειξη για την επίδραση του σεβοφλουρανίου στην άμεση αλλά και την αποτρεπτική μνήμη (**aversive memory**), τόσο στις κλινικά χρησιμοποιούμενες δόσεις, όσο και σε αρκετά μικρότερες, της τάξης των 0,1-0,2 MAC (**minimum alveolar concentration-MAC, ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση**).^{dxxxvi, dxxxvii} Όσον αφορά στο δεσφλουράνιο, ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητας αίματος/αερίου προσφέρει το πλεονέκτημα της ταχύτατης ανάνηψης από την αναισθησία, ωστόσο τα πλεονεκτήματά του, στο πεδίο των γνωσιακών λειτουργιών, φαίνεται ότι περιορίζονται εκεί, αφού τουλάχιστον σε ότι αφορά στη σύγκρισή του με το σεβοφλουράνιο έχουν παρόμοια επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία και ανάλογη αποκατάσταση, χωρίς να λησμονείται και η δυσμενέστερη δράση του σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο.^{527, 532, 533} Σε πρόσφατη έρευνα, το δεσφλουράνιο ενοχοποιείται για την πρόκληση γνωσιακών ελλειμμάτων σε ποσοστά παρόμοια με εκείνα του σεβοφλουρανίου, αλλά υπάρχει η γενική εντύπωση καλύτερης έκβασης από το δεσφλουράνιο, χωρίς όμως αυτό να αποδεικνύεται.^{dxxxviii}

Όπως και με τα εισπνεόμενα αισθητικά, οι ενδοφλέβιοι αναισθητικοί και αναλγητικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί συγκρινόμενοι μεταξύ τους ως προς την πρόκληση ΜΓΔ, όπως επίσης και με τους πτητικούς, επιτρέποντας την εξαγωγή συμπερασμάτων από ένα σημαντικό αριθμό διαφορετικών συνδυασμών τους. Τα οπιοειδή έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν νευρολογικές διαταραχές σε πειραματόζωα, αλλά και απόπτωση ανθρώπινων εγκεφαλικών κυττάρων -in vitro- σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με τις κλινικά χρησιμοποιούμενες.^{dxxxix} Ωστόσο, φαίνεται ότι η χρήση υψηλών συγκεντρώσεων φαιντανύλης, περίπου 50 µg/kg, σε καρδιοχειρουργικά περιστασιακά δε συνδέεται με την πρόκληση ΜΓΔ σε μεγάλη συχνότητα και σε μακροπρόθεσμη βάση, αντίθετα με τη χρήση χαμηλών συγκεντρώσεων, της τάξεως των 10 µg/kg, οι οποίες δείχνουν να αυξάνουν το ποσοστό των γνωσιακών δυσλειτουργιών μία εβδομάδα μετά την επέμβαση.^{dli} Πιθανώς η καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης στο στρες που προκαλείται από την επέμβαση να εξηγεί την παραπάνω παρατήρηση, χωρίς πάντως να υπάρχει βιβλιογραφική τεκμηρίωση της ερμηνείας αυτής, αλλά μόνο εικασίες. Η προποφόλη φαίνεται να μην επηρεάζει ιδιαίτερα τις γνωσιακές λειτουργίες, ιδιαίτερα κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο που αφορά και στην πλειοψηφία των μελετών, λειτουργώντας νευροπροστατευτικά.^{dli} Ο συνδυασμός της με τη ρεμφεντανίλη επιτρέπει τη γρηγορότερη ανάκτηση της γνωσιακής λειτουργίας άμεσα μετεγχειρητικά σε σύγκριση με το σεβοφλουράνιο και το δεσφλου-

ράνιο σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής.^{dxlii} Υπάρχουν πάντως και διαφορετικές παρατηρήσεις από τις οποίες δεν προκύπτει ιδιαίτερο όφελος από τη χρήση προποφόλης, αφού τα ποσοστά ΜΓΔ είναι παρόμοια συγκρινόμενα με εκείνα του σεβοφλουρανίου, ενώ το ίδιο αφορά και στη σύγκρισή της με το αέριο ξένο.^{dxliii, dxliv} Μάλιστα σε μελέτη επί καρδιο-χειρουργικών περιστατικών, τα επίπεδα της πρωτεΐνης S100β ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς όπου χρησιμοποιήθηκε προποφόλη σε σχέση με εκείνους όπου χρησιμοποιήθηκε ισοφλουράνιο, χωρίς ωστόσο τα ποσοστά ΜΓΔ να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.^{dxlv} Σχετικά με τις βενζοδιαζεπίνες έχει βρεθεί συσχέτισή τους με ελάτ-τωση της ταχύτητας αντίδρασης σε ερεθίσματα, σε νεαρά άτομα όταν η εκτίμηση πραγματοποιείται μία ώρα μετά τη χορήγηση, ενώ αντίστοιχες εκτιμήσεις της γνωσιακής λειτουργίας σε μεταγενέστερο χρόνο δε δείχνουν τόσο ξεκάθαρη σχέση.^{dxlvi, dxlvii} Σε μελέτη επί ηλικιωμένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση καταρράκτη, διαπιστώθηκε ότι οι διαταραχές της μνήμης που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας συνδέθηκαν με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών.^{dxlviii} Αντίθετα, σε περιπτώσεις επεμβάσεων κοιλίας, βρέθηκε ότι τα παρατηρούμενα περιστατικά ΜΓΔ δεν μπορούσαν να αποδοθούν στα ανιχνευόμενα επίπεδα των βενζοδιαζεπινών στο αίμα.^{dxlix} Η κεταμίνη, χρησιμοποιούμενη κυρίως ως αναλγητικός παράγοντας πλέον, δε δείχνει να συμμετέχει στην πρόκληση γνωσιακών ελλειμμάτων, αντίθετα φαίνεται ότι διαθέτει νευροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω της συμπαθητικομιμητικής της δράσης, καθώς και της ελάττωσης της κυτταρικής απόπτωσης στο φλοιό.^{dl, dlii} Στην έρευνα των Arrowsmith και συν. η χορήγηση κεταμίνης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς συνοδεύτηκε από χαμηλότερα ποσοστά ΜΓΔ σε σχέση με τους υπόλοιπους, ενώ σε τρία από τα νευρογνωσιακά τεστ σημειώθηκαν καλύτερες επιδόσεις μετεγχειρητικά.^{dliii} Σε άλλη έρευνα πάντως, η συγχορήγηση κεταμίνης με προποφόλη δεν περιόρισε την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων, χωρίς πάντως και να την προκαλέσει, αδυναμία η οποία αποδίδεται στις αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της προποφόλης.^{dliiii}

1.7.7 Περιοχική αναισθησία και ΜΓΔ

Η εμφάνιση της μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και καρδιοχειρουργικής με τη χρήση γενικής αναισθησίας και δεδομένης της άμεσης επίδρασής της στον εγκέφαλο, είναι πολύ ελκυστική η πεποίθηση ότι η χρήση περιοχικής αναισθησίας πιθανώς να περιορίζει ή και να εξαλείφει την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά. Σημαντικός αριθμός ερευνών έχει ασχοληθεί με το θέμα αυτό καταλήγοντας σε πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα.

Σε μία από τις πρώτες έρευνες επί του θέματος, η σύγκριση ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου με γενική ή με επισκληριδίο αναισθησία, δεν έδειξε διαφορά στα ποσοστά ΜΓΔ τόσο κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, όσο και έξι μήνες μετά.¹¹⁸ Οι Rasmussen και συν. από την ομάδα της ISPOCD σε ένα εκτεταμένο δείγμα 438 ηλικιωμένων ασθενών, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα της ΜΓΔ τρεις μήνες μετά την επέμβαση ήταν παρόμοια μετά από γενική είτε περιοχική αναισθησία, ωστόσο κατά την άμεσα μετεγχειρητική περίοδο τα ποσοστά ήταν μικρότερα στα περιστατικά της περιοχικής.^{dliiv} Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ήταν και η μελέτη των Papaioannou και συν. οι οποίοι διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών μετά από γενική αναισθησία σε σύγκριση με την περιοχική κατά τις τρεις πρώτες μέρες μετεγχειρητικά.^{dliiv} Σε μια σειρά από έρευνες όπου έγινε σύγκριση των δύο τεχνικών, σε ποικιλία περιστατικών, έως και τρεις εβδομάδες μετεγχειρητικά, έχει παρατηρηθεί ότι τόσο η γενική όσο και η περιοχική αναισθησία σχετίζονται με παρόμοια ποσοστά ΜΓΔ, χωρίς να υπάρχει υπεροχή της μίας μεθόδου.

δου έναντι της άλλης.^{16, 18, dlvi} Αλλά και σε έρευνες με περισσότερο μακροπρόθεσμη εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας, έως και έξι μήνες μετεγχειρητικά, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Σε κάποιες από αυτές παρατηρήθηκε παρόμοια έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας τόσο μετά από γενική όσο και μετά από περιοχική αναισθησία, ενώ σε άλλες δεν εμφανίστηκαν μεταβολές ή σημειώθηκε και βελτίωση.^{28, dlvii, dlviii, dl ix} Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι από όσες μελέτες έχουν ασχοληθεί διαχρονικά με το θέμα, μόνο σε μία καταγράφεται σαφής υπεροχή της περιοχικής αναισθησίας, στην οποία ωστόσο δε χρησιμοποιήθηκαν νευρογνωσιακά τεστ αλλά καταγράφηκαν νοητικές μεταβολές όπως η έλλειψη προσανατολισμού καθώς και η αμνησία προσωπικών δεδομένων των ασθενών.^{dlx}

Μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις έρευνες, όπως το είδος των νευρογνωσιακών δοκιμασιών και οι μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται θεωρούνται ως παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζουν τη δυνατότητα ανίχνευσης κάποιων διαφορών που πιθανώς να υπάρχουν. Επίσης, η εκπόνηση μεγάλου αριθμού μικρών όμως σε μέγεθος δείγματος μελετών, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην εντόπιση των διαφορών ανάμεσα στις δύο τεχνικές. Επιπλέον δεν πρέπει να λησμονείται ότι παράγοντες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο αναφορικά με την εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών, όπως η πλημμελής άρδευσή του λόγω υπότασης ή οι εμβολές των εγκεφαλικών αγγείων, παρατηρούνται κατά τη διάρκεια επεμβάσεων που γίνονται υπό περιοχική αναισθησία, γεγονός που θα μπορούσε να ληφθεί υπόψιν στην ερμηνεία των προηγούμενων αποτελεσμάτων.^{292, 342, 343, 348} Σε κάθε περίπτωση, η τεκμηρίωση της επίδρασης ή μη της περιοχικής αναισθησίας στην εκδήλωση ΜΓΔ, δε μπορεί να θεωρηθεί ακόμα ισχυρή.¹¹⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

2.1 Μέτρηση του βάθους αναισθησίας

Η έκφραση “βάθος αναισθησίας” χρησιμοποιείται ευρύτατα στην καθημερινή πράξη, προσδιορίζεται ωστόσο ανεπαρκώς. Μια καλή έννοια του όρου είναι ότι το βάθος αναισθησίας είναι μία συνεχής, ισόρροπη, και τεχνητή -με τη χρήση των αναισθητικών παραγόντων- διάσπαση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που οδηγεί στην ύπνωση, η οποία λειτουργεί ενάντια σε αισθητηριακά ερεθίσματα που διεγείρουν τη συνείδηση.^{dlxi} Η ανάκτηση συνείδησης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (**awareness**) είναι μια οδυνηρή επιπλοκή κατά την οποία οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αντίληψη της μυϊκής παράλυσης, ανάκληση χειρουργικών χειρισμών αλλά και συζητήσεων, νοιώθοντας αδυναμία, φόβο και πόνο.^{dlxii} Έχει χαρακτηριστεί από πολλούς ασθενείς ως η χειρότερη εμπειρία τους στο νοσοκομείο, ακολουθούμενη, σε πολλές περιπτώσεις, από υψηλά ποσοστά μετατραυματικής αγχώδους διαταραχής (PTSD).^{dlxiii} Είναι μια υπαρκτή οντότητα, με αναφερόμενα ποσοστά περίπου 0,2-0,3%, τα οποία όμως πολλές φορές είναι υψηλότερα και φθάνουν έως και πάνω από το 40% σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως οι καισαρικές τομές, οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς καθώς και οι πολυτραυματίες.^{dlxiv}^{dlxv} Είναι προφανές ότι η αποτροπή αυτής της κατάστασης είναι μέγιστης σπουδαιότητας για την ομαλή έκβαση της θεραπείας του ασθενή, προστατεύει όμως και τον αναισθησιολόγο από δυσάρεστες εκπλήξεις, αφού αποτελεί μείζον θέμα ιατρονομικής ευθύνης.^{dlxvi} Η συνεχής επαγρύπνηση κατά τη διάρκεια της επέμβασης αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο στην πρόληψη. Αναπνευστική προσπάθεια ή άλλες κινήσεις, ανεξήγητες μεταβολές όπως αύξηση της αρτηριακής πίεσης, των καρδιακών σφύξεων, εφίδρωση και δακρύρροια είναι σημεία ενδεχόμενης ανεπαρκούς αναισθησίας τα οποία ωστόσο, παρά την καθημερινή τους χρήση, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αναξιόπιστα.^{dlxvii} Προέκυψε επομένως η ανάγκη για την αντικειμενική απεικόνιση του βάθους αναισθησίας με τη δημιουργία νέων monitors, τα οποία εφόσον χρησιμοποιούνται σωστά, έχουν τη δυνατότητα καταγραφής με αρκετά μεγάλη ακρίβεια του επιπέδου ύπνωσης του ασθενή. Σύμφωνα με τον Drummond, ένα τέτοιο monitor θα πρέπει να πληροί δύο βασικές αρχές: (1) κατά την καταγραφή δύο διαφορετικών επιπέδων αναισθησίας από τη συσκευή, δε θα πρέπει να διαφέρουν στατιστικά μόνο οι δύο μέσες τιμές, αλλά δε θα πρέπει να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη του εύρους τιμών που καταγράφεται σε καθένα από τα επίπεδα και (2) η επιλογή του αναισθητικού παράγοντα δε θα πρέπει να επιδρά στις καταγραφόμενες τιμές μεταξύ διαφορετικών επιπέδων αναισθησίας.^{dlxviii} Διαφορετικές τεχνολογίες αναπτύχθηκαν, χωρίς όμως η επέκταση και χρήση καθεμίας από αυτές να είναι η ίδια. Μέθοδοι όπως η απεικόνιση των αυτόματων και προκλητών συσπάσεων του κατώτερου οισοφάγου (**lower oesophageal contractility, LOC**) ή το Anaesthesia Brain Monitor το οποίο συνδύασε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (**electroencephalogram, EEG**) και ηλεκτρομυογράφημα (**electromyogram, EMG**) έχουν πλέον ιστορική αξία λόγω της δυσκολίας στη χρήση και την ερμηνεία των καταγραφών, ιδιαίτερα σε ότι αφορά στο δεύτερο.^{dlxix}, ^{dlxx} Το σύγχρονο monitoring βασίζεται κυρίως στην καταγραφή, επεξεργασία και ανάλυση των σημάτων του EEG, απεικονίζοντας τις πληροφορίες είτε με τη μορφή ιστογράμματος, όπως η μέθοδος **CSA** (compressed spectral array), είτε με αριθμητική μορφή όπως οι τύποι **SEF** (spectral edge frequency), **MF** median (frequency) και ο δείκτης **BIS** (bispectral index). Η μέθοδος CSA απεικονίζει τη μεταβολή της ισχύος, η οποία αφορά στο δυναμικό των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών, σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισής της και το χρόνο. Οι μέθοδοι SEF και MF αναφέρονται στην ανεύρεση της μέγιστης συχνότητας εμφάνισης συγκεκριμένων εντάσεων του EEG.^{dlxxi} Ο διφασματικός δείκτης (**BIS**) εκτιμά το βάθος αναισθησίας ενσωματώνοντας στη λειτουργία του τρεις τρόπους ανάλυσης του EEG, δηλαδή τη μεταβλητότητα στο χρόνο (time domain analysis), τη μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων κυμάτων (frequency domain analysis) και τη διαφασματική ανάλυση (bispectral analysis). Οι

πληροφορίες απεικονίζονται με τη μορφή μιας μονοδιάστατης εκατονταβάθμιας κλίμακας από το 0 (βαθιά αναισθησία) έως το 100 (πλήρης αφύπνιση), με τις τιμές 40-60 να θεωρούνται επαρκείς για την επίτευξη χειρουργικής αναισθησίας.^{dlxxxii, dlxxxiii} Ωστόσο, η ανταπόκριση του δείκτη και η ακρίβεια των μετρήσεων επηρεάζονται από τα χρησιμοποιούμενα αναισθητικά. Έτσι, φαίνεται ότι συσχετίζεται πολύ ικανοποιητικά με το επίπεδο καταστολής και ύπνωσης κατά τη χρήση ισοφλουρανίου, προποφόλης και μιδαζολάμης, γεγονός το οποίο όμως δεν είναι τελείως ξεκάθαρο όσον αφορά στο σεβοφλουράνιο, κατά τη χρήση του οποίου έχει παρατηρηθεί ότι το BIS πιθανώς δεν προβλέπει με ακρίβεια το επίπεδο καταστολής.^{dlxxxiv, dlxxxv} Επιπλέον, το BIS παρουσιάζει περιορισμούς στη χρήση του σε περιπτώσεις χρήσης κεταμίνης και υποξειδίου του αζώτου, αφού κατά τη χρήση τους και μετά την επίτευξη κατάστασης ύπνωσης, οι τιμές του δείκτη παραμένουν σχεδόν αμετάβλητες συγκριτικά με εκείνες σε κατάσταση αφύπνωσης, ενώ υπάρχουν και αρκετές αναφορές ανόδου της τιμής του δείκτη μετά από χορήγηση κεταμίνης.^{dlxxxvi, dlxxxvii}

Στις μεθόδους εκτίμησης του αναισθητικού βάθους συμπεριλαμβάνονται και τα προκλητά δυναμικά (**evoked potentials-EPs**). Πρόκειται για την καταγραφή της απάντησης κάποιων εντοπισμένων περιοχών του στελέχους, του μεσεγκεφάλου και του φλοιού σε συγκεκριμένα ερεθίσματα τα οποία εκπέμπονται κατά επαναλαμβανόμενο τρόπο. Διακρίνονται στα σωματοαισθητικά (**somatosensory EPs-SEPs**), τα οπτικά (**visual EPs-VEPs**) και τα ακουστικά (**auditory EPs-AEPs**) τα οποία ερμηνεύουν σήματα μετά από ερεθίσματα στον σωματοαισθητικό, ινιακό και ακουστικό φλοιό.⁵⁷⁰ Επίσης, αξίζει να αναφερθεί η μέθοδος της κατάστασης εντροπίας (**state entropy-SE**). Βασίζεται στη μέτρηση της εντροπίας του EEG, δηλαδή της αταξίας και της απρόβλεπτης εξέλιξης των χαρακτηριστικών του. Αναφέρεται ως μέθοδος ικανοποιητικής ένδειξης του αναισθητικού βάθους, συγκρινόμενη με το BIS, απαιτείται όμως διερεύνηση επί του θέματος.^{dlxxxviii} Σχετικά με την υπεροχή ή όχι κάποιες από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται, αφενός δε φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία επί του θέματος, αφετέρου στις διάφορες έρευνες δε διαφαίνεται κάποιο σαφές πλεονέκτημα για κάποια. Έτσι, σε σειρά από μελέτες φαίνεται ότι τόσο το BIS όσο και οι μετρήσεις των EPs, κυρίως δε των AEPs έχουν παρόμοια προγνωστική ικανότητα του βάθους αναισθησίας καθώς και το ίδιους περιορισμούς σχετικά με τα αναισθητικά.^{dlxxxix, dlxxx}

Η προσθήκη του monitoring του βάθους αναισθησίας δίνει τη δυνατότητα επίτευξης και μάλιστα με αρκετή ακρίβεια, του επιθυμητού επιπέδου ύπνωσης προς αποφυγή της διεγχειρητικής αφύπνισης και της διατήρησης ικανοποιητικού συνθηκών αναισθησίας.^{dlxxxxi} Επίσης, επιτρέπει τη τιτλοποίηση των αναισθητικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η ελάττωση της κατανάλωσής τους με συνακόλουθο οικονομικό όφελος, όπως επίσης ταχύ-τερη ανάνηψη από την αναισθησία αλλά και βελτίωση της μετεγχειρητικής έκβασης, με μικρότερη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο.^{dlxxxii, dlxxxiii} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες ο έλεγχος του βάθους αναισθησίας μπορεί να επι-δράσει στο μετεγχειρητικό πόνο. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι η διατήρηση του αναισθητικού βάθους σε σχετικά χαμηλά επίπεδα έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο καθώς και μικρότερη κατανάλωση αναλγητικών, θεωρώντας ότι η βαθιά καταστολή συνο-δεύεται από αντίστοιχη καταστολή της μεταβολικής απάντησης στο stress της επέμβασης, άρα πιθανή επίδραση και στον πόνο.^{dlxxxiv} Αναφέρεται ότι σε επίπεδα BIS 20-30 σημειώ-θηκε πολύ μικρότερη κατανάλωση οπιοειδών μετά από μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις σε σχέση με επίπεδα BIS 50-60.^{dlxxxv} Ωστόσο έχει διατυπωθεί και η αντίθετη άποψη, όπου χαμηλά επίπεδα αναισθησίας δεν είχαν καμία επίδραση στον πόνο και την κατανάλωση αναλγητικών μετεγχειρητικά, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη μεγαλύτερη έρευνα επί του θέματος.^{dlxxxvi}

2.1.1 Η επίδραση του βάθους αναισθησίας στην πρόκληση ΜΓΔ

Η επινόηση των τεχνικών απεικόνισης του βάθους αναισθησίας και η ευρεία χρήση τους στην καθημερινή πρακτική είχε ως αποτέλεσμα την επέκταση της μελέτης των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση ΜΓΔ και στο πεδίο αυτό. Είναι γεγονός βέβαια ότι η έρευνα είναι αρκετά περιορισμένη, προς το παρόν, ωστόσο αρκετά πρόσφατη και σε διαρκή εξέλιξη. Μία από τις πρώτες προσπάθειες ανήκει στους Farag και συν. οι οποίοι, μετά από μελέτη δύο ομάδων ασθενών γενικής χειρουργικής, διαπίστωσαν ότι η βαθύτερη αναισθησία είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη νευρογνωσιακή λειτουργία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας είχαν καλύτερες επιδόσεις στα τεστ ταχύτητας διαχείρισης της πληροφορίας από εκείνους που έλαβαν σχετικά ελαφρύτερη αναισθησία, ωστόσο δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε ότι αφορά στη λειτουργική και λεκτική μνήμη.^{dlxxxvii} Πάντως, η μελέτη παρουσιάζει αδυναμίες στην επιλογή του δείγματος, τα τεστ και τη στατιστική ανάλυση, γεγονός που επισημαίνουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς. Ωστόσο, σχετική επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών προήλθε και από άλλη, ανάλογη, μελέτη όπου το ποσοστό ΜΓΔ στην ομάδα βαθιάς αναισθησίας ήταν 10%, ενώ το αντίστοιχο στην άλλη ομάδα ήταν 27,5%.^{dlxxxviii} Επιπλέον, σε πειραματόζωα η χορήγηση ισοφλουρανίου σε συγκέντρωση 2% δεν προκάλεσε γνωσιακές διαταραχές συγκριτικά προς τη χορήγηση συγκέντρωσης 1% όπως και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αναισθητικό.^{dlxxxix} Ωστόσο, σε άλλη περίπτωση, η σύγκριση ασθενών σε διαφορετικό βάθος αναισθησίας δεν έδειξε κάποια συσχέτισή του με τα ποσοστά ΜΓΔ.^{dxcc} Επιπλέον, οι Jildenstal και συν. χρησιμοποιώντας AEPs για τη μέτρηση του βάθους αναισθησίας, πέτυχαν περιορισμό της κατανάλωσης προποφόλης και επαρκές, αλλά όχι μεγάλο, βάθος το οποίο οδήγησε και σε μικρότερα ποσοστά ΜΓΔ.^{dxci}

Ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο η βαθύτερη αναισθησία ενδεχομένως προστατεύει τον εγκέφαλο έναντι των γνωσιακών διαταραχών δεν είναι γνωστός. Ωστόσο, η μείωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού και η δημιουργία ευνοϊκότερου ισοζυγίου οξυγόνου και, επιπλέον, η καταστολή της νευροενδοκρινικής απάντησης στο χειρουργικό stress και τα επώδυνα ερεθίσματα ίσως να προστατεύουν και να δρουν ευεργετικά στον εγκέφαλο έναντι δυσμενών διεγχειρητικών γεγονότων.⁵⁸⁷ Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η άποψη περί της άδηλης μνήμης (implicit memory) και της επίδρασής της στη ΜΓΔ. Συγκεκριμένα, η άδηλη μνήμη αφορά σε ερεθίσματα φόβου ή πόνου που καταγράφονται στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής του εγκεφάλου, τα οποία είναι υπεύθυνα για αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπάρχει η άποψη ότι η διατήρηση της άδηλης μνήμης διεγχειρητικά συνδέεται με καθυστέρηση της ανάνηψης και πρόκληση μετατραυματικής αγχώδους διαταραχής, με πιθανές επιδράσεις στις γνωσιακές λειτουργίες του ατόμου.^{dxcii} Επομένως η αναστολή της δηλωτικής μνήμης πιθανώς να έχει θετική επίδραση στη γνωσιακή κατάσταση. Παρατηρήθηκε ότι σε τιμές BIS κάτω από 47 οι επιδράσεις της άδηλης μνήμης περιορίζονται. Έτσι, η διατήρηση βαθιάς αναισθησίας είναι πολύ πιθανό να εξαλείφει την άδηλη μνήμη, αποτρέποντας έτσι δυσμενείς επιπτώσεις στις γνωσιακές λειτουργίες του ατόμου.^{dxciiii} Τέλος, αξίζει να παρουσιαστεί η υπόθεση του Cottrell η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι η απόπτωση των νευρώνων είναι μια προεπιλεγμένη διαδικασία στην οποία οποιαδήποτε παρέμβαση μπορεί να γίνει μέσω συναπτικής διέγερσης. Σύμφωνα με την υπόθεσή του, εφόσον η συναπτική διέγερση είναι απαραίτητη για τη διακοπή της διαδικασίας απόπτωσης, οι νευρώνες που μπορούν να παράγουν δυναμικά δράσεις (μη αναισθητοποιημένοι) και οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ερεθίσματα από κοντινούς αναισθητοποιημένους νευρώνες προκειμένου να παράξουν δυναμικά ικανά να προκαλέσουν εκπόλωση, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από νευρώνες που βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας.^{dxciiv}

Πρόκειται για ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις και υποθέσεις, ωστόσο ο μικρός όγκος των μελετών που τις συνοδεύουν επιβάλλει, προφανώς, πιο εκτεταμένη μελέτη προκειμέ-

νου να εξαχθούν οριστικά και τεκμηριωμένα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση του βάθους αναισθησίας στην πρόκληση ΜΓΔ.

2.2 Μετεγχειρητική αναλγησία με μορφίνη και κεταμίνη

Αν ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί, ίσως, το σημαντικότερο παράγοντα ανησυχίας για τον ασθενή, η αντιμετώπισή του αποτελεί ζήτημα μεγάλης σπουδαιότητας για τον ιατρικό πληθυσμό. Η μείωση της ζωτικής χωρητικότητας και οι διαταραχές του αερισμού, ταχυκαρδία, υπέρταση, ισχαιμία του μυοκαρδίου, πτώχή επούλωση του χειρουργικού τραύματος αλλά και η μετάπτωση του οξέος σε χρόνιο πόνο είναι μερικές από τις επιπλοκές της πλημμελούς διαχείρισης του πόνου μετεγχειρητικά.^{dxcv} Μία σειρά φαρμακευτικών παραγόντων, υλικών, συσκευών και τεχνικών βρίσκονται στη διάθεση των κλινικών για-τρών προς επίτευξη αυτού του στόχου. Οπιοειδή, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ανταγω-νιστές των NMDA υποδοχέων, α-2 αγωνιστές, τοπικά αναισθητικά, είναι μερικοί από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται μόνοι ή σε συνδυασμούς, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.

Η μορφίνη αποτελεί, για περισσότερο από πενήντα έτη, ίσως το σημαντικότερο και περισσότερο χρησιμοποιούμενο αναλγητικό. Ασκει τη δράση της ως αγωνιστής των μ, κ, και δ οπιοειδικών υποδοχέων και χορηγείται τόσο ενδοφλέβια όσο και επισκληριδίως, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο αναλγητικό σχήμα, χαρακτηρίζεται δε από εξαιρετική ποιότητα αναλγητικού αποτελέσματος. Ωστόσο, δε στερείται ανεπιθύμητων δράσεων, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα της ανάνηψης. Έτσι, ναυτία, έμετος, πτώση του επιπέδου συνείδησης, δυσκολιότητα και αναπνευστική καταστολή έχουν σχετιστεί με τη χορήγηση μορφίνης.^{dx cvi} Επιπλέον, η αποκλει-στική χορήγηση υψηλών δόσεων μορφίνης προς επίτευξη του αναλγητικού αποτελέ-σματος έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανοχής η οποία καθιστά δυσχερή την περαι-τέρω διαχείριση του πόνου.^{dx cvii} Η ανακάλυψη και μελέτη πάνω σε εξελιγμένα παράγωγά της, όπως η μορφή της μορφίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης για επισκληρίδιο χορή-γηση (**extended-release epidural morphine-EREM**) και ο ενεργός μεταβολίτης της 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης (**morphine-6-glucuronide, M6G**) υπόσχονται καλύτερη ποιότητα αναλγησίας με σαφώς μικρότερα ποσοστά ανεπιθύμητων φαινομένων.^{dx cviii, dx cix}

Η διαπίστωση του σημαντικού ρόλου των NMDA-υποδοχέων στην ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ σε επώδυνα ερεθίσματα, αλλά και η πιο πρόσφατη εμπλοκή τους στην ανάπτυξη υπεραλγησίας και ανοχής μετά από παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων οπιοειδών αναζωπύρωσε το ενδιαφέρον σχετικά με τους αποκλειστές τους, ειδικά δε την κεταμίνη. Πρόκειται για μη-συναγωνιστικό ανταγωνιστή των NMDA-υποδοχέων, ο οποίος αποτρέπει την κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο, οφειλόμενη σε περιφερική διέγερση, ενώ με τον αποκλεισμό των υποδοχέων αναστέλλει ταυτόχρονα και την εκδήλωση ανοχής στα οπιοειδή.^{dc, dci} Πράγματι, η χορήγησή της σε πειραματόζωα έδειξε ότι ελαττώνει την υπεραλγησία και την ανοχή στα οπιοειδή, ελαττώνοντας και τις ανάγκες για αυτή την κατηγορία φαρμάκων.^{dcii} Πάντως, η αναλγητική της δράση σε αποκλειστική χορήγηση είναι σαφώς περιορισμένη σε σχέση με άλλους παράγοντες, ιδιαίτερα τα οπιοειδή, για το λόγο αυτό συγορηγείται πάντα με άλλα αναλγητικά.^{dciii} Η χρήση της κεταμίνης ωστόσο μπορεί να προκαλέσει, ως αποτέλεσμα της συμπαθητικομιμητικής δράσης της, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία, γεγονότα ανεπιθύμητα σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως οι πάσχοντες από στεφανιαία νόσο. Μολαταύτα, οι παραισθήσεις και τα δυσάρεστα όνειρα είναι οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες δράσεις της, για τις οποίες και έχασε τη θέση της ως αναισθητικό. Πάντως είναι γεγονός ότι τα παραπάνω εκδηλώνονται σε υψηλότερες από τις συνήθως μικρές χρησιμοποιούμενες αναλγητικές δόσεις.^{dciv}

Η προσπάθεια ενίσχυσης του αναλγητικού αποτελέσματος με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, αποτέλεσε το σκεπτικό για τη συνδυασμένη χορήγηση μορφίνης και κεταμίνης σε σημαντικό αριθμό ερευνών. Έτσι, σε μελέτη επί περιστατικών οσφυϊκής δισκεκτομής, η χορήγηση συνδυασμού μορφίνης και κεταμίνης είχε καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα από την αποκλειστική χορήγηση μορφίνης, το οποίο οδήγησε σε μικρότερη συνολική κατανάλωση κεταμίνης, όπως και μικρότερη συχνότητα ναυτίας, εμέτου και κνησμού.^{dcv} Σε άλλη έρευνα, υπήρξαν παρόμοιες παρατηρήσεις όσον αφορά στο αναλγητικό αποτέλεσμα και τη συνολική κατανάλωση μορφίνης, ωστόσο δεν υπήρξε διαφορά ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.^{dcvi} Σε μια σειρά μελετών που αφορούσαν σε επεμβάσεις θωρακοχειρουργικής, η μορφίνη με την κεταμίνη είχαν καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα, καθώς και πολύ μικρότερη συχνότητα αναπνευστικής καταστολής και διαταραχών της οξυγόνωσης, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας δεδομένης της βαρύτητας των επεμβάσεων και του ιατρικού ιστορικού των ασθενών.^{dcvii, dcviii, dcix} Στην έρευνα των Burstal και συν. η προσθήκη κεταμίνης δε βελτίωσε το αναλγητικό αποτέλεσμα, παρά μόνο μετά από βήχα.^{dcx} Πάντως, υπάρχουν περιπτώσεις, όχι λίγες, όπου ο συνδυασμός της μορφίνης με την κεταμίνη δε φαίνεται να προσφέρει καλύτερο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση του πόνου σε σύγκριση με την αποκλειστική χορήγηση μορφίνης, ωστόσο υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών.^{dcxi, dcxii, dcxiii}

Η εξήγηση για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα βρίσκεται κυρίως σε μεθοδολογικά ζητήματα. Στις περισσότερες έρευνες χρησιμοποιήθηκε μικρό δείγμα ασθενών, ανεπαρκές σε πολλές περιπτώσεις για την ισχυρή τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων. Διαφορές στις εφάπαξ δόσεις κεταμίνης, στις αναλογίες μορφίνης και κεταμίνης που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά και στην χρονική στιγμή που ξεκινούσε η χορήγηση των φαρμάκων συνθέτουν ένα σύμπλεγμα παραγόντων με αποτέλεσμα τη μεγάλη ποικιλία αποτελεσμάτων. Οι Bilgin και συν. παρατήρησαν ότι η χορήγηση κεταμίνης κατά τη διάρκεια της επέμβασης ή μετά τη σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος έχει καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα από τη χορήγησή της πριν τη χειρουργική τομή.^{dcxiv} Επιπλέον, διαφορετικοί τύποι ασθενών αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο στο ίδιο αναλγητικό σχήμα. Έτσι, η μελέτη ογκολογικών ασθενών πιθανώς να διαφοροποιεί τα αποτελέσματα αφού πρόκειται για πληθυσμό που συχνά προσέρχεται στο χειρουργικό τραπέζι παρουσιάζοντας ήδη έντονο πόνο, αυξημένη ευαισθησία στο νευροπαθητικό πόνο καθώς και ανοχή στα συμβατικά αναλγητικά.^{dcxv} Τέλος δε θα πρέπει να παραλείπεται η επίδραση της κεταμίνης στη συναισθηματική αντίδραση του ασθενή και κατεπέκταση την αξιολόγηση του πόνου του, που οφείλεται στη διέγερση του λιμβικού συστήματος από το φάρμακο. Επομένως, απαιτείται προσοχή στις καταγραφές του αναλγητικού αποτελέσματος όταν προέρχεται από την προσωπική εκτίμηση του ασθενή.⁶⁰⁵

Εκτός από τα παραπάνω, ο συνδυασμός της μορφίνης με την κεταμίνη φαίνεται ότι αποτελεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλές αναλγητικό σχήμα για μεγάλη ποικιλία επεμβάσεων. Σε μια μεγάλη έρευνα επί 1026 ασθενών σε περιστατικά ορθοπεδικής, θωρακοχειρουργικής και γενικής χειρουργικής διαπιστώθηκε ότι το συγκεκριμένο σχήμα είχε πολύ καλό αναλγητικό αποτέλεσμα, συνδυαζόμενο με ασφάλεια και μικρά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενδεχόμενη περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών, περιστατικά νευροπαθητικού πόνου και, πιθανώς, πειραματισμούς σχετικά με τις δόσεις και τις αναλογίες των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει στον ιδανικό συνδυασμό των δύο φαρμάκων με τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα.

2.3 Η επίδραση του μετεγχειρητικού πόνου και της αναλγησίας στην εκδήλωση ΜΓΔ

Ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί μια δυσάρεστη κατάσταση που βιώνει ο ασθενής, με επιδράσεις που δεν περιορίζονται σε σωματικές εκδηλώσεις, αλλά επεκτείνονται και στο θυμικό του, επηρεάζοντας τη διάθεση, τη συμπεριφορά και τη νοητική του λειτουργία. Αρχικές παρατηρήσεις αφορούν στην εμφάνιση διαταραχών στον προσανατολισμό και τη μνήμη, καθώς και παραληρήματος. Η έρευνα των Lynch και συν. αποτέλεσε μία από τις πρώτες στη διερεύνηση των επιδράσεων του μετεγχειρητικού πόνου στη νοητική κατάσταση του ασθενή, διαπιστώνοντας ότι ο υψηλής έντασης πόνος σχετίζεται με την εμφάνιση παραληρήματος μετεγχειρητικά.^{dcxvi} Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές, ισχυροποιώντας σημαντικά την αρχική διαπίστωση.^{dcxvii} Σε ότι αφορά στη ΜΓΔ οι πρώτες παρατηρήσεις προέρχονται από τους Duggleby και συν. οι οποίοι μελετώντας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις διαπίστωσαν ότι το ένα τρίτο αυτών βίωσαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο γνωσιακής δυσλειτουργίας, σύμφωνα με τα κριτήρια που είχαν θέσει προεγχειρητικά οι ερευνητές.^{dcxviii} Περισσότερο λεπτομερής ήταν η προσέγγιση των Heyer και συν. οι οποίοι δεν περιορίστηκαν στη διαπίστωση ότι ο πόνος προκαλεί ΜΓΔ αλλά εντόπισαν και συγκεκριμένα πεδία που επηρεάζονται. Έτσι, παρατήρησαν δυσλειτουργίες στην προσοχή και σε δοκιμασίες που απαιτούσαν κινητικούς χειρισμούς, όπως είχε αναφερθεί και από προηγούμενη μελέτη, αποτελέσματα μάλλον αναμενόμενα αφού ο πόνος οπωσδήποτε διασπά την προσοχή, ενώ μπορεί να περιορίζει την κινητικότητα του ατόμου.^{dcxix, dcxx} Ως αποτέλεσμα των προηγούμενων, διατυπώνεται πλέον η άποψη ότι είναι αναγκαία η αποτελεσματική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου προς αποφυγή των γνωσιακών διαταραχών, με υποδείξεις για αναλγητικά σχήματα που μπορούν να συνδυάσουν τη μέγιστη αποτελεσματικότητα με, κατά το δυνατό, περιορισμένες ανεπιθύμητες δράσεις.^{dcxxi} Όσον αφορά στο μηχανισμό με τον οποίο ο πόνος μπορεί να περιορίζει τη γνωσιακή λειτουργία, εκφράζεται η γνώμη ότι μπορεί να προκαλέσει διαταραχές του ύπνου κατά την άμεση αλλά και αώτερη περίοδο μετεγχειρητικά, οι οποίες είναι δυνατόν να επηρεάσουν δυσμενώς τις επιδόσεις στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες. Άλλωστε είναι γνωστό ότι οι διαταραχές του ύπνου, με διάσπαση των κιρκάδιων ρυθμών που προκαλούν διαταραχές των επιπέδων ακετυλοχολίνης και αδενοσίνης στον εγκέφαλο, μπορεί να επιδεινώσουν τις γνωσιακές λειτουργίες, ενώ παράλληλα να οδηγήσουν και σε αύπνια, επιτείνοντας το φαύλο κύκλο που προκαλεί την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών.^{523, dcxxii, dcxxiii} Είναι πολύ ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ερευνητών σε πειραματική μελέτη επί ιπποκάμπων. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της μάθησης και της μνήμης των πειραματοζώων, καθώς και στην ελάττωση του προερχόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα (**brain-derived neurotrophic factor-BDNF**). Πρόκειται για ουσία που ανήκει στις νευροτροφίνες και παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση, διατήρηση και ανάπτυξη των νευρώνων, συμμετέχοντας καίρια στη διαμόρφωση της χωρικής αντίληψης και ικανότητας.^{dcxxiv} Επιπλέον δε θα πρέπει να λησμονείται ο κινητικός περιορισμός από τον πόνο, καθώς και η αδυναμία συγκέντρωσης λόγω της διάσπασης της προσοχής του ασθενούς.⁶¹⁹ Παράλληλα, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψιν η αυξημένη συχνότητα εγκατάλειψης (drop-out) των νευρογνωσιακών δοκιμασιών από ασθενείς που παρουσιάζουν έντονο πόνο.^{42, 45} Έτσι, ακόμη και αν δεν έχει επέλθει άμεση επίδραση στη γνωσιακή τους λειτουργία, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν πλασματικά ποσοστά της ΜΓΔ, συνιστώντας μία έμμεση επίδραση του πόνου στην καταγραφή γνωσιακών ελλειμμάτων μετεγχειρητικά.

Όπως αναφέρθηκε, τα οπιοειδή εξακολουθούν να κατέχουν κεντρικό ρόλο στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου κι έτσι έχουν μελετηθεί περισσότερο, σε σχέση με άλλα αναλγητικά, σχετικά με τη δράση τους στην πρόκληση γνωσιακών διαταραχών. Θεωρείται ότι διαταράσσουν την ομαλή εξέλιξη του ύπνου με ελάττωση της διάρκειας της REM (**rapid eye movement**) φάσης καθώς κι εκείνης των χαμηλών κυμάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπεραλγησίας στη μετεγχειρητική περίοδο, γεγονός που

οδηγεί σε φαύλο κύκλο με αυξημένες ανάγκες σε οπιοειδή, περαιτέρω διαταραχές του ύπνου και τελικά την εκδήλωση, μεταξύ άλλων, και γνωσιακών διαταραχών.^{dcxxv, dcxxvi} Στην έρευνα των Herrick και συν. έγινε σύγκριση μεταξύ της χορήγησης μορφίνης και φαι-ντανύλης σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής ισχίου. Παρουσιάστηκε διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας και στις δύο περιπτώσεις, ωστόσο δε διαπιστώθηκε υπεροχή κά-ποιου από τους δύο παράγοντες αφού στα δύο γνωσιακά τεστ που εφαρμόστηκαν υπερ-ίσχυσαν εναλλάξ στο καθένα από αυτά.^{dcxxvii} Σε άλλες περιπτώσεις η μορφίνη συγκρίθηκε με ένα παράγωγό της, την υδρομορφόνη και την τραμαδόλη. Σε κάθε περίπτωση δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά στη συμπεριφορά των φαρμάκων μεταξύ τους, αν και σε όλες τις ομάδες υπήρξε επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας.^{dcxxviii, dcxxix} Στη σύγκριση μεταξύ τραμαδόλης και φαιντανύλης, αν και δε διαφαίνεται διαφορά στην επί-δραση στη γνωσιακή λειτουργία, ωστόσο οι ασθενείς που έλαβαν τραμαδόλη εμφάνισαν μεγαλύτερη ευκολία στην εκτέλεση των νευρογνωσιακών τεστ.^{dcxxx} Σε μελέτες ως προς την επίδραση της κεταμίνης φαίνεται ότι η προσθήκη της σε αναλγητικά σχήματα δε συνο-δέυθηκε από διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας ή από επιδείνωση των ήδη υπάρχου-σών από τα οπιοειδή. Όπως προαναφέρθηκε, οι δόσεις του φαρμάκου σε αυτές τις περι-πτώσεις είναι πολύ χαμηλότερες από τις αναισθητικές, με αποτέλεσμα να περιορίζονται σημαντικά οι πιθανότητες επίδρασης στις νοητικές λειτουργίες.^{dcxxxi, dcxxxii} Συμπερασματικά, τα οπιοειδή παρουσιάζουν την τάση να επηρεάζουν τη γνωσιακή λειτουργία όταν χρησι-μοποιούνται σε σχήματα μετεγχειρητικής αναλγησίας, χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται διαφορά ως προς τη δράση τους. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί μάλλον η μεπεριδίνη η οποία έχει αποδεδειγμένα δυσμενέστερη επίδραση στην εκδήλωση παραληρήματος σε σχέση με τα υπόλοιπα οπιοειδή.^{dcxxxiii} Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον ότι η αμιτριπτυλίνη, της κατηγορίας των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ενδεχομένως να βελτιώνει τις γνωσιακές διαταραχές που προκαλεί ο πόνος, μέσω της αύξησης του BDNF, όπως παρατήρηθηκε σε πειραματόζωα.⁶²⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

3.1 Νευρογνωσιακές δοκιμασίες και εκτίμηση της ΜΓΔ

Η διάγνωση των ελλειμμάτων σε ανώτερες, λεπτές εγκεφαλικές λειτουργίες, τα οποία συνιστούν τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία, απαιτεί την εφαρμογή των κατάλληλων νευρογνωσιακών δοκιμασιών ώστε να προσδιοριστούν, με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια, τα πεδία του εγκεφάλου που πιθανώς έχουν επηρεαστεί κατά τη διεγχειρητική περίοδο, όπως επίσης και η έκταση της επίδρασης αυτής. Παρά την έλλειψη κοινώς αποδεκτών κριτηρίων για την εκτίμηση και τον προσδιορισμό της ΜΓΔ, η χρήση των δοκιμασιών αυτών παρέχει τη δυνατότητα της αντικειμενικής, κατά το δυνατό, εκτίμησης της νευρογνωσιακής λειτουργίας, καθώς και της σύγκρισης μεταξύ της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής περιόδου προς εξαγωγή συμπερασμάτων, τακτική που ακολουθείται από τη συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητών. Μεγάλος αριθμός τεστ έχει καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, πιθανώς και άνω των 350, ωστόσο είναι γεγονός ότι πολλά από αυτά αλληλοεπικαλύπτονται ως προς τις παραμέτρους που εξετάζουν, αποτελώντας ουσιαστικά παραλλαγές κάποιων κλασικών δοκιμασιών.⁸⁷ Στις διεθνείς συναντήσεις για τη ΜΓΔ έγινε προσπάθεια να τεθούν συγκεκριμένες προδιαγραφές για τις χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες, αφενός για τον εξορθολογισμό του αριθμού τους, αφετέρου προς την καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές η επιλογή των τεστ θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα γνωσιακά πεδία που εξετάζουν καθώς και την ισόρροπη αντιπροσώπευσή τους, την ευαισθησία και την ειδικότητά τους, καθώς και τη χρονική διάρκεια αλλά και τη σωματική προσπάθεια που απαιτείται από τον ασθενή για την εκτέλεση των δοκιμασιών.²³ Η εφαρμογή περίπλοκων δοκιμασιών μεγάλης διάρκειας ενδεχομένως να κουράσει τον ασθενή, ο οποίος μπορεί δείξει απροθυμία κατά την επανάληψη της εξέτασης την επόμενη φορά, αυξάνοντας τα ποσοστά εγκατάλειψης (drop-out) της έρευνας, αλλοιώνοντας με τον τρόπο αυτό το χαρακτήρα και τα αποτελέσματα της έρευνας.⁷ Επίσης, τα τεστ θα πρέπει να είναι ελεύθερα από φυλετικά και εθνολογικά στοιχεία που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, να εκτελούνται από εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό, σε ομαλές περιβαλλοντολογικές συνθήκες, όμοιες για όλους τους εξεταζόμενους.²³ Στην πραγματικότητα, σε μεγάλο βαθμό δεν τηρούνται οι παραπάνω προδιαγραφές, τουλάχιστον στο σύνολό τους, αφού άλλες παράμετροι όπως ο χρόνος που μπορεί να διαθέσει ο ερευνητής ή τα μέσα που του παρέχονται από το ίδρυμα όπου εκτελείται η μελέτη, επηρεάζουν την επιλογή των νευρογνωσιακών δοκιμασιών. Οποσδήποτε πάντως υπάρχουν κάποιοι συγκεκριμένοι παράγοντες που πρέπει να εκτιμώνται κατά την επιλογή των δοκιμασιών.

Είναι γεγονός πως τα περισσότερα τεστ επινοήθηκαν και αναπτύχθηκαν σε αγγλόφωνες χώρες, κυρίως στις Η.Π.Α. αλλά και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Έτσι, κατά τη χρήση τους σε άλλες χώρες ίσως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διαφορά κουλτούρας μεταξύ των λαών, όπως και προβλήματα που μπορεί να ανακύψουν λόγω πλημμελούς μετάφρασης. Αξίζει να αναφερθεί πως τα τεστ που χρησιμοποιήθηκαν στην ISPOCD έχουν μεταφραστεί με ακρίβεια στις περισσότερες γλώσσες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα από τους συγγραφείς.^{19, 44} Στους χειρουργικούς ασθενείς, αισθητηριακά ελλείμματα, όπως μειωμένη ακοή ή όραση, μπορεί να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Επομένως είναι απαραίτητο να προσφέρονται διευκολύνσεις όπως εξαρτήματα για τη βελτίωση των αισθήσεων, η εξέταση να γίνεται σε κατάλληλο περιβάλλον απαλλαγμένο από εξωτερικούς θορύβους και με καλό φωτισμό. Επιπλέον, πρέπει να συνεκτιμάται το είδος της επέμβασης για ενδεχόμενη τροποποίηση των δοκιμασιών, όπως στην περίπτωση επεμβάσεων θεραπείας του καταρράκτη, ή σε περιπτώσεις ορθοπαιδικών επεμβάσεων όπου πιθανώς η χρήση του επικρατούντος χεριού από τον ασθενή να είναι αδύνατη.^{44, 548} Αξίζει να σημειθούν τα φαινόμενα εκμάθησης (learning effect), οροφής (ceiling effect) και δαπέδου (floor effect). Το πρώτο σχετίζεται με την επανάληψη των

τεστ σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την επέμβαση, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την εξάσκηση των ασθενών σε αυτά και την επίτευξη, σε αρκετές περιπτώσεις, βελτιωμένων επιδόσεων μετεγχειρητικά, οδηγώντας σε παρερμηνείες σχετικά με την εμφάνιση ή όχι ΜΓΔ. Τα άλλα δύο φαινόμενα σχετίζονται κυρίως με το συντελεστή δυσκολίας του τεστ. Έτσι, όσον αφορά στο φαινόμενο οροφής, σε μία εύκολη δοκιμασία είναι δυνατόν να επιτυγχάνονται υψηλά σκορ ακόμη και με ύπαρξη ΜΓΔ, με αποτέλεσμα την αδυναμία εντόπισής της. Με τον ίδιο τρόπο, στο φαινόμενο δαπέδου, δύσκολα τεστ μπορεί να οδηγήσουν σε πολύ χαμηλές βαθμολογίες προεγχειρητικά καθιστώντας δυσχερή την ανίχνευση γνωσιακών διαταραχών, αφού είναι αδύνατο να επιτευχθούν χαμηλότερες βαθμολογίες μετεγχειρητικά.^{dexxxiv} Καλό είναι επομένως να αποφεύγονται πολύ εύκολα ή δύσκολα τεστ, ενώ προτείνεται η ταυτόχρονη εφαρμογή δοκιμασιών με χρονομέτρηση της ταχύτητας αντίδρασης του ασθενή σε συγκεκριμένες εργασίες. Στην περίπτωση αυτή, η αποφυγή της βαθμολόγησης εξαλείφει τις πιθανότητες για την εμφάνιση των παραπάνω φαινομένων. Ιδεώδης πάντως είναι ο συνδυασμός δοκιμασιών βαθμολογίας και χρονομέτρησης. Στα τεστ βαθμολογίας το ιδανικό είναι να μην μπορεί να επιτευχθεί από κανέναν η μέγιστη ή η ελάχιστη βαθμολογία. Στις δοκιμασίες χρονομέτρησης καλό είναι, εκτός από το χρόνο αντίδρασης, να καταγράφονται και τα λάθη που γίνονται, αφού ο συνδυασμός μειωμένης ταχύτητας και λάθους είναι εκείνος που χαρακτηρίζει τη ΜΓΔ.^{12, 19, 44}

Ο αριθμός και το είδος των δοκιμασιών που εφαρμόζονται σε κάθε περίπτωση καθορίζονται από τον εκάστοτε ερευνητή και τις δυνατότητες που του παρέχονται. Ο μεγαλύτερος περιορισμός προέρχεται από το χρόνο που μπορεί να διατεθεί για την ολοκλήρωση των τεστ. Στις περισσότερες περιπτώσεις η επιλογή αποτελεί μια συμβιβαστική λύση ανάμεσα στην εκτίμηση όσο το δυνατόν περισσότερων γνωσιακών πεδίων και σε ένα λογικό χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τα 30 λεπτά περίπου. Το εύρος του αριθμού των δοκιμασιών είναι μεγάλο, αρκετές έρευνες χρησιμοποιούν ένα ή δύο τεστ, παράλληλα υπάρχουν άλλες που εφαρμόζουν συστοιχία από περισσότερες από δέκα δοκιμασίες.⁵⁵⁶ Όσον αφορά στο θέμα αυτό, φαίνεται ότι πολλές φορές οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα στην απόδοσή τους ανάμεσα σε διαφορετικές δοκιμασίες κι έτσι να εμφανίζονται αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη ΜΓΔ.¹⁷⁷ Έτσι, αν χρησιμοποιηθεί μεγάλος αριθμός δοκιμασιών, αυξάνεται η πιθανότητα της τυχαίας ανακάλυψης της ΜΓΔ. Φυσικά, δεν αναιρείται η σπουδαιότητα των σύνθετων τεστ που εξετάζουν διαφορετικά πεδία της γνωσιακής λειτουργίας, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ανίχνευσης γνωσιακών ελλειμμάτων. Αποδεικνύεται ότι η μνήμη είναι η περισσότερο εξεταζόμενη λειτουργία, είτε μόνη της, είτε σε συνδυασμό με την ικανότητα μάθησης. Συχνή, αλλά σε μικρότερο βαθμό είναι η διερεύνηση των λειτουργιών της προσοχής, της συγκέντρωσης και των λεκτικών και γλωσσικών ικανοτήτων.⁹¹ Από τα πλέον δημοφιλή τεστ εκτίμησης της μνήμης και της εκμάθησης αποτελούν το **Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)**, το **Wechsler Memory Scale (WMS)**, το **WAIS Digit Span** και το **Memory Scanning Test**. Αρκετά συνήθη στην εφαρμογή είναι τα **Trailmaking Test A** και **B** και το **WAIS-R digit-symbol** για την εκτίμηση της προσοχής, της συγκέντρωσης και της αντίληψης, όπως επίσης και τα σύνθετα τεστ **Mini-Mental Status Examination (MMSE)** και **Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised**.^{19, 91}

Στη διεθνή διάσκεψη για τη ΜΓΔ συστήθηκε η χρήση τεσσάρων συγκεκριμένων τεστ για την ανίχνευση των γνωσιακών ελλειμμάτων. Πρόκειται για το **Rey Auditory Verbal Learning Test**, τα **Trailmaking Test A** και **B** καθώς και το **Grooved pegboard**.²³ Το **RAVLT** χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μνημονικής λειτουργίας και της ικανότητας εκμάθησης. Ο εξεταστής διαβάσει στον εξεταζόμενο μία λίστα από 15 λέξεις χωρίς συσχέτιση μεταξύ τους, την οποία προσπαθεί να ανακαλέσει ο εξεταζόμενος, με οποιαδήποτε σειρά. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται πέντε φορές, ακολουθεί δεύτερη λίστα 15

λέξεων την οποία ο ασθενής πρέπει να ανακαλέσει μία φορά και στη συνέχεια, μετά από ένα διάλειμμα 20 λεπτών γίνεται προσπάθεια ανάκλησης της αρχικής λίστας.² Τα Trailmaking Test A και B εφαρμόζονται για την εκτίμηση της προσοχής και της εκτέλεσης εργασιών και απαιτεί από τον εξεταζόμενο να ενώσει 25 διαδοχικές τελείες, οι οποίες στον τύπο A του τεστ αντιστοιχούν σε αριθμούς, ενώ στον τύπο B μεταξύ των αριθμών παρεμβάλλονται και γράμματα.^{dcxxxv} Το Grooved Pegboard αποτελεί ένα τεστ επιδεξιότητας, στο οποίο ο εξεταζόμενος καλείται να τοποθετήσει 25 ράβδους σε ισάριθμες οπές με θυρίδες, οι οποίες ταιριάζουν με κάθε διαφορετική ράβδο σαν κλειδί με κλειδα-ριά, εκτιμώντας με τον τρόπο αυτό την ψυχοκινητική λειτουργική ικανότητα.^{dcxxxvi} Στην ISPOCD χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα τεστ. Το **Visual Verbal Learning Test**, που αποτελεί παραλλαγή του RAVLT, το **Concept Shifting Task** που βασίζεται στο Trailmaking Test, το **Stroop Colour Word Test** και το **Letter Digit Coding Test**.¹⁹ Ο σκοπός του Stroop Colour Word Test είναι ο εξεταζόμενος να αναφέρει το χρώμα των λέξεων που είναι τυπωμένες με διαφορετικό χρώμα μελανιού από τη λέξη που υποδηλώνουν. Για παράδειγμα η λέξη “κόκκινο” είναι τυπωμένη με μπλε μελάνι και η σωστή απάντηση είναι το “μπλε”. Εκτιμά την επιλεκτική προσοχή καθώς και την ταχύτητα επεξεργασίας, παρέχοντας έτσι μια συνολική εκτίμηση των εκτελεστικών λειτουργιών. Τέλος το Letter Digit Coding Test αποτελείται από εννέα γράμματα σε κάθε ένα από τα οποία αντιστοιχεί ένας αριθμός, με τον εξεταζόμενο να καλείται να συμπληρώσει τους σωστούς αριθμούς που αντιστοιχούν σε σειρές γραμμάτων. Θεωρείται ένας ικανοποιητικός τρόπος εκτίμησης της ταχύτητας επεξεργασίας της πληροφορίας, της οπτικής αντίληψης, των κινητικών λειτουργιών και της οπτικής μνήμης.²

Το Mini Mental State Examination (MMSE) χρησιμοποιείται πολύ συχνά στις έρευνες για τη ΜΓΔ και αποτελεί μία ικανοποιητική μέθοδο σφαιρικής εκτίμησης της γνωσιακής λειτουργίας εξετάζοντας τον προσανατολισμό, τη γλώσσα, την ικανότητα υπολογισμού, τη μνήμη και την οπτικοχωρική αναπαραγωγή.^{dcxxxvii} Αρχικά σχεδιάστηκε ως εργαλείο για την αντίληψη ατόμων με άνοια. Ωστόσο, αργότερα χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες έρευνες που αφορούσαν στη ΜΓΔ. Το πλεονέκτημά του είναι ότι παρέχει σφαιρική εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας, ενώ με την εύκολη εφαρμογή του και το μικρό χρόνο που απαιτείται για την εκτέλεσή του δεν είναι κουραστικό, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους ασθενείς.⁵⁵⁵ Παρουσιάζει σημαντική αξιοπιστία σε διαδοχικές επαναλήψεις, καθώς και μεταξύ διαφορετικών εξεταστών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά για την εκτίμηση γνωσιακών διαταραχών, ιδιαίτερα κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.¹⁹¹ Ωστόσο, η σχετική ευκολία του παρουσιάζει τον κίνδυνο του φαινομένου οροφής, λόγω των υψηλών επιδόσεων που μπορεί να επιτευχθούν, δυσκολεύοντας έτσι την αντίληψη μικρών μεταβολών της γνωσιακής λειτουργίας, ενώ παράλληλα επιτρέπει σε σημαντικό βαθμό το φαινόμενο εκμάθησης.^{dcxxxviii} Πρόκειται για μια δοκιμασία που αμφισβητείται από πολλούς, ωστόσο χρησιμοποιείται από άλλους, διατηρώντας έτσι τη θέση της στην έρευνα για τη ΜΓΔ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ

Από την εισαγωγή του στην κλινική χρήση, το σεβοφλουράνιο αποτελεί σταθερά έναν από τους πλέον επιτυχημένους και δημοφιλείς εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες, με ευρεία χρήση παγκοσμίως. Οι ιδιαίτερες φυσικοχημικές του ιδιότητες έχουν επιτρέψει την εφαρμογή του σε μεγάλο αριθμό και είδη επεμβάσεων όπου απαιτείται η χρήση αναισθητικών.

4.1 Φαρμακολογία και φαρμακοκινητική

Το σεβοφλουράνιο ανακαλύφθηκε το 1971 στις Ηνωμένες Πολιτείες, ωστόσο παρέμεινε στο περιθώριο για δύο περίπου δεκαετίες λόγω μειονεκτημάτων που παρατηρήθηκαν στις έρευνες της φάσης-I. Αυτά ήταν η απελευθέρωση ιόντων φθορίου κατά τον μεταβολισμό του και η αντίδραση με το υλικό soda lime που χρησιμοποιείται για την απορρόφηση του διοξειδίου του άνθρακα στα κυκλικά αναισθησιολογικά συστήματα. Η σύγχρονη έγκριση της χρήσης του ενφλουρανίου και του ισοφλουρανίου ενίσχυσε την τάση απόρριψης του σεβοφλουρανίου. Ωστόσο, στα τέλη της δεκαετίας του 1980 στην Ιαπωνία το ενδιαφέρον ανανεώθηκε, υπήρξε επανεκκίνηση των ερευνών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδηγώντας στην έγκριση της χρήσης του, αρχικά στη χώρα αυτή το 1990, στην Κεντρική και Νότια Αμερική το 1994, ενώ λίγο αργότερα (1995) ακολούθησε η Ευρώπη καθώς και η έγκριση του FDA (**Food and Drug Administration**) στις Η.Π.Α. ^{dcxxxix}

Ως προς τη χημική του δομή το σεβοφλουράνιο είναι πολυαλογονωμένος -με φθόριο- μεθυλ-ισοπροπυλαιθέρας [(φθοριομεθυλ-2,2,2,-τριφθορομεθυλ)αιθυλαιθέρας]. Σε φυσική μορφή είναι υγρό, άχρωμο, άφλεκτο, με ήπια μη-ερεθιστική οσμή. Η MAC του στους ενήλικους κυμαίνεται από 1,7 έως 2,05, ελαττούμενη με την πάροδο της ηλικίας, ενώ η μερική πίεση των ατμών του στους 20° C είναι 157 mmHg. Όπως και οι περισσότεροι εισπνεόμενοι παράγοντες, το σεβοφλουράνιο χορηγείται μέσω ειδικού προρυθμισμένου εξατμιστήρα, αποκλειστικού για το συγκεκριμένο αναισθητικό. ^{dcxli}

Ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητας αίματος/αερίου (0,65) του σεβοφλουρανίου, μεγαλύτερος μόνο του δεσφλουρανίου, επιτρέπει τη γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσής του στις κυψελίδες, κατ'επέκταση και στον εγκέφαλο, προκαλώντας ταχύτερη εισαγωγή στην αναισθησία αλλά και αφύπνιση σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες, εκτός φυσικά του δεσφλουρανίου. Όσον αφορά στην κατανομή στους ιστούς, το μεγαλύτερο τμήμα του κατανέμεται στους μύες και στα πλούσια αιμάτωσης όργανα, λιγότερο δε στο λίπος. ^{dcxli}

Το σεβοφλουράνιο υφίσταται βιομετατροπή στο ήπαρ, σε ποσοστό 3-5%, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με το κυτόχρωμα P450 να θεωρείται υπεύθυνο για τη διαδικασία αυτή. Το κύριο οργανικό προϊόν της μετατροπής, περίπου το 82% του συνόλου, αποτελεί η εξαφθοροϊσοπροπανόλη (**hexafluoroisopropanol-HFIP**), ενώ σε μικρότερα ποσοστά παράγονται ανόργανα ιόντα φθορίου και διοξείδιο του άνθρακα. Το HFIP μετατρέπεται σε υδατοδιαλυτό γλυκουρονίδιο το οποίο και αποβάλλεται μέσω των ούρων. ^{dcxliii} Ο βαθμός μεταβολισμού φαίνεται ότι πέρα από τη δόση, εξαρτάται και από το χρόνο έκθεσης στο σεβοφλουράνιο, γεγονός που έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα αλλά και από παρατηρήσεις στον άνθρωπο, ωστόσο μετά το όριο των 7 ωρών έκθεσης στον παράγοντα δεν αποδεικνύεται περαιτέρω αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού. ^{dcxliii}

4.2 Επιδράσεις στα ζωικά συστήματα

Οι επιδράσεις του σεβοφλουρανίου στα καρδιαγγειακό σύστημα είναι γενικά ήπιες και καλώς ανεκτές στις περισσότερες περιπτώσεις. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με άλλους παράγοντες, έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση του σεβοφλουρανίου συνοδεύεται από σταθερότητα της καρδιακής συχνότητας, χωρίς μεγάλες αυξομειώσεις, σημαντικό πλεονέκτημα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Σε συγκεντρώσεις έως 1,0 MAC δεν έχει παρατηρηθεί μεταβολή το καρδιακού ρυθμού όπως και σε μεγαλύτερες, έως 1,5 MAC. Έχει αναφερθεί μικρή αύξηση σε συγκεντρώσεις της τάξεως των 2,0 MAC, ωστόσο αυτή δεν ήταν σημαντική και οπωσδήποτε πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη που προκλήθηκε από το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο.^{dcxliv, dcxlv} Αυξανόμενου του βάθους αναισθησίας η καρδιακή συχνότητα ελαττώνεται, ωστόσο και πάλι σε μικρότερο βαθμό από το δεσ-φλουράνιο και το ισοφλουράνιο, ενώ και μετά από τη χειρουργική τομή η αύξηση της καρδιακής συχνότητας είναι μικρότερη κατά τη χρήση σεβοφλουρανίου.^{dcxlvii} Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, λόγω της ελάττωσης των συστηματικών αντιστάσεων αλλά και της ήπιας καταστολής του μυοκαρδίου, προκαλείται μικρή μείωση της μέσης τιμής της. Σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρεται ότι η πτώση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη, σε γενικές γραμμές όμως είναι μικρότερη από εκείνη που προκαλείται από το ισοφλουράνιο αλλά και το δεσφλουράνιο.^{dcxlviii} Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αμετάβλητη καρδιαγγειακή συχνότητα μπορεί να ελαττώσει την καρδιακή παροχή. Ωστόσο, δυνητικά αποτελεί πλεονέκτημα για την εισαγωγή της αναισθησίας σε επεμβάσεις όπου απαιτείται σχετική υπόταση, προς περιορισμό των απωλειών αίματος ή της αποφυγής οιδήματος, όπως οι ορθοπαιδικές και οι νευροχειρουργικές.^{dcxlviii} Η καταστολή της μυοκαρδιακής λειτουργίας με ελάττωση της συσταλτικότητας έχει παρατηρηθεί σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 1,5 MAC, ενώ επιπλέον έχει αναφερθεί παράταση του QT και του QTc διαστήματος, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται ότι ενισχύει την αρρυθμογόνο δράση της επινεφρίνης.^{dcxlix, dcl, dcli}

Το σεβοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή, η οποία αρχικά εκδηλώνεται με αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας και ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου σε βαθμό τέτοιο που τελικά ο κατά λεπτό αερισμός να είναι χαμηλός. Πάντως, η προκαλούμενη αναπνευστική καταστολή είναι λιγότερο έντονη από την προκαλούμενη από το ενφλουράνιο και το ισοφλουράνιο σε παρόμοιες συγκεντρώσεις.^{dclii} Επίσης, σε συγκέντρωση 0,1 MAC δε φαίνεται να καταστέλει το υπερκαπνικό ερέθισμα.^{dcliii} Δεν είναι ερεθιστικό για τις αεροφόρες οδούς, ενώ εμφανίζει σημαντικές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, γεγονός που το καθιστά ιδανικό παράγοντα για τη χρήση σε ασθενείς με υπεραντι-δραστικότητα των αεραγωγών, με ιστορικό βρογχικού άσθματος, καθώς και για την αντι-μετώπιση του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου.^{dcliv}

Όσον αφορά στις επιδράσεις επί του ήπατος, όλες οι έρευνες έχουν αποδείξει ότι η χρήση του σεβοφλουρανίου δε συνοδεύεται από δομικές ή λειτουργικές μεταβολές του οργάνου. Ακόμη και μετά από παρατεταμένη χορήγηση, δεν έχουν παρατηρηθεί μεταβολές των ηπατικών δοκιμασιών. Η ολική αιματική ροή προς το ήπαρ παραμένει σταθερή παρά μια μικρή μείωσή της στην πυλαία φλέβα η οποία αντισταθμίζεται από αντίστοιχη αύξηση της ροής στην ηπατική αρτηρία. Ακόμη και στην περίπτωση προϋπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας, το σεβοφλουράνιο φαίνεται ότι γίνεται καλά ανεκτό κατά τη διατήρηση της αναισθησίας, χωρίς περαιτέρω επιβάρυνση της λειτουργίας του οργάνου.^{dclv, dclvi, dclvii}

Από την εισαγωγή του στην κλινική πράξη το 1990 στην Ιαπωνία, το σεβοφλουράνιο προκάλεσε ανησυχία σχετικά με πιθανές βλαπτικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία, αφενός λόγω του μεταβολισμού του σε ανόργανο φθόριο, γνωστό νεφροτοξικό στοιχείο, αφετέρου λόγω του σχηματισμού ενός νέου μεταβολικού προϊόντος, του συστατικού A (**compound A**). Πρόκειται για ένα οργανικό μόριο που προέρχεται από την αντίδραση του αερίου με το υλικό soda lime το οποίο χρησιμοποιείται για την δέσμευση του διοξειδίου του άνθρακα και έχει σχετιστεί με την εμφάνιση νεφροτοξικότητας τουλάχιστον σε πειρα-

ματόζωα.^{dclviii} Όσον αφορά τα ιόντα φθορίου, είναι γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις τα επίπεδά τους στον ορό, μετά τη χρήση σεβοφλουρανίου, υπερβαίνουν τα 50μM, τιμή η οποία θεωρείται το όριο για την πρόκληση νεφροτοξικότητας. Ωστόσο, νεφροτοξικότητα ή νεφρική ανεπάρκεια σε κλινικό επίπεδο δεν έχει αναφερθεί. Το γεγονός αυτό έχει αποδοθεί στη μικρή διαλυτότητα του σεβοφλουρανίου στους ιστούς, με αποτέλεσμα το μικρότερο χρόνο παραμονής του στους νεφρούς, αλλά και στον μικρής έκτασης νεφρικό μεταβολισμό, λόγω του σημαντικά μεγαλύτερου αντίστοιχου ηπατικού.^{dclix, dclx, dclxi, dclxii} Ο σχηματισμός του συστατικού A ευνοείται κατά τη χρήση ροής φρέσκων αερίων μικρότερης των 2 lit/min.^{dclxiii} Ωστόσο η δυναμική του για την πρόκληση νεφροτοξικότητας στον άνθρωπο δεν είναι ξεκάθαρη. Έρευνες αποδεικνύουν ότι σε ροές κάτω των 2 lit/min η συγκέντρωση του συστατικού στο εισπνεόμενο μίγμα είναι περίπου 29 ppm, η οποία θεωρείται χαμηλότερη από τον ουδό πρόκλησης νεφροτοξικότητας σε επίμυες.^{dclxiv} Από παρατηρήσεις στον άνθρωπο δεν προκύπτουν σημαντικές μεταβολές στις μετρήσεις της κρεατινίνης, της γλυκόζης των ούρων, της λευκοματίνης και των πρωτεϊνών, ακόμη και σε ροές 1 lit/min επί 4 ώρες.^{dclxv} Οποιοσδήποτε μεταβολές που έχουν παρατηρηθεί είναι παροδικές, ενώ απαντώνται και σε άλλα εισπνόμενα αναισθητικά και, επομένως, μάλλον δε δύναται να αποδοθούν στο compound A.^{dclxvi} Σε κάθε περίπτωση, δεν μπορεί να θεωρηθεί βλαπτική η δράση του στους νεφρούς, ακόμη και σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο συστήνεται η χρήση του με ροές φρέσκων αερίων άνω του 1 lit/min, ενώ σε ροές 1-2 lit/min η έκθεση στο αέριο δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 2 MAC-h.^{dclxvii, dclxviii}

Στον εγκέφαλο φαίνεται ότι το σεβοφλουράνιο στερείται, σε μεγάλο βαθμό, ανεπιθύμητων αντιδράσεων, αν και όχι πάντα. Συγκεκριμένα, η εγκεφαλική αιματική ροή διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, σε χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις έως και 1,5 MAC, ενώ ελαττώνεται και η κατανάλωση οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη διατήρηση ευνοϊκού ισοζυγίου. Η ενδοκράνια πίεση παρουσιάζει μικρή μόνο, δόσοεξαρτώμενη αύξηση με παράλληλη όμως ελάττωση των αγγειακών αντιστάσεων.⁵²⁵ Επίσης, η ελάττωση της ενδοκράνιας πίεσης με την πρόκληση υποκαπνίας φαίνεται ότι επιτυγχάνεται καλύτερα με τη χρήση σεβοφλουρανίου σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο.^{dclxix} Έχουν αναφερθεί περιστατικά επιληπτογόνου ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας μετά από χρήση σεβοφλουρανίου σε άτομα χωρίς προηγούμενο σχετικό ιστορικό, τα οποία ανένηψαν φυσιολογικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα απεικονιστικού και νευρολογικού ελέγχου. Σε γενικές γραμμές πάντως δε μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο για την εκδήλωση επιληψίας, ωστόσο φαίνεται ότι απαιτούνται περισσότερες έρευνες προς την κατεύθυνση αυτή.^{dclxx}

4.3 Αναισθητικές χρήσεις

Η 15ετής, το λιγότερο, διεθνής εμπειρία από τη χρήση του σεβοφλουρανίου σε πολλά είδη και μεγάλο αριθμό επεμβάσεων, έχει οδηγήσει στη διαπίστωση μιας σειράς πλεονεκτημάτων κατά την εφαρμογή του. Πρόκειται για έναν αποτελεσματικό αναισθητικό παράγοντα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για την εισαγωγή όσο και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας σε ενήλικες και παιδιά, σε προγραμματισμένες αλλά και επείγουσες επεμβάσεις, με μεγάλη ασφάλεια.

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα είναι η δυνατότητα εισαγωγής στην αναισθησία με εισπνοή μέσω μάσκας (mask induction). Η απουσία ερεθισμού των αεραγωγών, ο μικρός συντελεστής διαλυτότητας αίματος/αερίου και η έλλειψη οσμής το καθιστούν πραγματικά ιδανικό για την εισαγωγή με μάσκα. Πρόκειται για σημαντικό πλεονέκτημα στις περιπτώσεις απόφραξης της τραχείας ή προβλεπόμενης δύσκολης διασωλήνωσης, καθώς και όταν υπάρχει δυσκολία, έλλειψη συνεργασίας ή φόβος του ασθενή για τη φλεβοκέντηση.^{dclxxi} Δύο τρόποι είναι οι συνηθέστεροι, η μέθοδος της ζωτικής χωρητι-

κότητας (**Vital Capacity Rapid Inhalation Induction-VCRII**) και η συμβατική μέθοδος εισαγωγής, του αναπνεόμενου όγκου (tidal breathing). Στην VCRII ο ασθενής μετά από μια έντονη εκπνοή μέχρι τον υπολειπόμενο όγκο, εισπνέει μίγμα του αναισθητικού, υψηλής συγκέντρωσης (έως 8%), μέχρι τη ζωτική χωρητικότητα.^{dclxxii} Με την άλλη μέθοδο ο ασθενής αναπνέει κανονικά μίγμα υψηλής συγκέντρωσης σε σεβοφλουράνιο, μέχρι την απώλεια της συνείδησης. Έχει αποδειχθεί ότι η πρώτη μέθοδος απαιτεί πολύ λιγότερο χρόνο για την απώλεια συνείδησης, στην πραγματικότητα το μισό από τη δεύτερη μέθοδο, με ταυτόχρονη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας.^{dclxxiii} Οι χρόνοι αυτοί είναι συγκρίσιμοι με τις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούνται ενδοφλέβια αναισθητικά και αρκετά μικρότεροι από το αλοθάνιο, το οποίο επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εισαγωγή με μάσκα.^{dclxxiv, dclxxv} Το γεγονός ότι το σεβοφλουράνιο δεν αυξάνει τις εκκρίσεις των αεραγωγών ευνοεί περαιτέρω τις διαδικασίες αυτές, αφού ελαττώνεται σημαντικά ο κίνδυνος λαρυγγόσπασμου, βήχα ή συγκράτησης της αναπνοής.^{dclxxvi} Είναι προφανές ότι τα παραπάνω προσδίδουν στο σεβοφλουράνιο σημαντικό πλεονέκτημα έναντι άλλων παρα-γόντων στην παιδιατρική αναισθησία, όπου η εισαγωγή με μάσκα συνηθίζεται λόγω του άγχους αλλά και των αντιδράσεων των μικρών ασθενών στο φόβο του αποχωρισμού των γονέων και της φλεβοκέντησης. Αναφέρεται μεγάλος αριθμός ερευνών, με πολύ θετικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, ταχύτητα και ασφάλεια της μεθόδου σε βρέφη αλλά και μεγαλύτερα παιδιά.^{dclxxvii, dclxxviii} Επιπλέον, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παι-διατρικούς ασθενείς, ο αερισμός με υψηλές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου επιτρέπει την εύκολη εισαγωγή λαρυγγικής μάσκας, αλλά και την εκτέλεση λαρυγγοσκόπησης και στο-ματοτραχειακής διασωλήνωσης χωρίς τη χορήγηση μυοχαλαρωτικού παράγοντα. Έτσι, παρατηρήθηκε ότι αερισμός με συγκέντρωση σεβοφλουρανίου 6-7%, επιτρέπει την τοπο-θέτηση λαρυγγικής μάσκας σε 1,7 λεπτά και τη διασωλήνωση της τραχείας σε 6,4 λεπτά χωρίς τη χορήγηση μυοχαλαρωτικού. Η διασωλήνωση επιταχύνεται κατά 1,7 λεπτά εάν συγχορηγείται και υποξείδιο του αζώτου.⁶⁷⁶

Στα πλεονεκτήματά του συμπεριλαμβάνονται η ταχεία εγρήγορηση, προσανατολισμός και ανάνηψη από την αναισθησία, καθώς και η γρηγορότερη εκτέλεση εντολών. Στους τομείς αυτούς παρουσιάζει σαφώς καλύτερο προφίλ από το ισοφλουράνιο αλλά σε πολύ μεγάλο βαθμό και από την προποφύλη.⁶⁶⁸

Ο υπολογισμός του κόστους της ιατρικής περίθαλψης έχει επικεντρώσει τη μελέτη, σε σημαντικό βαθμό, και στο οικονομικό σκέλος των ιατρικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένης και της αναισθησίας. Η χρήση του σεβοφλουρανίου, παρά το ότι πρόκειται για σχετικά καινούργιο παράγοντα, αποδεικνύεται ότι δεν επιβαρύνεται από ιδιαίτερα υψηλό κόστος. Έτσι, φαίνεται ότι γενικά η χρήση του είναι λιγότερο ακριβή από αυτή της προποφύλης, συγκρίσιμη με του δεσφλουρανίου, ενώ είναι μάλλον ακριβότερο από το ισοφλουράνιο.⁶⁶² Σε μελέτη στις Η.Π.Α. το κόστος εισαγωγής στην αναισθησία σε ασθενή βάρους 70 κιλών υπολογίστηκε για το σεβοφλουράνιο μεταξύ 4,15 και 8,06 αμερικανικών δολλαρίων, ανάλογα με τη συγχορήγηση ή όχι υποξειδίου του αζώτου και τις χρησιμοποιούμενες ροές φρέσκων αερίων, ενώ το αντίστοιχο κόστος για την προποφύλη ανήλθε στα 9,36 δολάρια. Στην περίπτωση της συγχορήγησης μυοχαλαρωτικού με την προποφύλη, το κόστος αυξάνεται κατά 7-12 δολάρια επιπλέον. Παρομοίως, το κόστος διατήρησης της αναισθησίας με 1 MAC σεβοφλουρανίου και 67% υποξειδίου του αζώτου στα 3 lit/min για 1 ώρα υπολογίστηκε σε 8,35 δολάρια, ενώ για την ίδια διάρκεια η χορήγηση προποφύλης με οποιοδήποτε και μυοχαλαρωτικά κόστισε 20 δολάρια.^{dclxxix}

Συμπερασματικά, το σεβοφλουράνιο συγκεντρώνει χαρακτηριστικά τα οποία το καθιστούν, σε αρκετές περιπτώσεις, ιδανικό στη χρήση του. Ιδιαίτερα δε η δυνατότητα εισαγωγής στην αναισθησία με μάσκα στα παιδιά αποτέλεσε το σημαντικότερο λόγο της δημοφιλίας του στη συγκεκριμένη αναισθησιολογική υποειδικότητα. Συνοδεύεται από σημαντικά πλεονεκτήματα στην εφαρμογή του, ελκυστικό προφίλ ως προς τις επιδράσεις

του στα ζωτικά συστήματα, λογικό κόστος στη χρήση του, ενώ ταυτόχρονα στερείται σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έχει παρατηρηθεί ότι, κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου, πολλοί ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν μια σειρά από διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας όπως παραλήρημα, άνοια αλλά και αμνησιακές μεταβολές. Εκτός αυτών, μπορεί να προκληθούν ελλείμματα σε διάφορα γνωσιακά πεδία όπως στην ικανότητα εκμάθησης,

τη μνήμη, την ανάκληση πληροφοριών, στις εκτελεστικές λειτουργίες όπως ο προγραμματισμός και η οργάνωση, γλωσσικές διαταραχές που αφορούν στην κατανόηση και το λεξιλόγιο, αλλά και διάσπαση της προσοχής ή ελάττωση της ταχύτητας διαχείρισης της πληροφορίας. Η επιδείνωση σε περισσότερα του ενός γνωσιακά πεδία, στα οποία περιλαμβάνεται η μνήμη, αποδίδεται με τον όρο Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία. Πρόκειται για μετρήσιμη έκπτωση της εγκεφαλικής λειτουργίας με διάφορες νευρογνωσιακές δοκιμασίες, οι οποίες εκτιμούν ένα ή περισσότερα γνωσιακά πεδία.

Η συχνότητα της ΜΓΔ ποικίλλει και δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια αφού τα παρατηρούμενα ποσοστά στις διάφορες έρευνες παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ τους. Επιπλέον, διάφορα μεθοδολογικά ζητήματα όπως η χρήση ή μη της ομάδας ελέγχου, τα χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης, το είδος και ο χρόνος εφαρμογής των δοκιμασιών, καθιστούν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών δύσκολη, χωρίς τη δυνατότητα εξαγωγής αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Μολαταύτα, έχει επιτυχθεί ο προσδιορισμός διαφόρων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της ΜΓΔ όπως η προχωρημένη ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, προϋπάρχουσες νευρογνωσιακές και ψυχολογικές διαταραχές, όπως επίσης και μεταβολικά νοσήματα ή ακόμη και η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί, σε σημαντικό βαθμό, περιεγχειρητικά γεγονότα όπως η διαταραχή της εγκεφαλικής οξυγόνωσης, η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού στη χειρουργική επέμβαση, οι εμβολές σε εγκεφαλικά αγγεία, αλλά και μεταβολές στο κεντρικό χολινεργικό σύστημα, τα οποία θεωρούνται πιθανά αίτια για την πρόκληση της ΜΓΔ. Παράλληλα, έχει μελετηθεί και η επίδραση διαφόρων αναισθητικών παραγόντων, τόσο ενδοφλέβιοι όσο και εισπνεόμενοι, με ποικίλα αποτελέσματα. Είναι γεγονός ωστόσο ότι η μεγάλη πλειοψηφία των παρατηρήσεων προέρχονται από περιστατικά καρδιοχειρουργικής, επί των οποίων άλλωστε υπήρξαν και οι πρώτες αναφορές για την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων.

Τα τελευταία χρόνια εκφράστηκε η άποψη της πιθανής συσχέτισης του βάθους αναισθησίας με το μετεγχειρητικό πόνο, με διάφορες έρευνες να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η βαθύτερη αναισθησία σχετίζεται με μικρότερες ανάγκες σε αναλγητικά κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Ωστόσο, στις έρευνες αυτές δεν γίνεται εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας του ασθενή μετά την επέμβαση, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει την αντίληψη του πόνου, θέτοντας έτσι σε αμφιβολία τα συμπεράσματά τους. Επιπλέον, αρκετά πρόσφατα τέθηκε το ζήτημα της επίδρασης του βάθους αναισθησίας στην εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά. Στο γεγονός αυτό συνέτεινε η επινόηση μιας σειράς τεχνικών μέτρησης του αναισθητικού επιπέδου. Η σχετική έρευνα είναι αρκετά περιορισμένη σε έκταση, ιδιαίτερα όσον αφορά σε μη καρδιοχειρουργικά περιστατικά, ωστόσο το θέμα παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον αφού στην περίπτωση που η εκδήλωση ΜΓΔ συσχετιστεί με το βάθος αναισθησίας, τότε θα είναι δυνατή η ρύθμισή του, ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητα γνωσιακά ελλείμματα μεταγχειρητικά. Επομένως, δεν είναι προς το παρόν σαφής η συσχέτιση μετεγχειρητικού πόνου και διεγχειρητικού βάθους αναισθησίας, όπως επίσης και η σχέση αντίληψης του μετεγχειρητικού πόνου και γνωσιακής λειτουργίας του ασθενή. Παράλληλα, δεν έχει προσδιοριστεί η επίδραση συγκεκριμένων αναισθητικών σχημάτων στη σχέση ανάμεσα στο διεγχειρητικό βάθος αναισθησίας, τη γνωσιακή λειτουργία μετεγχειρητικά καθώς και τον μετεγχειρητικό πόνο.

Με βάση με τα παραπάνω ως κύριος στόχος της παρούσας μελέτης καθορίστηκε ο εξής:

- Η διερεύνηση της επίδρασης του διαφορετικού βάθους της γενικής αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, σε μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις και σε

συνδυασμό με μετεγχειρητική αναλγησία με συνδυασμό μορφίνης-κεταμίνης, στην μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Ειδικό Μέρος

6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το κλινικό στάδιο της μελέτης πραγματοποιήθηκε εξ ολοκλήρου στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Γ. Γεννηματάς”, και διήρκεσε περίπου ένα έτος. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν προέρχονταν στο σύνολό τους από την Α’ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

6.1 ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τύπος:	Προοπτική, διπλή-τυφλή-τυχαιοποιημένη
Τυχαιοποίηση:	Γεννήτρια αριθμών
Παρεμβατική:	Όχι
Κλινική:	Ναι
Πειραματική:	Όχι
Περιβάλλον:	Δύο Τεταρτοβάθμια Νοσοκομεία της Ελληνικής Επικράτειας: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας και Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Γ. Γεννηματάς” (University Teaching Hospitals)
Θεσμικό Περιβάλλον:	Όροι Ελσίνκι [Good Medical Practice] Πλαίσιο ΕΟΦ Έγκριση Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Έγκριση Επιστημονικής Επιτρ. Γ.Ν.Θ. “Γ. Γεννηματάς”
Ειδικοί Όροι:	Κανονισμός Εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επίβλεψη – Ανάδραση:	Όπως προβλέπεται από τους παραπάνω όρους. Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή. Ανά έτος υποβολή αναφοράς προόδου. Δημοσιοποίηση αποτελεσμάτων – συμπερασμάτων.
Έγγραφη Συγκατάθεση:	Ναι
Διαθεσιμότητα πόρων:	Ο εγκατεστημένος και αναλώσιμος εξοπλισμός και τα φάρμακα ήταν όλα διαθέσιμα στο Νοσοκομείο της μελέτης. Οι αναισθητικές και άλλες τεχνικές δεν είχαν ιδιαιτερότητες ή διαφορές από τις καθημερινά χρησιμοποιούμενες στην αντιμετώπιση των ασθενών.
Χρηματοδότηση:	Η μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε από τρίτες πηγές.

6.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Υποψήφιοι για ένταξη στο πρωτόκολλο της μελέτης θεωρήθηκαν ασθενείς ηλικίας 20 έως 70 ετών, και των δύο φύλων, οι οποίοι ύστερα από διάγνωση καρκίνου του προστάτη ή του νεφρού επρόκειτο να υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή ή νεφρεκτομή αντίστοιχα. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να συμπεριληφθούν δύο φορές στη μελέτη σε περίπτωση που υποβάλλονταν σε δεύτερη επέμβαση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους,

ενώ εξαιρέθηκαν όσοι ασθενείς αρχικά συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, ωστόσο υποβλήθηκαν εκ νέου σε επέμβαση εντός του πρώτου μετεγχειρητικού 24ώρου.

Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν σε ασθενείς με ταξινόμηση κατά **ASA (American Society of Anesthesiologists)** μεγαλύτερη από III, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρόσφατη (εντός επτά ημερών) επέμβαση υπό γενική αναισθησία, δείκτη μάζας σώματος (**Body Mass Index-BMI**) υψηλότερο από 30 kg/m², νευρολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές, σοβαρή καρδιακή νόσο (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, σημαντικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άλλη σοβαρή αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου πνευμονική νόσο, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό λήψης εξαρτησιογόνων ουσιών, αλκοολισμού, θεραπείας με αντικαταθλιπτικά, αναφερόμενης αλλεργίας σε κάποιον από τους αναισθητικούς ή αναλγητικούς παράγοντες που θα χρησιμοποιούνταν, καθώς επίσης και ύπαρξης σημαντικών διαταραχών της ακοής ή της όρασης όπως και χρονίων επώδυνων συνδρόμων.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες. Την ομάδα **L-BIS (low BIS)**, στην οποία οι τιμές του διφασματικού δείκτη διατηρούνταν διεγχειρητικά σε επίπεδα μεταξύ 20 και 30 και την ομάδα **H-BIS (high BIS)** όπου οι τιμές του BIS διατηρήθηκαν σε τιμές μεταξύ 50 και 60. Η τυχαιοποίηση βασίστηκε σε κωδικούς από γεννήτρια αριθμών οι οποίοι τοποθετήθηκαν σε διαδοχικούς αδιαφανείς φακέλους, το άνοιγμα των οποίων πραγματοποιούνταν λίγο πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία. Σε όλους τους ασθενείς γινόταν λεπτομερής επεξήγηση σχετικά με το πρωτόκολλο, τους σκοπούς και τους δυνητικούς κινδύνους, μετά την οποία λαμβανόταν η έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους.

6.3 ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ως προνάρκωση διαζεπάμη από του στόματος σε δόση 0,1mg/kg μία ώρα προ της εισαγωγής τους στο χειρουργείο. Με δεδομένα τα κριτήρια αποκλεισμού δεν κρίθηκε σκόπιμη η παράλειψη του προαναισθητικού παράγοντα σε κανέναν από τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Με την άφιξη του ασθενή στη χειρουργική αίθουσα γινόταν η σύνδεσή του στο monitor για τον έλεγχο των ζωτικών λειτουργιών του καθώς και η τοποθέτηση μάσκας Venturi για τη χορήγηση οξυγόνου σε όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας μέχρι την εισαγωγή στην αναισθησία. Συγκεκριμένα, το ηλεκτροκαρδιογραφικό monitoring περιλάμβανε την απεικόνιση 5 απαγωγών του με ταυτόχρονη ανάλυση του ST διαστήματος, ενώ παράλληλα γινόταν καταγραφή της αρχικής τιμής της καρδιακής συχνότητας (τιμή αναφοράς). Η παρακολούθηση της οξυγόνωσης εξασφαλιζόταν με την τοποθέτηση σφυγμικού οξυγονόμετρου, ενώ το monitoring των αναπνευστικών αερίων συμπλήρωνε η ανάλυση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, του υποξειδίου του αζώτου και του σεβοφλουρανίου. Ακολουθούσε η εξασφάλιση περιφερικής ενδοφλέβιας οδού με καθετήρα 18-gauge, για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων, ωστόσο μετά την έναρξη της αναισθησίας ένας δεύτερος περιφερικός φλεβικός καθετήρας 18-gauge τοποθετούνταν στο άλλο άκρο. Στη μετωπιαία περιοχή κάθε ασθενή εφαρμοζόταν, μετά από επιμελή καθαρισμό με διάλυμα αλκοόλης, αισθητήρας BIS τεσσάρων σημείων σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, ο οποίος ακολούθως συνδεόταν με το monitor του BIS (BISxp; Aspect Medical Systems, Norwood, Massachusetts, USA). Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν με αναίμακτη μέθοδο μέχρι τον καθετηριασμό της κερκιδικής αρτηρίας, με καθετήρα 20-gauge, προς εξασφάλιση άμεσης μέτρησης, ενώ πριν την έναρξη της εισαγωγής στην αναισθησία γινόταν καταγραφή της τιμής της μέσης αρτηριακής πίεσης η οποία και αποτελούσε την τιμή αναφοράς. Επιπρόσθετα, τοποθετούνταν ρινογαστρικός καθετήρας Levin καθώς και καθετήρας της ουροδόχου κύστεως Folley, μετά την εισα-

γωγή στην αναισθησία, όπως επίσης και η τοποθέτηση ρινοφαρυγγικού αισθητήρα για τη συνεχή μέτρηση της θερμοκρασίας του ασθενή. Το monitoring ολοκληρωνόταν με τη χρήση νευροδιεγέρτη (Innervator 272, Fischer & Paykel Healthcare Ltd, Auckland, New Zealand), με τον οποίο γινόταν εκτίμηση της απάντησης στη διέγερση του ωλενίου νεύρου με την εφαρμογή του συρμού των τεσσάρων διεγέρσεων (**train-of-four, TOF**), ώστε να επιτυγχάνεται ο ακριβής έλεγχος του νευρομυϊκού αποκλεισμού και να διευκολύνεται η επαρκής χορήγηση του μυοχαλαρωτικού παράγοντα.

Μετά από τουλάχιστον τρία λεπτά προοξυγόνωσης, η εισαγωγή στην αναισθησία ξεκινούσε με εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανίλης σε δόση 0.5 mg/kg ακολουθούμενη από συνεχή στάγδην χορήγηση του φαρμάκου με αρχικό ρυθμό 0.1 mg/kg/min μέσω ειδικής αντλίας συνεχούς έγχυσης (Braun, Perfusor, Space, USA). Περίπου τριάντα δευτερόλεπτα αργότερα χορηγούνταν προποφόλη, σε δόση 2 mg/kg, ακολουθούμενη από τη χορήγηση ροκουρονίου, για τη διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, σε δόση 0.6 mg/kg. Μετά τη διασωλήνωση οι ασθενείς τέθηκαν σε μηχανισμό αερισμό (Julian, Draeger, Germany) με μίγμα υποξειδίου του αζώτου σε οξυγόνο, του οποίου η εισπνεόμενη συγκέντρωση ήταν 33% και τη ταυτόχρονη χρήση σεβοφλουρανίου (Sevorane 100% w/w; Abbott Laboratories Ltd, UK) ως κύριου αναισθητικού παράγοντα, με σταθερή ροή φρέσκων αερίων ίση με 3 l/min. Η χορηγούμενη συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου τιτλοποιούνταν με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνονταν -πριν τη χειρουργική τομή- αλλά και να διατηρούνταν σε ολόκληρη τη διάρκεια της επέμβασης οι τιμές BIS εντός των ορίων που καθόριζε το πρωτόκολλο, δηλαδή 20-30 στην ομάδα L-BIS και 50-60 στην ομάδα H-BIS, χωρίς ωστόσο να γινόταν σε καμία περίπτωση υπέρβαση του επιπέδου των 2 MAC. Γινόταν καταγραφή της τελοεκπνευστικής συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου κάθε δέκα λεπτά, από τη στιγμή μετά την εισαγωγή στην αναισθησία μέχρι το τέλος της επέμβασης, οπότε και υπολογιζόταν η μέση τιμή του πτητικού. Επίσης, η συνεχής έγχυση της ρεμιφεντανίλης γινόταν με τιτλοποίηση αυτής, έτσι ώστε αφενός η μέση αρτηριακή πίεση κάθε ασθενή να διατηρείται εντός ενός εύρους τιμών με απόκλιση μέχρι 25% από την τιμή αναφοράς, αφετέρου δε η καρδιακή συχνότητα να παραμένει άνω των 45 b/min, ενώ η μέγιστη τιμή της να μην υπερβαίνει περισσότερο από 25% την τιμή αναφοράς. Επί ταχυκαρδίας ή/και υπέρτασης χορηγούνταν εφάπαξ δόση ρεμιφεντανίλης ίσης με 1 mg/kg και στην περίπτωση που η αντιμετώπιση δεν ήταν επαρκής γινόταν ανάλογη αύξηση του ρυθμού συνεχούς έγχυσης. Στην περίπτωση υπότασης ή βραδυκαρδίας ο ρυθμός ελαττωνόταν σταδιακά μέχρι την αποκατάσταση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, ενώ σε εμμένουσες περιπτώσεις (MAP<25% από την τιμή αναφοράς ή καρδιακή συχνότητα < 45 b/min) χορηγούνταν μικρή δόση φαινυλεφρίνης (100 µg) ή ατροπίνης (0,5 mg) αντίστοιχα. Η διεγχειρητικά χορήγηση υγρών περιελάμβανε τόσο κρυσταλλοειδή διαλύματα (Ringer's lactated solution) όσο και κολλοειδή (Voluven 130/0.4; Beijing Fresenius Pharmaceutical Co., Ltd-BFP, Beijing, China), με την αρχική να αφορά σε κολλοειδές όγκου ίσου με 8 ml/kg σωματικού βάρους, ενώ η υπόλοιπη αποτελούνταν κυρίως από κρυσταλλοειδές, σε όγκο που καθοριζόταν από τις ανάγκες των ασθενών. Χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων γινόταν εφόσον οι διεγχειρητικές απώλειες αίματος υπερέβαιναν το 15% του εκτιμώμενου όγκου αίματος κάθε ασθενή.

Η μετεγχειρητική αναλγησία εξασφαλίστηκε με την εφαρμογή ενός πολυπαραγοντικού αναλγητικού σχήματος στο οποίο η μορφίνη αποτέλεσε τον κύριο φαρμακευτικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, τριάντα λεπτά πριν το τέλος της επέμβασης χορηγούνταν ως δόση εφόδου μορφίνης το ένα τρίτο της υπολογιζόμενης ημερήσιας δόσης, μαζί με ρακεμική κεταμίνη (Ketamin, racemic mixture; DeltaSelect, Pfullingen, Germany) σε δόση ίση με 10 mg και ταυτόχρονη εφάπαξ χορήγηση παρεκοξίμπης ίσης με 40 mg. Ακολούθως, γινόταν η σύνδεση της αντλίας συνεχούς χορήγησης (INFUSOR, portable elastometric infusion system, Baxter, USA) η οποία περιείχε μορφίνη (το υπόλοιπο της υπολογιζόμενης ημερήσιας δόσης, από την αναλογία 18-[ηλικία*0,15]) και κεταμίνη (σε δόση

ίση με 130 µg/kg/h) στην περιφερική φλεβική γραμμή.^{dclxxx} Επιπλέον, οντασετρόνη δόσης ίσης με 8 mg συμπεριλαμβανόταν στο διάλυμα της αντλίας ως προφύλαξη έναντι της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου. Η χορήγηση του σεβοφλουρανίου διακόπτονταν μετά τη σύγκλειση των πτυχών του περιτοναίου και η έγχυση της ρεμιφεντανίλης με την έναρξη της συρραφής του δέρματος. Για την αναστροφή της υπολειπόμενης δράσης του μυοχαλαρωτικού χορηγούνταν νεοστιγμίνη 2,5 mg μαζί με ατροπίνη 1 mg για την αποφυγή χολινεργικών εκδηλώσεων.

Μετά την αποδιασωλήνωση οι ασθενείς μεταφέρονταν στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας για την μετεγχειρητική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, κορεσμός σε οξυγόνο) ανά δεκαπέντε λεπτά. Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνταν οξυγόνο μέσω ρινικών καθετήρων, με ροή 2 lit/min για τριάντα λεπτά ή περισσότερο αν ήταν αναγκαίο. Η εκτίμηση του πόνου γινόταν ανά χρονικά διαστήματα των δεκαπέντε λεπτών με την εφαρμογή της δεκαβάθμιας κλίμακας VAS (visual analogue scale) όπου το μηδέν αντιστοιχεί στην απουσία πόνου και το δέκα στον εντονότερο πόνο που νοιώθει ο ασθενής.^{dclxxxi} Στην περίπτωση που το VAS σύμφωνα με τον ασθενή ήταν πάνω από 3, σε ακινησία, χορηγούνταν παρακεταμόλη σε δόση 20 mg/kg. Επί εμμένοντος πόνου χορηγούνταν επιπρόσθετες τμηματικές δόσεις μορφίνης 1-2 mg. Στην περίπτωση που ο ασθενής ανέφερε ναυτία ή έκανε έμετο χορηγούνταν οντασετρόνη 4 mg. Η εγρήγορση του ασθενούς εκτιμούνταν με την τροποποιημένη δεκαβάθμια κλίμακα Aldrete κατά τα πρώτα εξήντα λεπτά μετεγχειρητικά. Επίδοση άνω του οκτώ αποτελούσε κριτήριο επαρκούς ανάνηψης και ο ασθενής μεταφερόταν στην κλινική για τη συνέχεια της νοσηλείας του.^{dclxxxii}

6.4 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ-ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Κατά την μετεγχειρητική περίοδο γινόταν εκτίμηση του πόνου του εκάστοτε ασθενούς τόσο σε ακινησία όσο και κατά το βήχα, πάντα σύμφωνα με την κλίμακα VAS, σε δύο χρονικά σημεία, 8 και 24 ώρες μετά την επέμβαση. Επί τιμής VAS άνω του τρία χορηγούνταν επιπλέον αναλγητικά σύμφωνα με τα πρωτόκολλα αναλγησίας της ουρολογικής κλινικής, δηλαδή παρακεταμόλη 15 mg/kg και επιπλέον παρεκοξίμη 40 mg επί εμμένοντος πόνου. Στις περιπτώσεις όπου ο πόνος επέμενε παρά τα προηγούμενα αναλγητικά, ήταν δυνατή η χορήγηση επιπλέον μορφίνης σε τμηματικές δόσεις των 2 mg μέχρι την ύφεση του άλγους. Η εκτίμηση του πόνου γινόταν από γιατρό του αναισθησιολογικού τμήματος ο οποίος αγνοούσε το ερευνητικό πρωτόκολλο.

Η καταγραφή αφορούσε στο σύνολο των επιπλέον αναλγητικών όπως και της συνολικής ποσότητας της χορηγούμενης μορφίνης κατά το πρώτο μετεγχειρητικό εικοσιτετράωρο. Επίσης, καταγράφονταν οι τιμές VAS ηρεμίας και σε κίνηση στις οκτώ και στις εικοσιτέσσερες ώρες (VAS₈, VAS₂₄). Επιπλέον, καταγράφηκε ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας στους οποίους απαιτήθηκε η χορήγηση επιπλέον αναλγητικών τόσο κατά την παραμονή στη μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας. Στις παραπάνω καταγραφές προστίθενται εκείνες που αφορούν στη συνολική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, τη συνολική ποσότητα της χορηγούμενης ρεμιφεντανίλης διεγχειρητικά, τη μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου, καθώς και το συνολικό όγκο των χορηγούμενων υγρών και το είδος τους, όπως επίσης και του αίματος. Αξίζει να αναφερθεί η καταγραφή του χρονικού διαστήματος από τη στιγμή διακοπής της χορήγησης του σεβοφλουρανίου μέχρι την επίτευξη τιμής BIS ίσης με 90 (BIS90).

Για την εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών εφαρμόστηκε το Mini Mental State Examination μεταφρασμένο στα ελληνικά.⁶³⁷ Η δοκιμασία εκτιμά πέντε παραμέτρους της γνωσιακής λειτουργίας, τον προσανατολισμό, την ικανότητα εγγραφής,

την προσοχή και τον υπολογισμό, την ικανότητα ανάκλησης και τη γλωσσική κατανόηση. Συγκεκριμένα παρουσιάζει τις εξής ερωτήσεις-δοκιμασίες κατά παράμετρο:

A. Προσανατολισμός (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση, σύνολο δέκα βαθμοί)

1. όνομα νοσοκομείου
2. σε ποια πόλη είσαι τώρα;
3. τι χρονιά είναι;
4. τι μήνας είναι;
5. ποια η σημερινή ημερομηνία;
6. σε ποια περιοχή βρίσκεσαι;
7. σε ποιο κράτος βρίσκεσαι;
8. σε ποιο όροφο του κτηρίου βρίσκεσαι;
9. ποια μέρα της εβδομάδας είναι;
10. τι εποχή του χρόνου είναι;

B. Εγγραφή (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση, σύνολο τρεις βαθμοί)

1. ονομάστε τρία αντικείμενα και ζητήστε από τον ασθενή να τα επαναλάβει (τα αντικείμενα αναφέρονται ανά ένα δευτερόλεπτο και ζητείται η επανάληψή τους στη συνέχεια μέχρι και τα τρία να επαναλαμβάνονται σωστά)

Γ. Προσοχή-Υπολογισμός (ένας βαθμός για κάθε σωστή πράξη, μέγιστο πέντε βαθμοί)

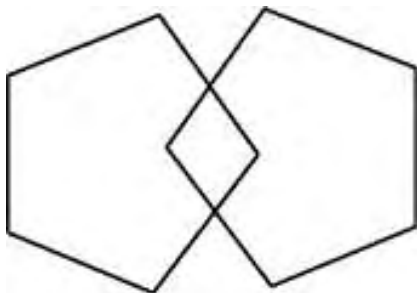
1. ζητήστε από τον ασθενή να αφαιρεί τον αριθμό 7 από το 100

Δ. Ανάκληση (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση, σύνολο τρεις βαθμοί)

1. επανάλαβε τα τρία προηγούμενα αντικείμενα

Ε. Γλωσσική κατανόηση (σύνολο εννέα βαθμοί)

1. δείχνουμε ένα ρολόι και ένα μολύβι και ζητάμε να το ονομάσει (ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση, σύνολο δύο βαθμοί)
2. λέμε στον ασθενή “κλειδί, κλαδί, κερί” και ζητάμε να επαναλάβει (ένας βαθμός για τη σωστή απάντηση)
3. εκτέλεση της εντολής: “πάρε ένα χαρτί με το δεξί χέρι σου, δίπλωσέ το στα δύο και τοποθέτησέ το στο πάτωμα” (τρεις βαθμοί για τη σωστή εκτέλεση)
4. διάβασε και εκτέλεσε την εντολή: “κλείσε τα μάτια σου” (ένας βαθμός για τη σωστή εκτέλεση)
5. γράψε οποιαδήποτε ολοκληρωμένη πρόταση (με υποκείμενο, ρήμα, αντικείμενο, ένας βαθμός για το σωστό)
6. αντίγραψε το παρακάτω σχήμα (πρέπει να εμφανίζονται και οι δέκα γωνίες και οι δύο να διασταυρώνονται, ένας βαθμός)



Η μέγιστη δοκιμασία της εξέτασης είναι οι τριάντα βαθμοί, ενώ βαθμολογία μικρότερη των εικοσιντριών βαθμών προεγχειρητικά θεωρήθηκε ενδεικτική γνωσιακών διαταραχών, με αποτέλεσμα των αποκλεισμό των ασθενών από το πρωτόκολλο. Η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας εκτελούνταν σε δύο χρονικές στιγμές. Την ημέρα πριν από την πραγματοποίηση του χειρουργικής επέμβασης καθώς και 24 ώρες μετά το τέλος της. Καταγράφονται οι επιδόσεις ανά παράμετρο, όπως και το σύνολο, ενώ υπολογίζονται οι τυχόν μεταβολές επίσης και στις δύο περιπτώσεις. Για την εκτέλεση της δοκιμασίας προεγχειρητικά επιλέχθηκε χώρος στον οποίο ο ασθενής βρισκόταν μόνος μαζί με τον ερευνητή, μακριά από ήχους ή γεγονότα που θα μπορούσαν να αποσπάσουν την προσοχή του και ο οποίος διέθετε επαρκή φωτισμό ώστε να επιτρέπεται απρόσκοπτα η ανάγνωση, η γραφή και ο σχεδιασμός από τον ασθενή. Ο χρόνος που διέθετε κάθε ασθενής ήταν επαρκής για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας, ωστόσο δεν ήταν δυνατό να υπερβεί τα δεκαπέντε λεπτά και, σε κάθε περίπτωση, ήταν ίδιος για όλους.

6.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μελέτη περιλάμβανε κυρίως ποσοτικά δεδομένα (π.χ. ηλικία, σωματομετρικά δεδομένα, διάρκεια επέμβασης κ.ο.κ.) καθώς και δεδομένα διατεταγμένης κλίμακας (ordinal data π.χ. ASA, κλίμακα πόνου VAS, μορφωτικό επίπεδο). Η περιγραφική στατιστική των δεδομένων περιλαμβάνει την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση της κατανομής (mean & Standard Deviation, SD) για τα ποσοτικά δεδομένα, ενώ για τα δεδομένα διατεταγμένης κλίμακας επιλέχθηκαν η διάμεση τιμή και το εύρος της κατανομής (median & range) ως καταλληλότερα. Η κανονικότητα της κατανομής των ποσοτικών δεδομένων για κάθε παράμετρο ελέγχθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk καθώς κάθε ομάδα περιελάμβανε 30 ασθενείς. Εφόσον πληρούνταν το κριτήριο της κανονικότητας οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων (between group comparisons) γίνονταν με την δοκιμασία independent samples t-test. Εάν δεν πληρούνταν το κριτήριο της κανονικότητας καθώς και για δεδομένα διατεταγμένης κλίμακας, οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων γίνονταν με τη μη παραμετρική ανάλογη δοκιμασία, Mann-Whitney U-test. Προκειμένου για συγκρίσεις μέσα σε κάθε ομάδα (within group comparisons) που αφορούσαν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (π.χ. προεγχειρητική και μετεγχειρητική μέτρηση του ίδιου ασθενούς) χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία paired samples t-test και η μη παραμετρική ανάλογη δοκιμασία Wilcoxon signed rank test, εάν η πληρούνταν ή όχι το κριτήριο της κανονικότητας αντίστοιχα. Τέλος για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, όσον αφορά στο μορφωτικό επίπεδο, επιλέχθηκε η δοκιμασία X^2 ως καταλληλότερη επειδή το μορφωτικό επίπεδο είχε μόνο τρεις διαβαθμίσεις, υποχρεωτική, δευτεροβάθμια και μεταδευτεροβάθμια. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS 17.0 για λειτουργικό σύστημα Windows.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

7.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στο πρωτόκολλο συμπεριελήφθησαν 60 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1.

Δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών.

χαρακτηριστικά	ομάδα L-BIS (n=30)		ομάδα H-BIS (n=30)	
	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)
ηλικία (έτη)	60,8 ± 8,9	normal	57,4 ± 10,3	normal
βάρος (kg)	80,2 ± 10,6	P=0,015	79,5 ± 11,3	normal
ύψος (cm)	169,6 ± 7,1	P=0,025	173,4 ± 8,6	normal
BMI (kg/m ²)	27,87 ± 2,89	normal	26,42 ± 2,81	normal
προστατεκτομές	16	normal	15	normal
νεφρεκτομές	14	normal	15	normal
φύλο (Α/Θ)	27/3	normal	26/4	normal

Οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν ως προς την ηλικία (Levene's test for equality of variances p=0,531, independent samples t-test p=0,182), το δείκτη μάζας σώματος (Levene's test for equality of variances p=0,922, independent samples t-test p=0,054), καθώς επίσης και ως προς το φύλο και το είδος των επεμβάσεων. Επίσης, φαίνεται ότι οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους και ως προς το επίπεδο μόρφωσης των συμμετεχόντων (Chi-square, df=2, p=0,858, πίνακας 2).

Πίνακας 2.

Μορφωτικό επίπεδο των ασθενών.

επίπεδο εκπαίδευσης	ομάδα L-BIS	ομάδα H-BIS
A' βάθμια	9	11
B' βάθμια	13	12
μετά B' βάθμια	8	7

7.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε χρονικό διάστημα δεκατριών περίπου μηνών (Ιανουάριος 2007-Φεβρουάριος 2008), στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Γ. Γεννηματάς” και αφορούσε σε ασθενείς της Α' Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προστατεκτομές ή νεφρεκτομές κατά την περίοδο αυτή. Τα στοιχεία που αφορούν στις επεμβάσεις εμφανίζονται στον πίνακα 3. Έτσι, φαίνεται ότι η χρονική διάρκεια των επεμβάσεων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ($134,8 \pm 24,2$ λεπτά στην L-BIS έναντι $137 \pm 27,4$ λεπτών στην H-BIS, Levene's test for equality of variances $p=0,453$, independent samples t-test $p=0,747$). Στην ομάδα L-BIS χορηγήθηκαν $2351,7 \pm 2241,9$ ml κρυσταλλοειδών διαλυμάτων έναντι $2483,3 \pm 2127$ ml στην ομάδα H-BIS (Mann-Whitney U-test, $p=0,753$, γράφημα 1) ενώ η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων ανήλθε στην ομάδα L-BIS στα $1148,3 \pm 928,7$ ml και στην H-BIS στα $1027,7 \pm 992,3$ ml, χωρίς να υπάρχει σε κάθε περίπτωση στατιστικά σημαντική διαφορά (Mann-Whitney U-test, $p=0,635$, γράφημα 2). Όσον αφορά στη χορήγηση αίματος και παραγώγων, αυτή συμπεριέλαβε τη χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (packed red blood cells-PRBCs) εφόσον ο συνολικός όγκος των απωλειών αίματος υπερέβαινε το 15% του συνολικού κυκλοφορούντος όγκου του ασθενή. Και στην περίπτωση αυτή δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές, αφού η χορήγηση PRBCs στην ομάδα L-BIS έφθασε τα $283,7 \pm 342,6$ ml ενώ στην άλλη ομάδα στα $331,3 \pm 479,5$ ml (Mann-Whitney U-test, $p=0,994$, γράφημα 3). Η συνεχής έγχυση ρεμιφεντανίλης πραγματοποιούνταν μέσω ειδικής αντλίας και τροποποιούνταν ανάλογα με τις διεγχειρητικές αναλγητικές ανάγκες των ασθενών οι οποίες καθορίζονταν κυρίως μέσω των αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η συνολική ποσότητα της χορηγηθείσας ρεμιφεντανίλης καταγράφονταν στο τέλος κάθε επέμβασης και από αυτή προκύπτει ότι ανήλθε στα $1269,5 \pm 360,1$ μg στην ομάδα L-BIS και στα $1120,7 \pm 365,2$ μg στην άλλη ομάδα μελέτης, χωρίς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους (Levene's test for equality of variances $p=0,556$, independent samples t-test $p=0,117$, γράφημα 4). Η τελοεκπνευστική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου καταγράφονταν ανά δέκα λεπτά και στο τέλος υπολογίζονταν η μέση τιμή της. Σύμφωνα με αυτά, η μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση του πτητικού ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα L-BIS συγκριτικά με την ομάδα H-BIS ($3,36 \pm 0,49\%$ έναντι $0,98 \pm 0,27\%$, Mann-Whitney U-test, $p<0,0005$, γράφημα 5), γεγονός φυσικά αναμενόμενο αφού το σεβοφλουράνιο αποτέλεσε τον κύριο αναισθητικό παράγοντα και το μέσο για την επίτευξη των δύο διαφορετικών (περισσότερο και λιγότερο βαθύς) επιπέδων αναισθησίας μεταξύ των ομάδων μελέτης, καθιστώντας επομένως τις ανάγκες στην ομάδα L-BIS σημαντικά μεγαλύτερες. Επιπρόσθετα, και ο χρόνος BIS90 ήταν σημαντικά παρατεταμένος στην ομάδα χαμηλού BIS σε σύγκριση με εκείνη του υψηλού BIS ($24,5 \pm 5,6$ λεπτά έναντι $10,4 \pm 3,5$ λεπτών,

Levene's test for equality of variances $p=0,008$, independent samples t-test $p<0,0005$, γράφημα 6).

Πίνακας 3.

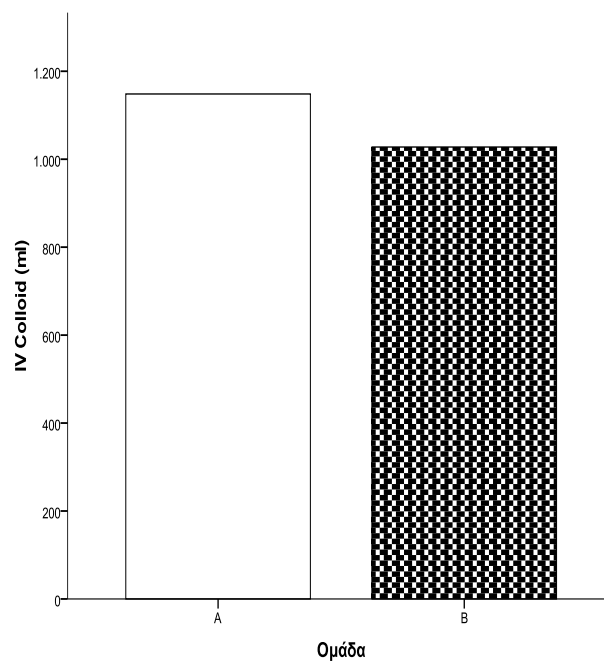
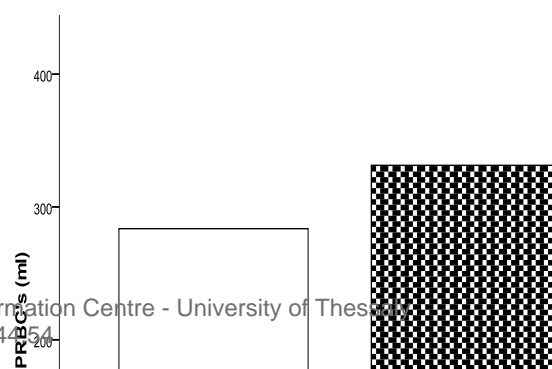
Στοιχεία της επέμβασης.

στοιχεία	ομάδα L-BIS		ομάδα H-BIS		επίπεδο σημαντικότητας
	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)	
διάρκεια (λεπτά)	134,8 ± 24,2	normal	137 ± 27,4	normal	ns
BIS 90 (λεπτά)	24,5 ± 5,6	normal	10,4 ± 3,5	normal	$p<0,0005$
IV κρυσταλλοειδή (ml)	2351,7 ± 2241,9	$P=0,002$	2483,3 ± 2127	$P=0,014$	ns
IV κολλοειδή (ml)	1148,3 ± 928,7	0,018	1027,7 ± 992,3	0,001	ns
PRBC's (ml)	283,7 ± 342,6	$<0,0005$	331,3 ± 479,5	$<0,0005$	ns
ρεμιφεντανίλη (μg)	1269,5 ± 360,1	normal	1120,7 ± 365,2	normal	ns
sevo (%)	3,36 ± 0,49	0,023	0,98 ± 0,27	0,001	$p<0,0005$

Γράφημα 1.

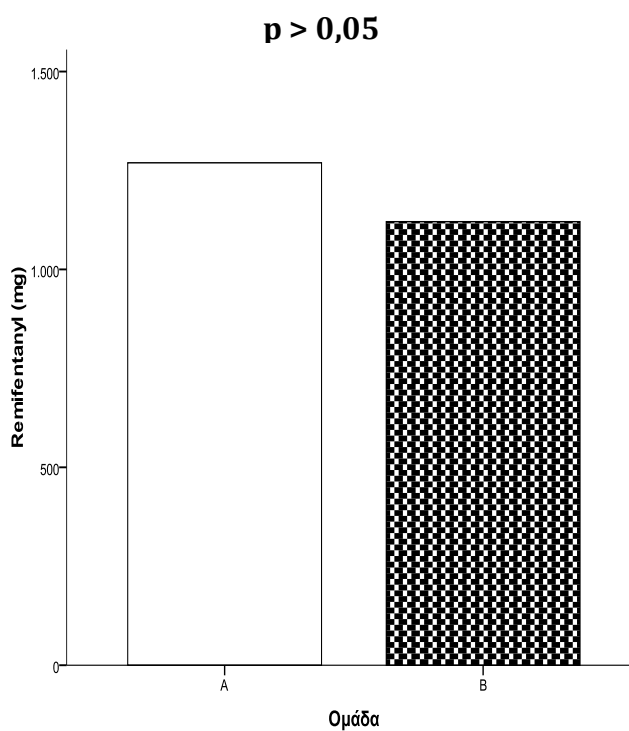
Χορήγηση κρυσταλλοειδών.



Γράφημα 2.**Χορήγηση κολλοειδών.** $p > 0,05$ **Γράφημα 3.****Χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών (PRBCs).**

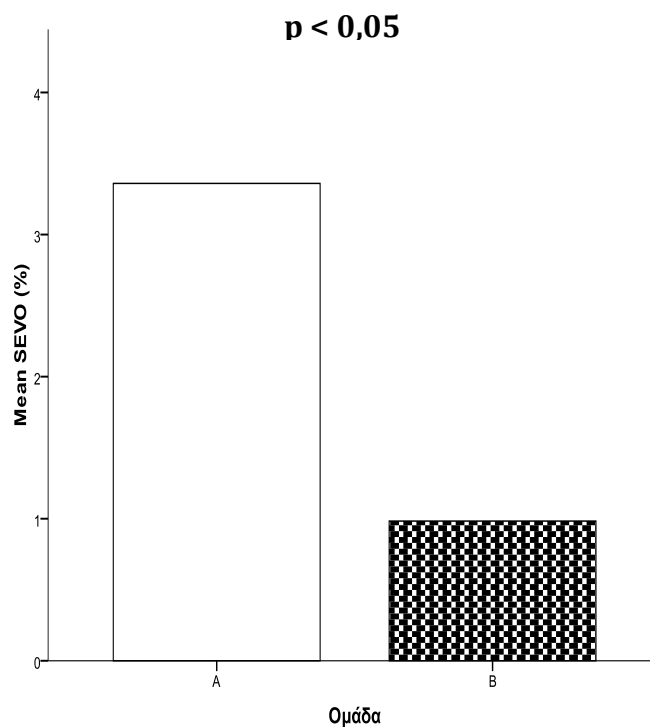
Γράφημα 4.

Συνολική χορηγηθείσα ποσότητα ρεμφεντανίλης.



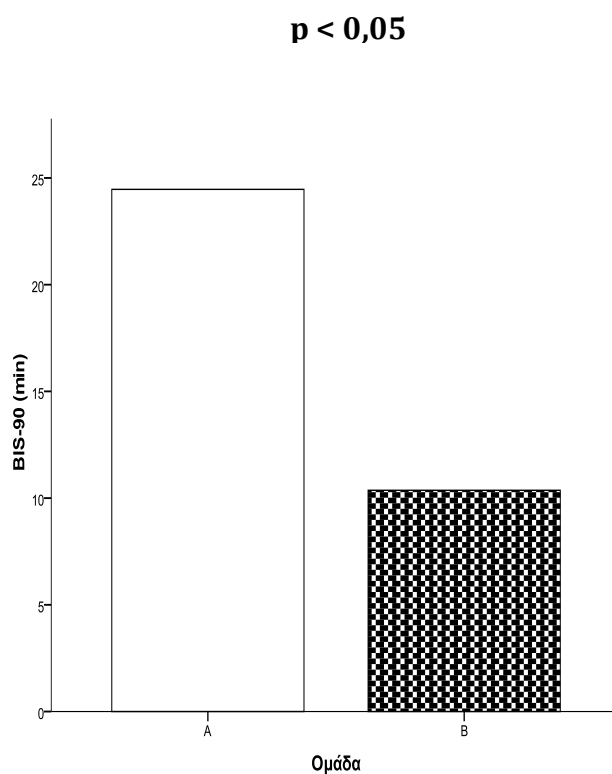
Γράφημα 5.

Μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση σεβοφλουρανίου.



Γράφημα 6.

Μέσος χρόνος BIS90.



7.3

Η μετεγχειρητική αναλγησία εξασφαλίστηκε μέσω ενός πολυπαραγοντικού σχήματος το οποίο συμπεριέλαβε τη χρήση κεταμίνης, παρεκοξίμπης (ειδικού αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης) και μορφίνης, η οποία αποτέλεσε και τον κύριο φαρμακευτικό παράγοντα του αναλγητικού σχήματος. Η χορήγηση ξεκινούσε μισή ώρα πριν την ολοκλήρωση

της επέμβασης και διαρκούσε 24 ώρες. Οι εφάπαξ δόσεις μορφίνης που χορηγήθηκαν στις δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά και, συγκεκριμένα, στην ομάδα L-BIS ήταν 3.27 ± 0.69 mg ενώ στην ομάδα H-BIS ήταν 3.80 ± 1.34 mg (Mann-Whitney U-test, $p=0.095$). Επίσης, η συνολική δόση μορφίνης που χορηγήθηκε (πέραν της εφάπαξ) ήταν $9,06 \pm 1.35$ mg στην ομάδα L-BIS και $9,79 \pm 1.49$ mg στην ομάδα H-BIS (Levene's test for equality of variances $p=0.828$, independent samples t-test $p=0.404$). Η εφάπαξ διεγχειρητική δόση κεταμίνης ήταν προκαθορισμένη για όλους τους ασθενείς στα 10 mg ενώ όσον αφορά στη συνολική ημερήσια δόση μέσω αντλίας, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, δηλαδή 249.47 ± 32.77 mg στην L-BIS ομάδα και 245.00 ± 34.14 mg στη H-BIS ομάδα (Mann-Whitney U-test, $p=0.7694$). Τα παραπάνω στοιχεία εμφανίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4.

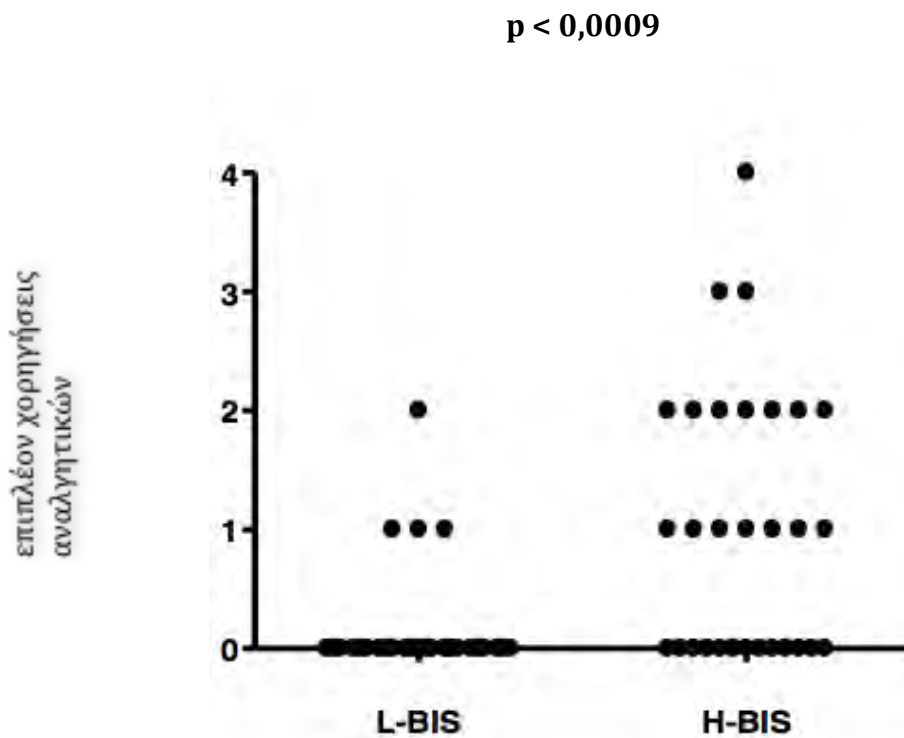
Στοιχεία της μετεγχειρητικής αναλγησίας.

φαρμακευτικός παράγοντας	ομάδα L-BIS		ομάδα H-BIS		επίπεδο σημαντικότητας
	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)	Mean±SD	Normality (Shapiro-wilk test)	
μορφίνη bolus (mg)	$3,27 \pm 0,69$	<0,0005	$3,80 \pm 1,34$	<0,0005	ns
μορφίνη 24h (mg)	$9,06 \pm 1,35$	normal	$9,79 \pm 1,49$	normal	ns
κεταμίνη 24h (mg)	$249,47 \pm 32,77$	0.009	$245,00 \pm 34,14$	normal	ns

Ωστόσο, σε περίπτωση εμμένου πόνου κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετεγχειρητικά μπορούσε να χορηγηθεί παρακεταμόλη (σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Ουρολογικής Κλινικής) καθώς και επιπλέον παρεκοξίμη ή και μορφίνη σε τμηματικές δόσεις των 1-3 mg έως υφέσεως του πόνου. Έτσι, σε 4 μόνο ασθενείς της ομάδας L-BIS απαιτήθηκε η επιπλέον χορήγηση αναλγητικών (εκτός μορφίνης), ωστόσο στην ομάδα H-BIS σε 17 ασθενείς απαιτήθηκε η ίδια χορήγηση, παρουσιάζοντας στατιστικά μια πολύ σημαντική διαφορά ($p<0.0009$, γράφημα 7)

Γράφημα 7.

Αριθμός ασθενών με επιπλέον χορηγήσεις αναλγητικών.



Η εκτίμηση της μετεγχειρητικής αναλγησίας έγινε με τη χρήση της δεκαβάθμιας οπτικής αναλογικής κλίμακας VAS όπου το μηδέν αντιστοιχεί στην πλήρη απουσία πόνου, το δέκα στον μέγιστο πόνο που μπορεί να νοιώσει ο ασθενής, ενώ το τρία θεωρήθηκε το όριο για την επίτευξη ικανοποιητικής αναλγησίας, πάνω από το οποίο χορηγούνταν επιπλέον αναλγητικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το VAS score, κατά την πρώτη εκτίμηση 8 ώρες μετά την επέμβαση, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην H-BIS ομάδα τόσο σε ακινησία [1 (0-4) έναντι 2 (0-8), $p=0,036$], όσο και σε βήχα [1 (0-5) έναντι 2 (2-9), $p=0,021$]. Ωστόσο, κατά τη δεύτερη εκτίμηση 24 ώρες μετά την επέμβαση δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 5).

Πίνακας 5.

Μετεγχειρητικό VAS score.

	L-BIS group	H-BIS group	
VAS score (μέση τιμή/εύρος τιμών)			
8h μετεγχειρητικά			
ακινησία	1 (0-4)	2 (0-8)	<i>P</i> =0.036
βήχας	1 (0-5)	2 (2-9)	<i>P</i> =0.021
24h μετεγχειρητικά			
ακινησία	0 (0-2)	1 (0-2)	<i>ns</i>
βήχας	0 (0-3)	1 (1-4)	<i>ns</i>

7.4 ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας έγινε με την εφαρμογή του MMSE test προεγχειρητικά την ημέρα προ της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και 24 ώρες μετεγχειρητικά, προκειμένου να ανιχνευθούν πιθανές μεταβολές, τόσο στο σύνολο της εξέτασης, όσο και στις επιμέρους κατηγορίες της (πίνακας 6). Όσον αφορά στις προεγχειρητικές επιδόσεις, φαίνεται ότι είναι παρόμοιες, αφού η μέση τιμή της L-BIS ομάδας, 26.83 ± 1.82 βαθμοί, και της H-BIS ομάδας, 26.83 ± 1.93 βαθμοί, δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Mann-Whitney U-test, $p=0.964$, πίνακας 6). Όσον αφορά στις επιμέρους κατηγορίες, κατά την προεγχειρητική εκτίμηση δεν φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από αυτές (πίνακας 6). Πρόκειται για σημαντική παρατήρηση, αφού οι δύο ομάδες έχουν ως σημείο εκκίνησης παρόμοιο γνωσιακό επίπεδο, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η σύγκρισή τους ως προς το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Με δεδομένη την απουσία διαφορών στα δημογραφικά και σωματομετρικά δεδομένα, τη διάρκεια και τα επιμέρους στοιχεία της επέμβασης (εκτός της συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου), οποιαδήποτε διαφορά έχει καταγραφεί μετεγχειρητικά μπορεί να αποδοθεί στο βάθος αναισθησίας. Ο πόνος, που ενδεχομένως να επηρέαζε την αντίληψη του πόνου, ενώ στο πρώτο οκτάωρο φαίνεται ότι είναι εντονότερος στην ομάδα L-BIS, στη συνέχεια φαίνεται ότι αντιμετωπίζεται επιτυχώς, έτσι ώστε τη στιγμή της δεύτερης εκτίμησης οι ασθενείς των δύο ομάδων να παρουσιάζουν τα ίδια χαμηλά επίπεδα πόνου. Επιπλέον, και η συνολική ποσότητα μορφίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς κατά τις 24 πρώτες ώρες μετά την επέμβαση είναι παρόμοια και στις δύο ομάδες, αφαιρώντας έτσι έναν επιπλέον παράγοντα που ενδεχομένως να επηρέαζε τη γνωσιακή λειτουργία.

Πίνακας 6.

Προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιδόσεις στο MMSE (σύγκριση μεταξύ των ομάδων).

Όπως προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών, στην ομάδα L-BIS προκαλείται μείωση της συνολικής επίδοσης στο MMSE από τους $26,83 \pm 1,82$ βαθμούς στους $25,63 \pm 1,80$ βαθμούς, η οποία είναι στατιστικώς σημαντική (Wilcoxon

	ομάδα L-BIS	ομάδα H-BIS	στατιστική διαφορά (Mann Whitney U test)
γνωσιακή λειτουργία (εξεταζόμενη παράμετρος)	Mean±SD	Mean±SD	
MMSE preop	$26,83 \pm 1,82$	$26,83 \pm 1,93$	ns
MMSE postop	$25,63 \pm 1,80$	$27,00 \pm 2,21$	p<0,05
προσανατολισμός preop	$9,83 \pm 0,38$	$9,80 \pm 0,41$	ns
προσανατολισμός postop	$9,47 \pm 0,57$	$9,73 \pm 0,45$	ns
εγγραφή preop	$3,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$	ns
εγγραφή postop	$3,00 \pm 0,00$	$2,97 \pm 0,18$	ns
προσοχή-υπολογισμός preop	$4,30 \pm 0,95$	$4,37 \pm 0,72$	ns
προσοχή-υπολογισμός postop	$4,10 \pm 1,18$	$4,27 \pm 1,05$	ns
ανάκληση preop	$2,03 \pm 0,89$	$1,93 \pm 1,08$	ns
ανάκληση postop	$1,93 \pm 0,78$	$2,23 \pm 0,77$	ns
γλωσσική κατανόηση preop	$7,67 \pm 0,96$	$7,73 \pm 0,97$	ns
γλωσσική κατανόηση postop	$7,13 \pm 0,97$	$7,80 \pm 1,13$	p<0,05

signed rank test, $p<0.0005$, πίνακας 7). Όσον αφορά στις επιμέρους παραμέτρους, φαίνεται ότι οι επιδόσεις στον προσανατολισμό ($9,83 \pm 0,38$ preop έναντι $9,47 \pm 0,57$ postop,

Wilcoxon signed rank test, $p=0,018$) και στη γλωσσική κατανόηση ($7,67 \pm 0,96$ preop έναντι $7,13 \pm 0,97$ postop, Wilcoxon signed rank test, $p<0.0005$) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μείωση. Αντίθετα, τόσο η ανάκληση, όσο και η εγγραφή αλλά και η προσοχή-υπολογισμός μένουν ανέπαφες (πίνακας 7).

Στην ομάδα H-BIS, η συνολική επίδοση στη δοκιμασία δε μεταβάλλεται σημαντικά μεταξύ της προεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής εξέτασης ($26,83 \pm 1,93$ preop έναντι $27,00 \pm 2,21$, Wilcoxon signed rank test, $p=0,391$). Παρόμοια, σε καμία από τις επιμέρους κατηγορίες του τεστ δεν παρατηρείται σημαντική μεταβολή μετεγχειρητικά σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές επιδόσεις (πίνακας 7).

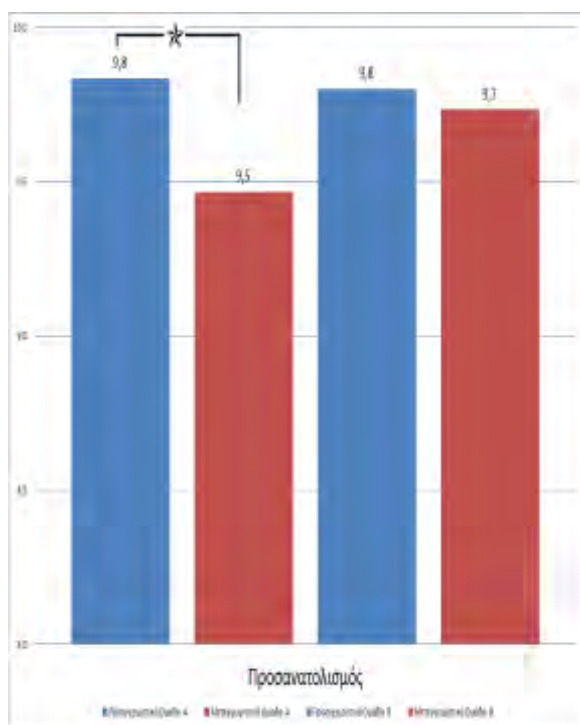
Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ των μεταγχειρητικών επιδόσεων των δύο ομάδων, προκύπτει ότι το συνολικό αποτέλεσμα της L-BIS είναι χαμηλότερο από το αντίστοιχο της H-BIS, διαφορά η οποία είναι στατιστικά σημαντική (25.63 ± 1.80 βαθμοί έναντι 27.00 ± 2.21 βαθμών, Mann-Whitney U-test, $p=0.018$, πίνακας 6). Αρκετά ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στις επιμέρους παραμέτρους της γνωσιακής λειτουργίας δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μεταγχειρητικά, εκτός από τον τομέα της γλωσσικής κατανόησης όπου η ομάδα L-BIS παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από την ομάδα H-BIS ($7,13 \pm 0,97$ βαθμοί έναντι $7,80 \pm 1,13$ βαθμών, Mann whitney U test $p=0.013$, πίνακας 6). Επομένως, το βάθος αναισθησίας φαίνεται ότι επηρεάζει τη γνωσιακή έκβαση, αφού το μεγαλύτερο βάθος φαίνεται ότι ελαττώνει τη συνολική επίδοση στο MMSE, επηρεάζοντας τον τομέα της γλωσσικής κατανόησης. Οι μεταβολές των επιδόσεων στο MMSE μεταξύ της προεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής εξέτασης μέσα στην κάθε ομάδα και ανάμεσα στις δύο ομάδες, σε κάθε παράμετρο του τεστ αλλά και στο σύνολό του, παρουσιάζονται και στα γραφήματα 8 α έως στ.

Πίνακας 7.

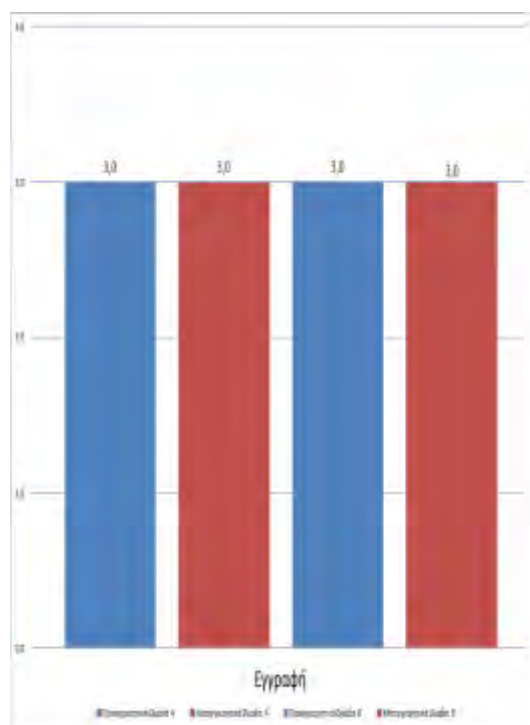
Προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιδόσεις στο MMSE (μεταβολές εντός των ομάδων).

	ομάδα L-BIS		ομάδα H-BIS	
MMSE (εξεταζόμενη παράμετρος)	Mean±SD	στατιστική διαφορά (Mann Whitney U test)	Mean±SD	στατιστική διαφορά (Mann Whitney U test)
MMSE preop	26.83 ± 1.82	p<0,0005	26,83 ± 1,93	ns
MMSE postop	25,63 ± 1.80		27,00 ± 2,21	
προσανατολισμός preop	9,83 ± 0,38	p<0,05	9,80 ± 0,41	ns
προσανατολισμός postop	9,47 ± 0,57		9,73 ± 0,45	
εγγραφή preop	3,00 ± 0,00	-	3,00 ± 0,00	ns
εγγραφή postop	3,00 ± 0,00		2,97 ± 0,18	
προσοχή preop	4,30 ± 0,95	ns	4,37 ± 0,72	ns
προσοχή postop	4,10 ± 1,18		4,27 ± 1,05	
ανάκληση preop	2,03 ± 0,89	ns	1,93 ± 1,08	ns
ανάκληση postop	1,93 ± 0,78		2,23 ± 0,77	
γλώσσα preop	7,67 ± 0,96	p<0,0005	7,73 ± 0,97	ns
γλώσσα postop	7,13 ± 0,97		7,80 ± 1,13	

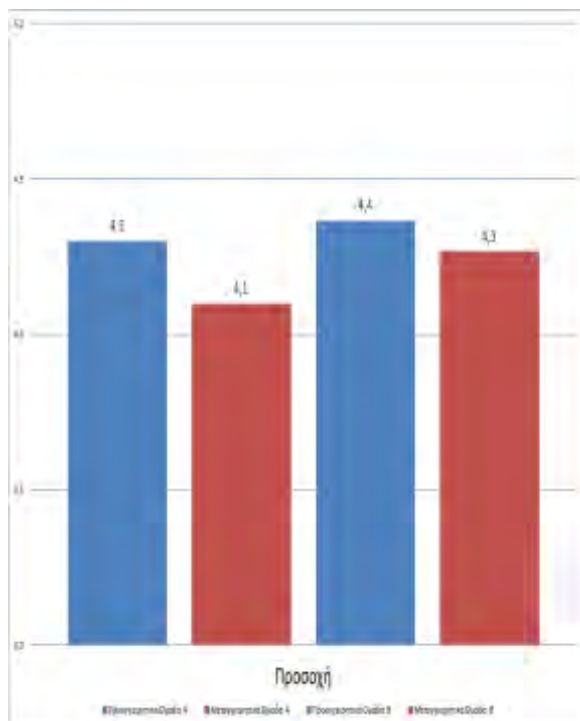
Γράφημα 8.



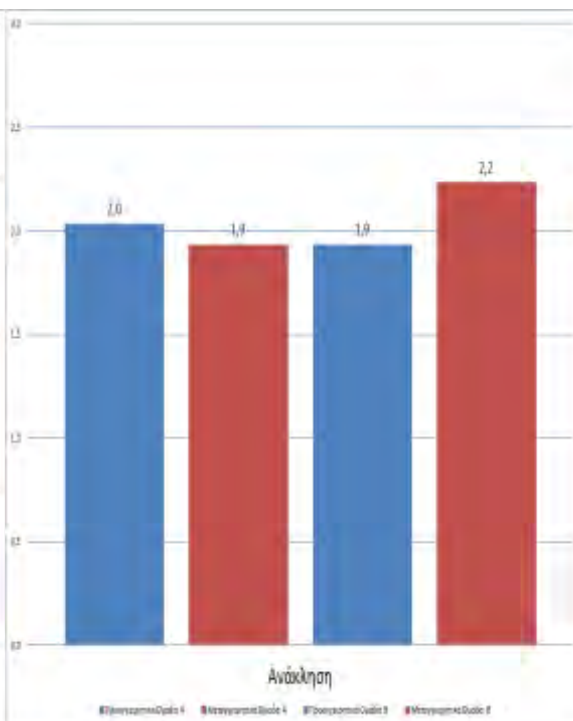
α



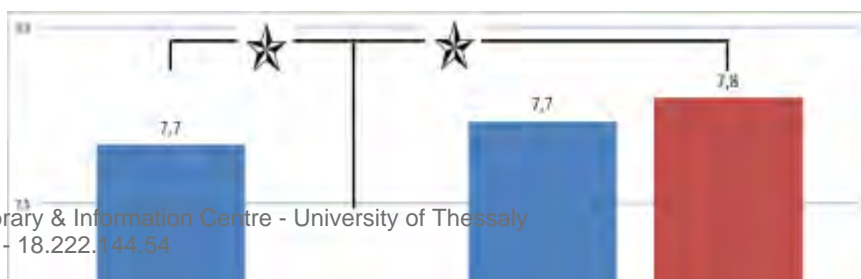
β

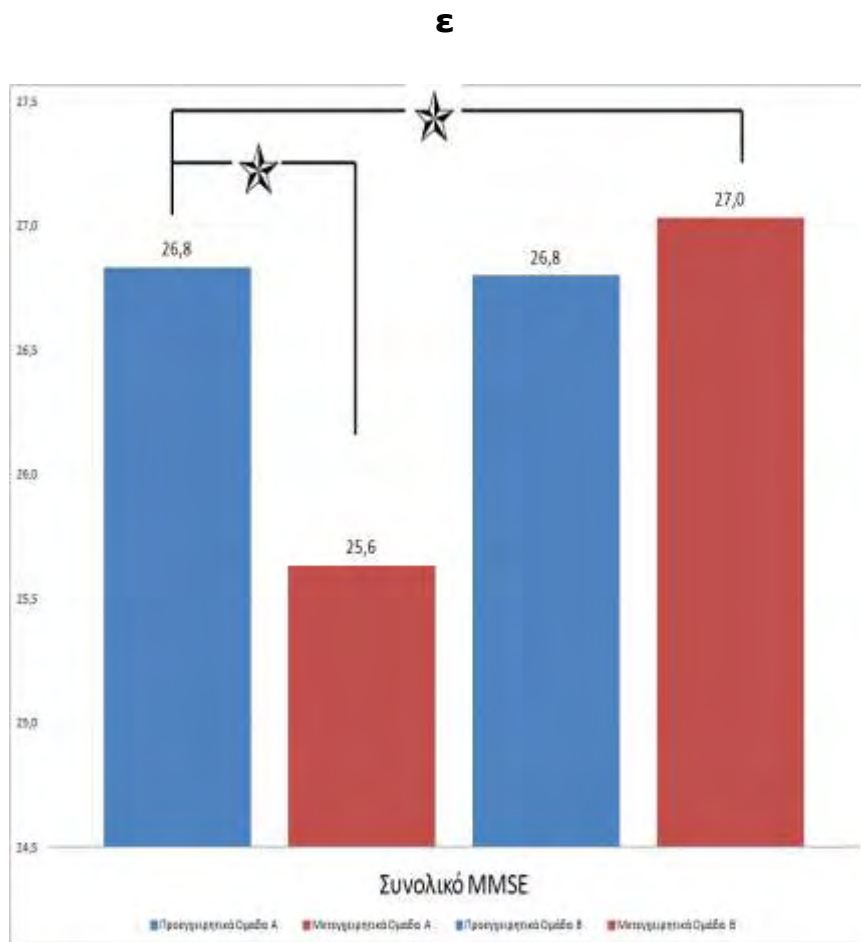


γ



δ





στ

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη που αφορά στην εκδήλωση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά προσπαθεί τα τελευταία χρόνια να εμβαθύνει στην αναγνώριση και κατανόηση των διεγχειρητικών, κυρίως, καταστάσεων που ενδεχομένως αποτελούν το γενεσιουργό αίτιο της ΜΓΔ, ώστε να είναι δυνατή η τροποποίηση ή και η αποφυγή τους, με αντικειμενικό σκοπό την ελάττωση των ποσοστών της ΜΓΔ. Άλλωστε, μετά τα πρώτα χρόνια ασαφών περιγραφών και ανεπαρκών -ως προς το σχεδιασμό- ερευνών, η ΜΓΔ αποτελεί μία καλά τεκμηριωμένη παθολογική οντότητα, με σχετικά υψηλά ποσοστά εμφάνισης στο χειρουργικό πληθυσμό και σημαντικές επιπτώσεις στη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα των πασχόντων, αλλά και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας παγκοσμίως.^{6, 19, 122}

Μια σειρά παραγόντων κινδύνου και αιτίων έχουν μελετηθεί σχετικά με την εκδήλωση των μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων. Αυτοί σχετίζονται με στοιχεία της προεγχειρητικής κατάστασης του ασθενή, την παθολογία του και πιθανά συνυπάρχοντα νοσήματα, συνήθειες και έξεις, το μορφωτικό επίπεδο, διεγχειρητικά γεγονότα ή συμβάματα, χειρουργικές και αναισθησιολογικές τεχνικές ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις, μετεγχειρητικές παραμέτρους της φυσιολογίας του ασθενή, ακόμη και πιθανή γενετική συσχέτιση ή επιβάρυνση. Τα τελευταία χρόνια, σε όλα τα παραπάνω έχει προστεθεί ένας επιπλέον παράγοντας, εκείνος που αφορά στο διεγχειρητικό βάθος αναισθησίας και την πιθανή επίδρασή του στη γνωσιακή λειτουργία. Η δυνατότητα βέβαια για αυτή τη μελέτη προήλθε μετά από την επινόηση των διαφόρων τεχνικών απεικόνισης του βάθους αναισθησίας και από την ευρεία χρήση τους στην καθημερινή πρακτική. Μεταξύ αυτών, ο διφασματικός δείκτης BIS, ο οποίος ενσωματώνοντας σε μια ενιαία λειτουργία τρεις τρόπους ανάλυσης της μεταβλητότητας του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, στο χρόνο, στη συχνότητα καθώς και τη διφασική ανάλυση, παρέχει μία εύχρηστη, αξιόπιστη και κατανοητή μέθοδο μέτρησης του βάθους αναισθησίας.⁵⁷⁶ Έτσι, τιμές BIS μεταξύ 40 και 60 θεωρούνται επαρκείς για την επίτευξη χειρουργικής αναισθησίας, με τιμές άνω του 60 να συνδέονται με την ανάκληση διεγχειρητικών γεγονότων ενώ τιμές μικρότερες του 30 να αντιστοιχούν σε βαθιά αναισθησία.⁵⁷⁵ Ωστόσο, παρά τη δυνατότητα αυτή, η έρευνα πάνω στην επίδραση του βάθους αναισθησίας είναι αρκετά περιορισμένη, χωρίς πολλές αναφορές και με μάλλον αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης του διαφορετικού βάθους αναισθησίας στη γνωσιακή λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όταν χρησιμοποιείται ως κύριος αναισθητικός παράγοντας το σεβοφλουράνιο σε μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις, όπως οι ριζικές προστατεκτομές και οι νεφρεκτομές, σε συνδυασμό με τη χρήση μορφίνης και κεταμίνης ως μετεγχειρητικής αναλγησίας. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν εξήντα ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση ριζικής προστατεκτομής ή νεφρεκτομής, λαμβάνοντας γενική αναισθησία με σεβοφλουράνιο, αφού ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το βάθος αναισθησίας που εφαρμόστηκε διεγχειρητικά. Έτσι, στους μισούς από αυτούς εφαρμόστηκε βαθιά αναισθησία, κατά την οποία το BIS διατηρήθηκε διεγχειρητικά σε ένα εύρος τιμών μεταξύ 20 και 30 (ομάδα L-BIS), ενώ στους υπόλοιπους το βάθος αναισθησίας ήταν μικρότερο, επαρκές ωστόσο για την επίτευξη συνθηκών χειρουργικής αναισθησίας και συγκεκριμένα με διατήρηση του BIS μεταξύ 50 και 60 (ομάδα H-BIS). Η μετεγχειρητική αναλγησία βασίστηκε σε ένα πολυπαραγοντικό σχήμα αποτελούμενο κυρίως από μορφίνη και κεταμίνη, καθώς και από παρεκοξίμπη, τα οποία χορηγούνταν ενδοφλεβίως με αντλία συνεχούς έγχυσης κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού 24ώρου. Ωστόσο, ήταν δυνατή η χορήγηση επι-

πλέον δόσεων αναλγητικών, όταν διαπιστωνόταν ότι η αντιμετώπιση του πόνου ήταν ανεπαρκής. Η αξιολόγηση της γνωσιακής κατάστασης των ασθενών πραγματοποιούνταν 24 ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης με τη χρήση του Mini-Mental State Exam, σε σύγκριση με την επίδοση της προεγχειρητικής εξέτασης που λάμβανε χώρα την ημέρα πριν από την επέμβαση. Οι δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοια σωματομετρικά δεδομένα (ηλικία, δείκτη μάζας σώματος), όπως επίσης και κατανομή στα δύο φύλα, ενώ και η αναλογία νεφρεκτόμων/προστατεκτομών δε διέφερε στατιστικά ανάμεσα στις ομάδες. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι και το επίπεδο εκπαίδευσης ήταν παρόμοιο ($p > 0,05$) χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Κατά την προεγχειρητική εφαρμογή του MMSE, η μέση επίδοση στην L-BIS ομάδα ήταν $26,83 \pm 1,82$ και στην H-BIS ήταν $26,83 \pm 1,93$, αποτελέσματα τα οποία δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (Mann-Whitney U test, $p > 0,05$). Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού οι ομάδες μελέτης εκκινούν από το ίδιο ουσιαστικά σημείο κατά τη μελέτη των γνωσιακών μεταβολών, επιτρέποντας επομένως την καλύτερη σύγκριση των δειγμάτων. Τα ίδια ισχύουν και για κάθε μία από τις επιμέρους πέντε παραμέτρους της δοκιμασίας, αφού σε καμία από αυτές δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις προεγχειρητικές τιμές των δύο ομάδων. Ωστόσο, κατά την μετεγχειρητική εκτίμηση παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα L-BIS η συνολική επίδοση στο τεστ έπεσε στους $25,63 \pm 1,80$ βαθμούς, μείωση στατιστικά πολύ σημαντική σε σχέση με την προεγχειρητική τιμή ($p < 0,0005$). Από τις επιμέρους παραμέτρους, η εγγραφή, η προσοχή και η ανάκληση δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ αντίθετα στατιστικά σημαντική ήταν η ελάττωση στον προσανατολισμό ($p < 0,05$) και πολύ σημαντική στη γλωσσική κατανόηση ($p < 0,0005$). Καμία σημαντική μεταβολή από τις προεγχειρητικές τιμές δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα H-BIS, τόσο όσον αφορά στη συνολική επίδοση, όσο και στις πέντε διαφορετικές παραμέτρους, αφού οι μετεγχειρητικές επιδόσεις ήταν ουσιαστικά αμετάβλητες συγκριτικά με τις προηγούμενες. Στη σύγκριση μεταξύ των μετεγχειρητικών τιμών, φαίνεται ότι η ελαττωμένη συνολική επίδοση του MMSE που παρατηρήθηκε στην ομάδα χαμηλού BIS είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη της ομάδας υψηλού BIS ($25,63 \pm 1,80$ βαθμοί έναντι $27,00 \pm 2,21$ βαθμών, Mann-Whitney U-test, $p = 0,018$). Στη διαμόρφωση αυτού του αποτελέσματος συμβάλλει αποκλειστικά η δοκιμασία της γλωσσικής κατανόησης, αφού η μετεγχειρητική της τιμή στην ομάδα L-BIS είναι στατιστικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη της άλλης ομάδας ($7,13 \pm 0,97$ βαθμοί έναντι $7,80 \pm 1,13$ βαθμών, Mann whitney U test $p = 0,013$). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, γίνεται αντιληπτό ότι το βάθος αναισθησίας είχε επίδραση στην γνωσιακή λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αφού η εφαρμογή βαθιάς αναισθησίας οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στο συνολικό άθροισμα του MMSE όσο και -ιδιαίτερα- στη δοκιμασία της γλωσσικής κατανόησης.

Η μελέτη της επίδρασης του βάθους αναισθησίας στην εκδήλωση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων ξεκίνησε μόλις τα τελευταία χρόνια, χωρίς να έχει επεκταθεί ακόμη σε σημαντικό βαθμό. Οι Farag και συν. είναι οι πρώτοι που ασχολήθηκαν ουσιαστικά και μεθοδικά με το θέμα αυτό, αφού μελέτησαν δύο ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής σε διαφορετικά βάθη αναισθησίας.⁵⁸⁷ Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βαθύτερη αναισθησία ουσιαστικά προστάτευσε τη γνωσιακή λειτουργία αφού οι συγκεκριμένη ομάδα ασθενών πέτυχε καλύτερες επιδόσεις στη δοκιμασία ταχύτητας διαχείρισης της πληροφορίας, αν και στις δύο άλλες δοκιμασίες της λειτουργικής και της λεκτικής μνήμης οι επιδόσεις ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Στη συγκεκριμένη έρευνα η εκτίμηση δεν αφορούσε στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, σε αντίθεση με την έρευνά μας, αλλά στην απώτερη και συγκεκριμένα περίπου έξι εβδομάδες μετά την επέμβαση. Επίσης, ως αναισθητικός παράγοντας χρησιμοποιήθηκε το ισοφλουράνιο, ενώ οι τιμές-στόχοι του BIS ήταν 30-40 και 50-60 για τις δύο ομάδες

αντίστοιχα. Σχετικά με την τελευταία παρατήρηση, είναι γεγονός ότι οι μέσες τιμές BIS ανάμεσα στις δύο ομάδες διαφέρουν κατά 12 μονάδες με τη μέση τιμή της ομάδας βαθιάς αναισθησίας να είναι 39 και της άλλης ομάδας να είναι 51. Από τη δημιουργία του διφασματικού δείκτη, τιμές 40 έως 60 θεωρούνται επαρκείς για την εξασφάλιση χειρουργικής αναισθησίας, ενώ ως βαθιά αναισθησία θεωρούνται αρκετά χαμηλότερα επίπεδα.^{572, 573} Επομένως, φαίνεται ότι οι τιμές BIS που επιτεύχθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα ίσως δε διαχωρίζουν σαφώς τα όρια ανάμεσα σε βαθύτερη και πιο ελαφρά αναισθησία. Επίσης, αξίζει ίσως να αναφερθεί ότι ως μέθοδοι εκτίμησης της γνωσιακής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν επιλεγμένες δοκιμασίες από τα Wechsler Adult Intelligence Scale-III και Wechsler Memory Scale-III, γεγονός που εισάγει έναν παράγοντα μεροληψίας από τους συγγραφείς, δεδομένου ότι δεν επιλέχθηκαν τα τεστ εν συνόλω. Το αρκετά ενδιαφέρον συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης αμφισβητήθηκε πάντως ισχυρά, λόγω της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε. Έτσι, η έλλειψη ομάδας ελέγχου, τα νευρογνωσιακά τεστ που χρησιμοποιήθηκαν και η μέθοδος στατιστικής ανάλυσης που εφαρμόστηκε αποτέλεσαν σημεία αυστηρής κριτικής από άλλους συγγραφείς, οι οποίοι ουσιαστικά αμφισβητούν τα αποτελέσματα της έρευνας.^{dclxxxiii, dclxxxiv} Τη συσχέτιση του αναισθητικού βάθους με τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία απέδειξαν και οι An και συν. σε μια αρκετά πρόσφατη έρευνα. Αφορούσε σε επεμβάσεις στο προσωπικό κρανίο όπου αποδείχθηκε ότι η ομάδα βαθιάς αναισθησίας πέτυχε καλύτερες επιδόσεις στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες που εκτελέστηκαν πέντε ημέρες μετά την επέμβαση. Διεγχειρητικά χρησιμοποιήθηκε προ-ποφύλη και ρεμιφεντανίλη, ενώ οι τιμές-στόχοι του BIS στις δύο ομάδες ήταν 55-65 και 30-40, με τα αντίστοιχα ποσοστά ΜΓΔ να είναι 27,5% και 10%.⁵⁸⁸

Ο μηχανισμός με τον οποίο υπάρχει ενδεχόμενη προστασία της εγκεφαλικής λειτουργίας σε συνθήκες βαθιάς αναισθησίας δεν είναι γνωστός, διατυπώνονται ωστόσο διάφορες υποθέσεις, χωρίς όμως ισχυρά στοιχεία τεκμηρίωσης. Έτσι, υπάρχει η αντίληψη ότι η βαθιά αναισθησία ελαττώνει τον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό, δημιουργώντας ενδεχομένως ευνοϊκό ισοζύγιο οξυγόνου στον εγκέφαλο, γεγονός ιδανικό για την εγκεφαλική λειτουργία.⁵⁸⁷ Άλλοι ερευνητές διατυπώνουν την άποψη περί της άδηλης μνήμης της οποίας η αναστολή, η οποία επιτυγχάνεται σε επίπεδα BIS κατώτερα του 47 περίπου, έχει θετική επίδραση στην μετεγχειρητική γνωσιακή έκβαση, αφού αποτρέπεται η καθυστέρηση στην ανάληψη με ταυτόχρονη αποφυγή της μετατραυματικής αγχώδους διαταραχής, καταστάσεις που επηρεάζουν δυσμενώς τη γνωσιακή λειτουργία.⁵⁹² Επιπλέον, υπάρχει και η θεωρία του Cottrell, σύμφωνα με την οποία οι μη αναισθητοποιημένοι νευρώνες, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ερεθίσματα από αναισθητοποιημένους νευρώνες προκειμένου να παράξουν δυναμικά ικανά να προκαλέσουν εκπόλωση, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο απόπτωσης, δεδομένου ότι η συναπτική διέγερση είναι απαραίτητη για την αποτροπή της εξέλιξης αυτής.⁵⁹⁴

Γίνεται φανερό ότι η παρούσα μελέτη βρίσκεται σε συμφωνία με τις προηγούμενες, συσχετίζοντας το αναισθητικό βάθος με την εμφάνιση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων. Ωστόσο, η έρευνά μας διατυπώνει την άποψη ότι το μεγαλύτερο αναισθητικό βάθος σχετίζεται με επιδεινωμένη γνωσιακή λειτουργία, αντίθετα προς τους άλλους ερευνητές οι οποίοι θεωρούν ότι το μεγαλύτερο αναισθητικό βάθος λειτουργεί προστατευτικά. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην έρευνά μας, όσον αφορά στην ομάδα βαθιάς αναισθησίας (LBIS), επιτεύχθηκαν αρκετά χαμηλές τιμές BIS, σε ένα εύρος μεταξύ 20 και 30, σε αντίθεση με τις άλλες περιπτώσεις όπου το εύρος τιμών ήταν σε υψηλότερα επίπεδα, ενώ χαρακτηριστικά στην έρευνα των Farag και συν. η ομάδα βαθιάς αναισθησίας είχε μέση τιμή BIS 39. Προκειμένου να επιτευχθούν οι τιμές της ομάδας LBIS χορηγήθηκαν αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου ($3,36 \pm 0,49$ %). Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι οι πολύ υψηλές συγκεντρώσεις του πτητικού παράγοντα ενδεχομένως να επέδρασαν στις επιδόσεις του MMSE μία ημέρα μετεγχειρητικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι το χρονικό

διάστημα από τη διακοπή χορήγησης του σεβοφλουρανίου μέχρι την επίτευξη τιμής BIS ίσης με 90 (BIS90) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα L-BIS ($24,5 \pm 5,6$ λεπτά έναντι $10,4 \pm 3,5$ λεπτών, $p < 0,0005$), γεγονός που φαίνεται λογικό, δεδομένης της μεγάλης διαφοράς των χρησιμοποιούμενων συγκεντρώσεων του πτητικού ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ωστόσο, δεν παρατηρήσαμε ιδιαίτερη διαφορά στο χρόνο που χρειάστηκαν οι ασθενείς για να αποδεσμευτούν από τη ΜΜΑΦ, ούτε και στη νοητική τους κατάσταση ή την εγρήγορση αφού δε θα πρέπει να λησμονείται, ότι οι ασθενείς μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης απομακρύνονταν από την ΜΜΑΦ εφόσον ήταν καλά αφυπνισμένοι και προσανατολισμένοι, ενώ για την εκτίμησή τους εφαρμόζονταν η τροποποιημένη κλίμακα Aldrete, στην οποία έπρεπε να επιτύχουν τουλάχιστον οκτώ βαθμούς. Σε μια σειρά μελετών άλλωστε έχει αποδειχθεί η ταχύτερη ανάνηψη, εγρήγορση, προσανατολισμός και ικανότητα εκτέλεσης εντολών μετά από χορήγηση σεβοφλουρανίου, γρηγορότερη μάλιστα από εκείνη του ισοφλουρανίου.^{dclxxxv} Έχει παρατηρηθεί επιπλέον ότι η ταχύτητα αυτή είναι πολλές φορές μεγαλύτερη από αντίστοιχες περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκε προπο-φόλη η δεσφλουράνιο.^{dclxxxvi, dclxxxvii}

Η διαταραχή της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές ως πιθανό αίτιο για την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών, ανεξάρτητα από το αν οφείλεται σε προχωρημένη ηλικία ή αγγειακή νόσο.^{149, 150} Η επίδραση του σεβοφλουρανίου σε αυτή έχει μελετηθεί και παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Έτσι, φαίνεται ότι συγκριτικά προς την ολική ενδοφλέβια αναισθησία (total intravenous anaesthesia-TIVA), το σεβοφλουράνιο παρουσιάζει χειρότερο προφίλ ως προς την εγκεφαλική αυτορρύθμιση την οποία επηρεάζει σημαντικά.^{dclxxxviii} Βασιζόμενοι σε αυτή την υπόθεση, οι Kaisti και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το σεβοφλουράνιο, σε συγκέντρωση περίπου 1,5%, με επίπεδο BIS περίπου 40, ελάττωσε το κλάσμα αποδέσμευσης οξυγόνου στον εγκέφαλο, υποδηλώνοντας διαταραχή στη διασύνδεση της αιματικής ροής με τον μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου.^{dclxxxix} Σε έρευνα επί νευροχειρουργικών εξωκρανιακών επεμβάσεων διαπιστώθηκε ότι κατά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις από 0,5 έως 1,5 MAC δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της ικανότητας αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων, με μετρήσεις της ταχύτητας της αιματικής ροής.^{dcxc} Ωστόσο, σε χορήγηση 1,5 MAC και άνω παρατηρήθηκε ελάττωση της ικανότητας αυτορρύθμισης, σε σχέση με μη αναισθητοποιημένους ασθενείς, με βάση μετρήσεις της ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Αναφέρεται ότι σε χαμηλές συγκεντρώσεις εισπνεόμενου αναισθητικού διατηρείται η διασύνδεση μεταξύ εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού (CBF) και εγκεφαλικής αιματικής ροής (CMRO₂), ενώ σε υψηλότερες αυτή καταργείται.^{dcxci} Έτσι, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της αιματικής ροής, αυτή δεν ακολουθείται από ανάλογη αύξηση της διαθεσιμότητας του οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την πιθανότητα διαταραχής της οξυγόνωσης τους. Η δοσοεξαρτώμενη συγκεκριμένη δράση του πτητικού παράγοντα αποδεικνύεται και σε άλλες έρευνες όπου διαπιστώνεται ότι χορήγηση σεβοφλουρανίου σε επίμυες, διατηρεί ανέπαφη την εγκεφαλική αυτορρύθμιση σε συγκέντρωση 1 MAC, ενώ αντίθετα την διαταράσσει σημαντικά όταν η συγκέντρωση ανέβει στις 2 MAC.^{dcxcii} Η ίδια συγγραφική ομάδα, περίπου μία δεκαετία αργότερα επιβεβαίωσε το παραπάνω συμπέρασμα, διαπιστώνοντας ότι η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης πιθανώς να οφείλεται σε δοσοεξαρτώμενη -επίσης- αύξηση της συγκέντρωσης του νιτρικού οξειδίου, προκαλούμενης από το σεβοφλουράνιο.^{dcxciii} Επι-πλέον, σε πολύ πρόσφατη έρευνα επί καρδιοχειρουργικών περιστατικών, με τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η χορήγηση σεβοφλουρανίου σε συγκεντρώσεις περίπου 3,4% συνοδεύτηκε από σημαντική διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης.^{dcxciv} Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου που χορηγήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας L-BIS ενδεχομένως να ευθύνονται για την γνωσιακή έκπτωση που παρατηρήθηκε κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Έτσι, παρά τη διατήρηση σταθερών αιμοδυναμικών συνθηκών, η διαταραχή της εγκεφαλικής

αυτορρυθμισμού συνίσταται όχι μόνο σε πλημμελή αιμάτωση αλλά και σε διαταραχή της αποδέσμευσης οξυγόνου καθώς και σε αποσύνδεση της αιματικής ροής με το μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου, καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν την εκδήλωση των γνωσιακών ελλειμμάτων.

Οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν διαφορές ως προς την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, την κατανομή στα δύο φύλα και το είδος των επεμβάσεων, αφαιρώντας έτσι από τη συζήτηση μια σειρά από αιτιολογικούς παράγοντες υπεύθυνους για την πρόκληση μετεγχειρητικών γνωσιακών ελλειμμάτων. Επιπλέον, και η χορήγηση οπιοειδών, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την εμφάνιση ΜΓΔ, δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, τόσο κατά τη διεγχειρητική όσο και κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Η χορήγηση κεταμίνης έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και μάλιστα σε δόσεις σημαντικά χαμηλότερες από τις αναισθητικές.⁵⁵⁰ Επίσης, περιορίζει την απώλεια νευρικών κυττάρων στο φλοιό μέσω ελάττωσης της κυτταρικής απόπτωσης και της νευροτοξικής βλάβης που προκαλείται μετά από εγκεφαλική ισχαιμία. Τα γεγονότα αυτά πιθανώς να εξηγούν και την ευεργετική δράση της όσον αφορά τη γνωσιακή λειτουργία, η οποία έχει αποδειχθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{550, dxcv, dxcvii} Στην παρούσα μελέτη, τόσο η εφάπαξ όσο και η συνεχής χορήγηση κεταμίνης κατά την μετεγχειρητική περίοδο δε διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες, με αποτέλεσμα οποιαδήποτε ευεργετική επίδρασή της να μην περιοριστεί στη μία μόνο από αυτές.

Η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας στην παρούσα μελέτη έγινε με τη χρήση του Mini Mental State Examination. Πρόκειται για μια ικανοποιητική μέθοδο σφαιρικής εκτίμησης της γνωσιακής κατάστασης των ασθενών. Εξετάζει πέντε παραμέτρους της γνωσιακής λειτουργίας, τον προσανατολισμό, την ικανότητα εγγραφής, την προσοχή και τον υπολογισμό, την ικανότητα ανάκλησης και τη γλωσσική κατανόηση.⁶³⁷ Είναι γεγονός ότι δεν έχει καθοριστεί ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμασιών που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στις διάφορες έρευνες, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μεγάλη ποικιλία και σχετική ανομοιομορφία σε σχέση με τα εφαρμοζόμενα.²³ Το MMSE χρησιμοποιείται αρκετά συχνά στις μελέτες για τη ΜΓΔ παρουσιάζοντας σημαντική αξιοπιστία σε διαδοχικές επαναλήψεις όπως και μεταξύ διαφορετικών εξεταστών, ενώ βασικό πλεονέκτημά του είναι η σχετική ευκολία και ταχύτητα στην εκτέλεσή του, χωρίς να είναι κουραστικό για τους εξεταζόμενους, ιδιαίτερα για τους περισσότερο ηλικιωμένους.⁵⁵⁵ Έχει αναφερθεί και τηλεφωνική χρήση του τεστ, με σχετική τροποποίηση που απέκλεισε το οπτικό τμήμα της δοκιμασίας. Πάντως, παρά τον σχετικό αντίλογο που εγείρεται από πολλούς σχετικά με τη χρήση περισσότερο εξειδικευμένων ή ευαίσθητων δοκιμασιών για την εκτίμηση της μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, είναι γεγονός ότι το MMSE συνεχίζει μέχρι σήμερα να χρησιμοποιείται σε μια σειρά από αξιόπιστες έρευνες, αποτελώντας αναπόσπαστο κομμάτι της έρευνας για τη ΜΓΔ.⁵⁹¹

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν ερευνητές που καταγράφουν την αντίθετη άποψη, σύμφωνα με την οποία το βάθος αναισθησίας δε συσχετίζεται με τη μετεγχειρητική γνωσιακή κατάσταση του ασθενή. Στην έρευνα των Steinmetz και συν. δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη γνωσιακή λειτουργία ανάμεσα στις δύο ομάδες βαθιάς και ελαφράς αναισθησίας. Ως αναισθητικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν η προποφόλη και το σεβοφλουρανίο, ενώ η εκτίμηση της γνωσιακής λειτουργίας έγινε μία εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση.⁵⁹⁰ Οι συγγραφείς αμφισβητούν έντονα τα αποτελέσματα των ερευνών που υπέδειξαν το μεγάλο βάθος αναισθησίας ως ευνοϊκό για την εγκεφαλική λειτουργία, σχολιάζοντας ότι στη συγκεκριμένη έρευνα οι τιμές-στόχοι του BIS διατηρήθηκαν μόνο κατά το 50% του συνολικού χρόνου αναισθησίας.⁵⁸⁷ Αξίζει να αναφερθεί ότι στη δική μας μελέτη, η διατήρηση των τιμών του BIS εντός των ορίων που καθοριζόταν από το πρωτόκολλο για την κάθε ομάδα, διατηρήθηκε κατά το 90% του συνολικού αναισθησιολογικού χρόνου με ανάλογες αυξομειώσεις της συγκέντρωσης του σεβοφλουρανίου κυρίως. Αξίζει επιπλέον να αναφερθεί προγενέστερη έρευνα όπου διερευνήθηκε η συσχέ-

τιση βάθους αναισθησίας με τη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος μετεγχειρητικά, χωρίς να αποδειχθεί ότι υπάρχει τέτοια σχέση.^{dcxcviii}

Η επιλογή του συγκεκριμένου σχήματος μετεγχειρητικής αναλγησίας, βασιζόμενου στην ταυτόχρονη χορήγηση μορφίνης και κεταμίνης προήλθε από μελέτες όπου έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυτού. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί η ότι η προσθήκη της κεταμίνης διεγχειρητικά, καθώς και ο συνδυασμός της με μορφίνη μετεγχειρητικά παρείχε αποτελεσματικότερη αναλγησία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή.^{dcxcix} Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα από επεμβάσεις νεφρεκτομής όπου η προσθήκη χαμηλής δόσης κεταμίνης τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά περιόρισε την υπεραλγησία οφειλόμενη στο χειρουργικό τραύμα.^{dcc}

Η επίδραση του μετεγχειρητικού πόνου στην εμφάνιση ΜΓΔ είναι αποδεδειγμένη από μία σειρά μελετών όπου οι ασθενείς με ισχυρό άλγος παρουσίασαν επεισόδια ΜΓΔ, ενώ στην έρευνα των Heyer έγινε δυνατός ο εντοπισμός και των πεδίων που επηρεάζονται περισσότερο. Έτσι, διαπιστώνονται ελλείμματα στη λειτουργία της προσοχής καθώς και σε δοκιμασίες που απαιτούν κινητικούς χειρισμούς.^{619, 620} Ο μηχανισμός που ευθύνεται για το φαινόμενο αυτό βασίζεται στις διαταραχές του ύπνου με συνακόλουθη διάσπαση των κιρκάδιων ρυθμών. Η διαδικασία αυτή διαταράσσει τα επίπεδα ακετυλοχολίνης και αδενοσίνης στον εγκέφαλο, επιδεινώνοντας τις γνωσιακές λειτουργίες.^{622, 623} Επιπλέον, σε πειραματόζωα έχει διαπιστωθεί ότι ο νευροπαθητικός πόνος οδηγεί σε ελάττωση ενός νευροτροφικού παράγοντα προερχόμενου από τον εγκέφαλο (BDNF) ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση των νευρώνων, ενώ συμμετέχει στη διάμόρφωση της χωρικής αντίληψης και ικανότητας.⁶²⁴ Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η επίδραση του πόνου στην εμφάνιση της ΜΓΔ εξαιρείται αφού στο τέλος του πρώτου 24ώρου μετά την επέμβαση δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα κατά την εκτίμηση του πόνου κατά VAS, τόσο σε ηρεμία όσο και σε βήχα. Παρατηρείται βεβαίως στατιστικά σημαντική διαφορά το πρώτο μετεγχειρητικό οκτάωρο, με τους ασθενείς της ομάδας H-BIS να έχουν υψηλότερες τιμές VAS. Ωστόσο, η διαφορά αυτή είναι στατιστική και σε κλινικό επίπεδο δε φαίνεται ικανή να επηρεάσει την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών, αφού πρόκειται για τιμές VAS στα επίπεδα του ενός ή των δύο βαθμών κατά μέσο όρο. Πάντως αξίζει να σημειωθεί ένα επιπλέον συμπέρασμα της παρούσας μελέτης σχετικά με τον μετεγχειρητικό πόνο. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα βαθιάς αναισθησίας (L-BIS) εμφάνισε μικρότερες αναλγητικές απαιτήσεις από την ομάδα H-BIS, όπως αυτό εκφράστηκε με τον αριθμό των ασθενών για τους οποίους απαιτήθηκε επιπλέον αναλγησία. Έτσι, στην ομάδα L-BIS τέσσερεις μόνο ασθενείς χρειάστηκαν επιπλέον αναλγητικά σε σύγκριση με τους δεκαεπτά που χρειάστηκαν στην ομάδα H-BIS ($p < 0,0009$). Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας H-BIS χρειάστηκαν και σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό επιπλέον χορηγήσεων ($p < 0,0008$). Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες έρευνες που διαπίστωσαν ότι το μεγαλύτερο διεγχειρητικό βάθος αναισθησίας σχετίζεται με μικρότερες αναλγητικές ανάγκες μετεγχειρητικά, πιθανώς λόγω καταστολής της νευροενδοκρινικής απάντησης στο στρες της επέμβασης.^{584, dcc}

Επίσης, έχει διαπιστωθεί πειραματικά ότι το σεβοφλουράνιο δρα σε ειδικούς νευρώνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, αποτρέποντας τη διαβίβαση αλγογόνων ερεθισμάτων προς ανώτερες δομές, όπως ο φλοιός, όπου γίνεται η αντίληψη του πόνου.^{dccli} Σε άλλη έρευνα αναφέρεται ότι το σεβοφλουράνιο ανέστειλε σε επίμυες την εκδήλωση συμπεριφορικών αντιδράσεων σχετιζόμενων με διφασικό πόνο και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αφού η αναστολή αυτή ήταν πολύ πιο έντονη σε συγκέντρωση 3,6% σε σχέση με εκείνη σε συγκέντρωση 1,2%. Θεωρείται ότι ο πτητικός παράγοντας πιθανώς μέσω της αύξησης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενεργοποιεί κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου, προκαλώντας αναλγησία.^{dcclii}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Απ'τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι το διαφορετικό βάθος αναισθησίας, κατά τη διάρκεια ουρολογικών επεμβάσεων υπό σεβοφλουράνιο στις οποίες χρησιμοποιείται συνδυασμός μορφίνης-κεταμίνης ως μετεγχειρητική αναλγησία, έχει επίδραση στη μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία. Συγκεκριμένα, το μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας μετεγχειρητικά. Η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η οποία προκαλείται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο από το σεβοφλουράνιο, με τη συνακόλουθη δυσμενή επίδραση στην εγκεφαλική αιμάτωση και οξυγόνωση, προβάλλεται ως πιθανό αίτιο.
- Η παράμετρος της γνωσιακής λειτουργίας η οποία επηρεάζεται φαίνεται ότι είναι η γλωσσική κατανόηση, αφού όλες οι υπόλοιπες παραμένουν ανέπαφες.
- Το μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας σχετίζεται με καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα, αφού στη συγκεκριμένη ομάδα μικρότερος αριθμός ασθενών (σε σύγκριση με την ομάδα μικρότερου αναισθητικού βάθους) απαίτησε επιπλέον αναλγητικά, ενώ επίσης χρειάστηκε και μικρότερος αριθμός χορηγήσεων αναλγητικών. Η συγκεκριμένη παρατήρηση πιθανόν αιτιολογείται από τη δράση του σεβοφλουρανίου στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, καθώς και από την ενεργοποίηση ανασταλτικών οδών του πόνου.

9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης: Έχει παρατηρηθεί πως μετά από χειρουργική επέμβαση οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν, σε άλλοτε άλλο ποσοστό, την αποκαλούμενη Μετεγχειρητική Γνωσιακή Δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές της μνήμης, της ικανότητας προς συγκέντρωση, της γλωσσικής κατανόησης, καθώς και άλλες παραμέτρους που συνιστούν τα πεδία της γνωσιακής λειτουργίας. Παρά το γεγονός ότι ο παθογενετικός μηχανισμός παραμένει σε σημαντικό βαθμό σχετικά ασαφής, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που έχουν μελετηθεί γύρω από αυτόν. Έτσι, η ηλικία του ασθενή, το μορφωτικό επίπεδο, διάφορα συνοδά νοσήματα, είδη επεμβάσεων αλλά και φαρμακευτικοί παράγοντες αλλά και πιθανή γενετική προδιάθεση, έχουν ταξινομηθεί ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ΜΓΔ. Τα τελευταία χρόνια στη σχετική έρευνα έχει προστεθεί η μελέτη της επίδρασης του διεγχειρητικού βάθους αναισθησίας στην εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών μετεγχειρητικά. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης του διαφορετικού βάθους της γενικής αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις, σε συνδυασμό με μετεγχειρητική αναλγησία με συγχορήγηση μορφίνης-κεταμίνης, στην μετεγχειρητική γνωσιακή λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Υλικό-Μέθοδος: Μελετήθηκαν 60 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις νεφρεκτομής ή ριζικής προστατεκτομής υπό γενική αναισθησία, με το σεβοφλουράνιο να αποτελεί τον κύριο αναισθητικό παράγοντα και οι οποίοι ταξινομήθηκαν με τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες, ανάλογα με το εφαρμοζόμενο βάθος αναισθησίας, σύμφωνα με το διασπαστικό δείκτη (BIS). Την ομάδα L-BIS, στην οποία ο δείκτης BIS διατηρήθηκε διεγχειρητικά σε τιμές 20-30 και την ομάδα H-BIS με τις αντίστοιχες τιμές να είναι 50-60. Σε όλους τους ασθενείς η μετεγχειρητική αναλγησία εξασφαλίστηκε από το ίδιο σχήμα αποτελούμενο κυρίως από μορφίνη και κεταμίνη. Η εκτίμηση της ΜΓΔ έγινε με τη χρήση του Mini-Mental State Examination, το οποίο εφαρμόστηκε σε κάθε ασθενή την ημέρα προ της επέμβασης καθώς και 24 ώρες μετά το τέλος της. Εκτός από τις μεταβολές του MMSE και των επιμέρους παραμέτρων του, έγινε καταγραφή του πόνου, σύμφωνα με την κλίμακα VAS, τόσο σε ηρεμία όσο και κατά το βήχα, στις 8 και στις 24 ώρες μετά την επέμβαση. Παράλληλα, μελετήθηκε ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας όπου απαιτήθηκε η χορήγηση επιπλέον αναλγησίας. Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με τιμές του $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Οι ομάδες δεν διέφεραν σχετικά με τα σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών, το φύλο, το είδος της επέμβασης και τη διάρκειά της. Στην ομάδα L-BIS η μέση τελοεκπνευστική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την H-BIS ($3,36 \pm 0,49$ % έναντι $0,98 \pm 0,27$ %, $p < 0,0005$), όπως και το χρονικό διάστημα από τη διακοπή χορήγησης του πτητικού έως την επίτευξη τιμής BIS ίσης με 90 (BIS90), ήταν σημαντικά παρατεταμένο στην ίδια ομάδα ($24,5 \pm 5,6$ λεπτά έναντι $10,4 \pm 3,5$ λεπτών, $p < 0,0005$). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν όσον αφορά στις προεγχειρητικές επιδόσεις στο MMSE, τόσο στο σύνολό του ($26,83 \pm 1,82$ βαθμοί στην L-BIS έναντι $26,83 \pm 1,93$ βαθμών στην H-BIS) όσο και στις επιμέρους παραμέτρους. Ωστόσο, η συνολική επίδοση της ομάδας L-BIS ελαττώνεται μετεγχειρητικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (από $26,83 \pm 1,82$ βαθμούς στους $25,63 \pm 1,80$ βαθμούς, $p < 0,0005$), ενώ από τις επιμέρους παραμέτρους σημαντική ελάττωση καταγράφεται στον προσανατολισμό ($9,83 \pm 0,38$ προεγχειρητικά έναντι $9,47 \pm 0,57$ μετεγχειρητικά, $p = 0,018$) καθώς και στη γλωσσική κατανόηση ($7,67 \pm 0,96$ προεγχειρητικά έναντι $7,13 \pm 0,97$ μετεγχειρητικά, $p < 0,0005$), με τις υπόλοιπες να παραμένουν ανέπαφες. Στην ομάδα H-BIS δεν καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές μετεγχειρητικά. Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων,

φαίνεται ότι στην L-BIS έχουμε στατιστικά χαμηλότερη μετεγχειρητική επίδοση από την αντίστοιχη της H-BIS ομάδας (25.63 ± 1.80 βαθμοί έναντι 27.00 ± 2.21 βαθμών αντίστοιχα, $p=0.018$). Παράλληλα, σημαντική μείωση καταγράφεται στον τομέα της γλωσσικής κατανόησης ($7,13 \pm 0,97$ βαθμοί στην L-BIS έναντι $7,80 \pm 1,13$ βαθμών στη H-BIS, $p=0.013$), ενώ μεταξύ των υπολοίπων παραμέτρων δεν καταγράφονται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Όσον αφορά στον πόνο, φαίνεται ότι στις 8 ώρες μετά την επέμβαση το VAS score είναι σημαντικά υψηλότερο στην H-BIS ομάδα τόσο σε ακινησία [1 (0-4) έναντι 2 (0-8), $p=0,036$], όσο και σε βήχα [1 (0-5) έναντι 2 (2-9), $p=0,021$]. Ωστόσο, 24 ώρες μετά την επέμβαση δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Επιπλέον, ενώ σε 4 μόνο ασθενείς της ομάδας L-BIS απαιτήθηκε η επιπλέον χορήγηση αναλγητικών (εκτός μορφίνης), στην ομάδα H-BIS απαιτήθηκε η ίδια χορήγηση σε 17 ασθενείς ($p<0.0009$).

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Το διεγχειρητικό βάθος αναισθησίας επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο και συγκεκριμένα φαίνεται ότι η βαθύτερη αναισθησία, κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις, σχετίζεται με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η έκπτωση αυτή αφορά το σύνολο της λειτουργίας, αλλά και τη γλωσσική κατανόηση ιδιαιτέρως. Ως πιθανός μηχανισμός προτείνεται η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, η οποία αφενός έχει καταγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ΜΓΔ, αφετέρου έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να ενεργοποιηθεί από το σεβοφλουράνιο, με δόσοεξαρτώμενο μάλιστα τρόπο. Επιπλέον, φαίνεται ότι το μεγαλύτερο διεγχειρητικό βάθος αναισθησίας επηρεάζει τις μετεγχειρητικές αναλγητικές ανάγκες ελαττώνοντάς τες, όπως φαίνεται και από τον μικρότερο αριθμό ασθενών που απαιτήσαν επιπλέον αναλγητικά στην ομάδα βαθιάς αναισθησίας. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη δράση του σεβοφλουρανίου σε νευρώνες των οπισθίων κερμάτων του νωτιαίου μυελού, όπως επίσης και σε δόσοεξαρτώμενη ενεργοποίηση ανασταλτικών οδών του πόνου.

10. SUMMARY

Background and objective: Post-operative cognitive dysfunction is a well described complication, which is characterized by impairment of memory, concentration, language comprehension, information processing and social integration and occurs after either general or regional anaesthesia. Despite the unclear aetiology of the dysfunction, a number of risk factors for the development of POCD have been identified over the years. Advanced age, cardiac surgery, lower educational level, genetic predisposition are among the strongest predictors for the cognitive decline. The effect of intraoperative anaesthetic depth at postoperative cognitive performance has not been extensively followed and the few studies until now have generated conflicting results. The aim of this study was to investigate whether deep anaesthetic levels, as determined by the bispectral index (BIS), during major urologic procedures under general anaesthesia with sevoflurane and post-operative analgesia with a combination of morphine and ketamine, affect early post-operative cognitive function.

Methods: After institutional approval, sixty patients undergoing either radical prostatectomy or nephrectomy were included in the study. The patients were randomly allocated into two equal groups, in accordance to the anaesthetic depth applied intra-operatively, as it was identified by the BIS monitor. The L-BIS group with anaesthetic depth occurring within the range 20-30 of the BIS scale and the H-BIS group with anaesthetic depth kept at the level of 50-60. Post-operative analgesic regimen was the same for all patients of both groups and consisted of morphine and ketamine, along with additional doses of parecoxib upon patients' request. Testing of the POCD was performed the day before surgery and one day after surgery using the Mini-Mental State Examination. Changes at total scoring as well as at every single domain of the test were recorded. Apart from POCD screening, pain assessment was performed as well, using the VAS score at 8 and 24 hours after surgery, both at rest and coughing of the patients. The number of the patients that demanded additional analgesics was recorded too. Significance was set at $p < 0,05$

Results: There were no significant differences between the two groups, regarding demographic characteristics, duration of anaesthesia and the type and volume of administered fluids or blood. The type of surgery did not differ as well. The end-tidal concentration of sevoflurane was significantly higher in patients in the L-BIS group ($3,36 \pm 0,49$ % vs $0,98 \pm 0,27$ %, $p < 0,0005$) as well as BIS90 (the time interval between sevoflurane discontinuation and BIS level reaching 90) was longer at that group too ($24,5 \pm 5,6$ mins vs $10,4 \pm 3,5$ mins, $p < 0,0005$). As for MMSE, there was no difference between preoperative neither total nor individual domain scores. After surgery, at the L-BIS group there was a statistically significant decline at MMSE total score ($26,83 \pm 1,82$ preop vs $25,63 \pm 1,80$ postop, $p < 0,0005$), along with orientation ($9,83 \pm 0,38$ preop vs $9,47 \pm 0,57$ postop, $p = 0,018$) and language comprehension ($7,67 \pm 0,96$ preop vs $7,13 \pm 0,97$ postop, $p < 0,0005$). There were no changes between preoperative and postoperative MMSE scoring at the H-BIS group. Patients at the L-BIS group scored significantly less postoperatively at MMSE in total ($25,63 \pm 1,80$ vs $27,00 \pm 2,21$, $p = 0,018$) with the main difference occurring at the domain of language comprehension ($7,13 \pm 0,97$ at L-BIS vs $7,80 \pm 1,13$ at H-BIS, $p = 0,013$), while the other domains remained similar in scoring. Concerning pain, it seems that at 8 hours postoperatively VAS score was higher at the H-BIS group both at move [1 (0-4) vs 2 (0-8), $p = 0,036$] and cough [1 (0-5) vs 2 (2-9), $p = 0,021$], but there were no differences recorded at the 24 hours assessment. Apart from that, only 4 patients of the L-BIS group demanded additional analgesics, while 17 of the

H-BIS group did so ($p < 0,0009$).

Discussion and Conclusion: According to our study, intraoperative anaesthetic depth has an impact on postoperative cognitive function. It seems that deeper anaesthetic levels, as assessed with BIS and achieved with sevoflurane during major urological procedures, generate POCD, affecting mainly language comprehension. This could be attributed to a dose-dependent effect of sevoflurane on dynamic cerebral autoregulation, which seems not to remain intact at high concentrations of the volatile agent. Additionally, it seems that deeper anaesthetic levels lead to reduced postoperative analgesic requirements. Sevoflurane has a specific action at dorsal horn neurons. Despite that, the volatile agent activates descending pain inhibitory systems through an increase in noradrenaline and serotonin in the central nervous system, an action that seems to occur in a dose-dependent manner.

11. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

2,3-DPG: 2,3 biphosphoglyceric acid	2,3-διφωσφογλυκερικό οξύ
ACC: american college of cardiology	αμερικανικό κολλέγιο καρδιολογίας
AD: Alzheimer's disease	νόσος Alzheimer
ADL: activity in daily living	δραστηριότητα στην καθημερινή διαβίωση
AEPs: auditory evoked potentials	ακουστικά προκλητά δυναμικά
AF: atrial fibrillation	κολπική μαρμαρυγή
AHA: american heart association	αμερικανική ένωση καρδιολόγων
APOE: apolipoprotein E	απολιποπρωτεΐνη E
ASA: American society of Anesthesiologists	αμερικανική εταιρεία αναισθησιολόγων
AβPP: amyloid-β protein precursor	πρόδρομο μόριο της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης
BDNF: brain derived neurotrophic factor	νευροτροφικός παράγοντας προερχόμενος από τον εγκέφαλο
BIS: bispectral index	διφασματικός δείκτης
BMI: body mass index	δείκτης μάζας σώματος
CaO ₂ : oxygen content	περιεχόμενο οξυγόνο στο αίμα
CAS: carotid artery stenting	τοποθέτηση stent καρωτιδικής αρτηρίας
CBF: cerebral blood flow	εγκεφαλική αιματική ροή
CEA: carotid endarterectomy	καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή
CES-D: center for epidemiological studies depression scale	κλίμακα κατάθλιψης του κέντρου επιδημιολογικών ερευνών
CMRO ₂ : cerebral metabolic rate of oxygen	εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός του οξυγόνου
COX-2: cyclooxygenase-2	κυκλοοξυγενάση 2
CPB: cardiopulmonary bypass	καρδιοπνευμονική παράκαμψη
CRP: C-reactive protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CSA: compressed spectral array	συμπιεσμένη φασματική συστοιχία
DASI: Duke activity status index	δείκτης κατάστασης δραστηριότητας του παν. Duke
DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders	διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των διανοητικών και ψυχικών διαταραχών
DWI-MRI: diffusion-weighted imaging MRI	μαγνητική τομογραφία διάχυσης
EEG: electroencephalogram	ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
EPs: evoked potentials	προκλητά δυναμικά
EREM: extended-release epidural morphine	μορφίνη παρατεταμένης επισκληριδίου χορήγησης
ESS: euthyroid sick syndrome	σύνδρομο ευθυρεοειδικής νόσου
FDA: food and drug administration	διεύθυνση τροφίμων και φαρμάκων
GABA: gamma aminobutyric acid	γ-αμινοβουτυρικό οξύ

HbA _{1c} : glycosylated hemoglobin	γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HCA: hypothermic circulatory arrest	υποθερμική κυκλοφορική παύση
HDL: high density lipoprotein	λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HFIP: hexafluoroisopropanol	εξαφθοροϊσοπροπανόλη
HIF: hypoxia inducible factor	παράγοντας επαγόμενος εξ' υποξίας
HIPA: hypothermia-induced platelet aggregation	συσσώρευση αιμοπεταλίων επαγόμενη από την υποθερμία
HIV: human immunodeficiency virus	ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
IL-1: interleukine-1	ιντερλευκίνη 1
IL-6: interleukine 6	ιντερλευκίνη 6
IR: impairment rating index	δείκτης ταξινόμησης δυσλειτουργίας
ISPOCD: international study for postoperative cognitive dysfunction	διεθνής έρευνα για τη μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία
LOC: lower oesophageal contractility	συσταλτικότητα κατώτερου οισοφάγου
MAC: minimum alveolar concentration	ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση
mAChRs: muscarinic acetylcholine receptors	μουσκαρινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης
MCI: mild cognitive impairment	ήπια γνωσιακή διαταραχή
MF: median frequency	μέση συχνότητα
MMSE: mini mental state examination	
MoCA: Montreal cognitive assessment	γνωσιακή εκτίμηση του Montreal
MRI: magnetic resonance imaging	απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας
nAChRs: nicotinic acetylcholine receptors	νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης
nbM: nucleus basalis Meynert	βασικός πυρήνας του Meynert
NMDA: N-methyl-D-aspartate receptors	υποδοχείς N-μεθυλ-D-ασπαρτικού
NO: nitric oxide	νιτρικό οξύ
NSE: neuron specific enolase	ειδική ενολάση των νευρώνων
PDI: psychomotor development index	δείκτης ψυχοκινητικής ανάπτυξης
POCD: postoperative cognitive dysfunction	μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία
PRBCs: packed reb blood cells	συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια
PTSD: Post-traumatic stress disorder	μετατραυματική αγχώδης διαταραχή
QoL: quality of life	ποιότητα ζωής ασθενών
RAVLT: Rey auditory verbal learning test	ακουστικό τεστ λεκτικής εκμάθησης
RCI: reliable change index	δείκτης αξιόπιστης μεταβολής
REM: rapid eye movement	φάση ταχείας κίνησης οφθαλμών
rSO ₂ : regional cerebral oxygen saturation	περιφερική εγκεφαλική οξυγονομετρία
S-100B: S-100B protein	S-100B πρωτεΐνη
SD: standard deviation	τυπική απόκλιση
SE: state entropy	κατάσταση εντροπίας
SEF: spectral edge frequency	ακραία φασματική συχνότητα
SEPs: somatosensory evoked potentials	σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά
SF-36: 36-item short form health survey	σύντομη έρευνα υγείας 36 σημείων

SIRS: systemic inflammatory response syndrome	σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης
SjvO ₂ : jugular venous bloodoxygen saturation	κορεσμός του αίματος της έσω σφαγίτιδας
SpO ₂ : arterial blood oxygen saturation	κορεσμός αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο
STAI: Spielberger state and trait anxiety inventory	καταγραφή κατάστασης και χαρακτηριστικών αγχώδους διαταραχής του Spielberger
TCD: transcranial Doppler ultrasonography	διακρανιακή Doppler υπερηχογραφία
TGF-β: transforming growth factor	αυξητικός παράγοντας μετατροπής
TIVA: total intravenous anaesthesia	ολική ενδοφλέβια αναισθησία
TNF: tumor necrosis factor	παράγοντας νέκρωσης των όγκων
TOF: train of four	συρμός των τεσσάρων
VAS: visual analogue scale	οπτική αναλογική κλίμακα
VCRII: Vital Capacity Rapid Inhalation Induction	μέθοδος ταχείας εισαγωγής δι' εισπνοής ζωτικής χωρητικότητας
VEPs: visual evoked potentials	οπτικά προκλητά δυναμικά
AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	
E/K: εξωσωματική κυκλοφορία	
ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα	
ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση	
ΜΓΔ: μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία	

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ⁱ Neisser Ulric. *Cognitive Psychology*, 1st ed. University of Michigan, Appleton-Century-Crofts 1967, pp: 4
- ⁱⁱ Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (Eds). *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York, Oxford University Press, 2004, pp: 22-23
- ⁱⁱⁱ Mackensen G, Gelb A. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers (editorial). *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 85-8
- ^{iv} *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. 4th ed. DSM-IV-TR: American Psychiatric Association, 2000.
- ^v Bekker A, Weeks E. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17(2): 259-72
- ^{vi} Ramaiah R, Lam A. Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Anesthesiol Clin* 2009; 27(3): 485-96
- ^{vii} Rasmussen LS. Postoperative Cognitive Decline: The extend of the problem. *Acta Anesthesiol Belg* 1999; 50: 199-204
- ^{viii} Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 2: 259-63
- ^{ix} Simpson B, Williams M, Scott J, et al. The effects of anaesthesia and elective surgery on old people. *Lancet* 1961; 2: 887-93
- ^x Gilman S. Cerebral disorders after open-heart operations. *N. Engl. J. Med* 1965; 272: 489-98
- ^{xi} Blundell E. A psychological study of the effects of surgery on eighty-six elderly patients. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):297-303
- ^{xii} Savageau J, Stanton B, Jenkins C, et al. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84(4): 585-94
- ^{xiii} Shaw P, Bates D, Carlidge N, et al. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 1986; 58(225): 59-68
- ^{xiv} Chung F, Seyone C, Dyck B, et al. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 217-24
- ^{xv} Goldstein M, Fogel B. Cognitive change after elective surgery in nondemented older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993; 1: 118-25
- ^{xvi} Berant A, Kaufman V, Leibovitz A, et al. Effects of anesthesia in elective surgery on the memory of the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1995; 20: 205-13
- ^{xvii} Enlund M, Mentell O, Flenninger A, et al. Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane or propofol based anaesthesia for orthognathic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological methods. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 43-59
- ^{xviii} Hughes D, Bowes J, Brown M. Changes in memory following general or spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesthesia* 1988; 43: 114-7
- ^{xix} Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351: 857-61
- ^{xx} Stump D, Tegeler C, Rogers AT et al. Neuropsychological deficits are associated with the number of emboli detected during cardiac surgery. *Stroke* 1993; 24: 509

- ^{xxi} Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25: 1393–1409
- ^{xxii} Blauth C, Arnold J, Schulenberg W, et al. Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 95: 668–76
- ^{xxiii} Murkin J, Newman S, Stump D, et al. Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1289-95
- ^{xxiv} Murkin J, Stump D, Blumenthal J, et al. Defining Dysfunction: Group Means Versus Incidence Analysis-A Statement of Consensus. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:904-5
- ^{xxv} Selnes O, Goldsborough M, Borowicz L, et al. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999; 353(9164): 1601-6
- ^{xxvi} Billig N, Stockton P, Cohen-Mansfield J. Cognitive and affective changes after cataract surgery in an elderly population. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4: 29–38
- ^{xxvii} Ancelin M, de Roquefeuil G, Ledesert B, et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178:360–6
- ^{xxviii} Jones M, Piggott S, Vaughan R, et al. Cognitive and functional competence after anaesthesia in aged over 60: Controlled trial of general and regional anesthesia for elective hip or knee replacement. *Anesth Analg* 1987; 66: 497–504
- ^{xxix} Treasure T, Smith P, Newman S, et al. Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 216–21
- ^{xxx} Grichnik K, Ijsselmuiden A, D’Amico T, et al. Cognitive decline after major noncardiac operations: A preliminary prospective study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1786–91
- ^{xxxi} Grigore A, Grocott H, Mathew J, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 4-10
- ^{xxxii} Borowicz L, Goldsborough M, Selnes O, et al. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 105-12
- ^{xxxiii} Johnson T, Monk T, Rasmusussen L, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7
- ^{xxxiv} Selnes O, KcKhann G. Coronary artery bypass surgery and the brain. *N Engl J Med* 2001; 3444: 451-2
- ^{xxxv} Ritchie K, Polge C, de Roquefeuil G, et al. Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(3): 309-26
- ^{xxxvi} Folks D, Freeman A, Sokol R, et al. Cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a case controlled study. *South Med J* 1988; 81: 202-6
- ^{xxxvii} Zung W. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psych* 1965; 12: 63-70
- ^{xxxviii} Yesavage J, Brink T, Rose T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49
- ^{xxxix} Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 21-4
- ^{xl} Åberg T, Åhlund P, Kihlgren M. Intellectual function late after open-heart operation. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 680-3
- ^{xli} Blumenthal J, Mahann E, Madden D, et al. Methodological issues in the Assessment of Neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1345-50
- ^{xlii} Townes B, Bashein G, Hornbein T, et al. Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. *J*

Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 774-82

^{xliii} Prior F, Chander P. Air as a vaporizing gas. Cognitive functions in elderly patients undergoing anaesthesia. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1207-11

^{xliv} Rasmussen L, Larsen K, Houx P and the ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-89

^{xlv} Symes E, Maruff P, Ajani A, et al. Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 770-84

^{xlvi} Petersen R, Smith G, Waring S, et al. Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303-8

^{xlvii} Silverstein J, Timberger M, Reich D, et al. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622-8

^{xlviii} Grundman M, Petersen R, Ferris S, et al. Mild Cognitive Impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 59-66

^{xlix} Nasreddine Z, Phillips N, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-9

^l Selnes O, McKhann G. Neurocognitive Complications after Coronary Artery Bypass surgery. *Ann Neurol* 2005; 57: 615-21

^{li} U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. 2001. Found at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129459.htm>

^{lii} Butters N: Neuropsychologic issues related to coronary artery bypass grafting (CABG), in McKhann GM, Gibbs CJ (eds). *New Issues in Neurosciences: Basic Clinical Approaches*, vol. 4. New York, NY, Thieme Medical Publishers, 1992/93, pp 338-41

^{liii} Weiss S. Psychological adjustment following open-heart surgery. *J Nerv Ment Dis* 1966; 143: 363-8

^{liv} Gilberstadt H, Sako Y. Intellectual and personality changes following open-heart surgery. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 210-4

^{lv} Selnes O, McKhann G. Late cognitive decline after CABG: inevitable or preventable? *Neurology* 2002; 59: 660-1

^{lvi} Raja P, Blumenthal J, Doraiswamy P. Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting: prevalence, prognosis and therapeutic strategies. *CNS Spect* 2004; 9(10): 763-72

^{lvii} van Dijk D, Jansen E, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1405-12

^{lviii} Keizer A, Hijman R, Kalkman C, et al. The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1232-5

^{lix} McKhann G, Grega M, Borowicz L Jr, et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology* 2005; 65: 991-9

^{lx} Mahanna E, Blumenthal J, White W, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1342-7

^{lxi} Rasmussen L. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 761-4

^{lxii} Mitrushina M, Satz P. Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *J Clin Psychol* 1991; 47(6): 790-801

- ^{lxiii} Barbut D, Hinton R, Szatrowski T, et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-402
- ^{lxiv} Grieco G, d'Hollosy M, Culliford A, et al. Evaluating neuroprotective agents for clinical anti-ischemic benefit using neurological and neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Stroke* 1996; 27: 858-74
- ^{lxv} Mc Khann G, Goldsborough M, Borowicz L, et al. Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 510-5
- ^{lxvi} Dowd N, Karski J, Cheng D, et al. Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: Effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 2001; 86(1): 68-76
- ^{lxvii} Dumas A, Dupuis G, Searle N, et al. Early versus late extubation after coronary artery bypass grafting: Effects on cognitive function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13(2): 130-5
- ^{lxviii} Dijkstra J, Houx P, Jolles J: Cognition after major surgery in the elderly: Test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867-74
- ^{lxix} Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 433-40
- ^{lxx} Jacobson N, Truax P. Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59(1): 12-9
- ^{lxxi} Chelune G, Naugle R, Luders H, et al. Individual change after epilepsy surgery: practise effects and base-rate information. *Neuropsychology* 1993; 7: 41-2
- ^{lxxii} Hsu L: Caveats concerning comparisons of change rates obtained with five methods of identifying significant client changes: comment on Speer and Greenbaum. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 594-8
- ^{lxxiii} Kim H. Regression of lateral asymmetry scores towards the mean. *Cortex* 1994; 30: 331-41
- ^{lxxiv} Browne S, Halligan P, Wade D, et al. Cognitive performance after cardiac operation: Implications of regression toward the mean. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(3): 481-5
- ^{lxxv} Temkin NR, Heaton RK, Grant I, et al. Detecting significant change in neuropsychological test performance: a comparison of four models. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5: 357-69
- ^{lxxvi} Maasen GH. The standard error in the Jacobson and Truax Reliable Change Index: The classical approach to the assessment of reliable change. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(6): 888-93
- ^{lxxvii} Stein J, Luppia M, Braehler E, et al. The assessment of changes in cognitive functioning: Reliable Change Indices for neuropsychological instruments in the elderly-a systematic review. *Dem Geriatr Cogn Disord* 2010; 29: 275-86
- ^{lxxviii} Kneebone AC, Andrew MJ, Baker RA, et al. Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: use of reliable change indices. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1320-5
- ^{lxxix} Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, et al. The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 50-7
- ^{lxxx} Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 469-76
- ^{lxxxi} Heaton R, Grant I, Anthony WZ, et al. A comparison of clinical and automated interpretation of the Halstead-Reitan battery. *J Clin Neuropsychol* 1981; 2: 121-41

- ^{lxxxii} McSweeney AJ, Naugle RI, Chelune GJ, et al. "T Scores for change": an illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Clin Neuropsychologist* 1993; 7: 300-12
- ^{lxxxiii} Collie A, Darby D, Falletti M, et al. Determining the extend of cognitive change after coronary surgery: a review of statistical procedures. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 2005-11
- ^{lxxxiv} Raymond M, Conklin C, Schaeffer J, et al. Coping with transient intellectual dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Heart and Lung* 1984; 13(5): 531-9
- ^{lxxxv} Kihlstrom JG, Schachter DL. Anaesthesia, amnesia and the cognitive unconscious. Bourke B, Fitch W, Millar K (Eds) *Memory and awareness in anaesthesia*. Amsterdam: Swets and Zeitlinger, 1990, pp: 21-44
- ^{lxxxvi} Newman SP. The incidence and nature of neuropsychological morbidity following cardiac surgery. *Perfusion* 1989; 4: 93-100
- ^{lxxxvii} Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. New York, NY, Oxford University Press, 1976.
- ^{lxxxviii} Silbert BS, Scott DA, Doyle TJ, et al. Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(1): 20-4
- ^{lxxxix} Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 581-90
- ^{xc} Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 8-17
- ^{xci} Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. A systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90
- ^{xcii} Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 2006; 103: 21-37
- ^{xciii} Kertesz A. Recovery and treatment. In: Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology*. 3rd edn. New York: Oxford University Press, 1993: 647-74
- ^{xciv} Whitehouse PJ, Lerner A, Hedera P. Dementia. In: Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology*. 3rd edn. New York: Oxford University Press, 1993: 409-60
- ^{xcv} Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515-19
- ^{xcvi} Deiner S, Silverstein J. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl. 1): i41-6
- ^{xcvii} Vingerhoets G, Van Nooten G, Jaanes C. Neuropsychological impairment in candidates for cardiac surgery. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 480-4
- ^{xcviii} Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: a comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18: 700-7
- ^{xcix} Sotaniemi KA, Mononen H, Hokkanen TE. Long-term cerebral outcome after open heart surgery. A five year neuropsychological follow-up study. *Stroke* 1986; 17: 410-6
- ^c McLean RF, Wong BI, Naylor CD, et al. Cardiopulmonary bypass, temperature and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 250-5
- ^{ci} Stump DA, Newman SP, Coker LH, Wallenhaupt SL, et al. The effect of age on neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: S1-S386

- ^{cii} Hammon JW, Stump DA, Kon ND, et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioural changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1613-18
- ^{ciii} Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2001; 344: 395-402
- ^{civ} Haddock CK, Poston WS, Taylor JE. Neurocognitive sequelae following coronary artery bypass graft: a research agenda for behavioral scientists. *Behav Modif* 2003; 27: 68-82
- ^{cv} Selnes OA, Royall RM, Grega MA, et al. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001; 58: 598-604
- ^{cvi} Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, et al. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 74-81
- ^{cvii} Bornstein RA, Benoit BG, Trites RL. Neuropsychological changes following carotid endarterectomy. *Can J Neurol Sci* 1981; 8: 127-32
- ^{cviii} Bo M, Massaia M, Speme S, et al. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 932-6
- ^{cix} Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 2002; 59: 217-22
- ^{cx} Mocco J, Wilson D, Komotar R, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58(5): 844-50
- ^{cxii} Gaudet J, Meyers P, McKinsey J, et al. Incidence of moderate to severe cognitive dysfunction in patients having carotid artery stenting. *Neurosurgery* 2009; 65(2): 325-30
- ^{cxiii} Bossema ER, Brand N, Moll FL, et al. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? *J Vasc Surg* 2005; 41: 775-81
- ^{cxiiii} Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003; 213: 19-24
- ^{cxv} Sivaguru A, Gaines P, Beard J, et al. Neuropsychological outcome after carotid angioplasty: a randomised control trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(sup): 262
- ^{cxvi} Witt K, Borsch K, Daniels C, et al. Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis. A prospective randomized study. *J Neurol*. 2007; 254: 1524-32
- ^{cxvii} Crawley F, Stygall J, Lunn S, et al. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000; 31: 1329-34
- ^{cxviii} Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, 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
- ^{cxix} Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al. Cognitive effects after epidural versus general anesthesia in older adults: A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44-50
- ^{cx} Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20(2): 315-30
- ^{cxx} Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 194-7

- ^{cxxi} Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1204-10
- ^{cxxii} Roach GW, Kanchunger M, Mangano-Mora C, et al. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med* 1996; 335(25): 1857-63
- ^{cxxiii} Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery): American College of Cardiology/ American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1262-347
- ^{cxxiv} Rumsfeld JS, McWhinney S, McCarthy M Jr, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery: participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA* 1999; 281: 1298-303
- ^{cxxv} Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64: 651-4
- ^{cxxvi} Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and mental Health Summary Scales: A user's manual. Boston, Mass: Health Assessment Lab, New England Medical Center; 1994
- ^{cxxvii} Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1997; 385-401
- ^{cxxviii} Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. STAI Manual. Palo Alto, Calif: Consulting Psychologists Press, Inc; 1970
- ^{cxxix} Heaton RK, Chelune GJ, Lehman RA. Using neuropsychological and personality tests to assess the likelihood of patient employment. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 408-16
- ^{cxix} Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, et al. Neuropsychological impairment in HIV-infection: implications for employment. *Psychosom Med* 1994; 56: 8-17
- ^{cxix} Cohen RA, Moser DJ, Clark MM, et al. Neurocognitive functioning and improvement in quality of life following participation in cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1374-8
- ^{cxxii} Heijmeriks JA, Dassen W, Prenger K, et al. The incidence and consequences of mental disturbances in elderly patients post cardiac surgery: a comparison with younger patients. *Clin Cardiol* 2000; 23: 540-6
- ^{cxxiii} Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE). Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life five years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32: 2874-81
- ^{cxxiv} Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) Surgery. *Psychosom Med* 2006; 68: 369-75
- ^{cxxv} Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, et al. The Neurological Outcome Research Group and C.A.R.E. Investigators of the Duke Heart Center. Female gender is associated with impaired quality of life 1 year after coronary artery bypass surgery. *Psychosom Med* 2003; 65: 944-51
- ^{cxxvi} Hogue CW, Fucetola R, Hershey T, et al. The role of postoperative neurocognitive dysfunction on quality of life for postmenopausal women 6 months after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 107: 21-8
- ^{cxxvii} Steinmetz J, Christensen KB, Lund T and the ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55

- ^{cxviii} Nguyen HT, Black SA, Ray LA, et al. Cognitive impairment and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 178-83
- ^{cxvix} Bruce ML, Hoff RA, Jacobs CS, et al. The effects of cognitive impairment on 9-year mortality in a community sample. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995; 50: 289-96
- ^{cxl} Kojima Y, Narita. Postoperative outcome among elderly patients after general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 19-25
- ^{cxli} Schupf N, Tang MX, Albert S, et al. Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in nondemented elderly. *Neurology* 2005; 65: 1218-26
- ^{cxlii} Mehta KM, Yaffe K, Langa KM, et al. Additive effects of cognitive function and depressive symptoms on mortality in elderly community-living adults. *J Geront A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 461-7
- ^{cxliii} 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(3): 484-92
- ^{cxliv} Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Eng J Med* 1999; 263: 1097-101
- ^{cxlv} Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(6): 1510-7
- ^{cxlvi} Ille R, Lahousen T, Schweiger S, et al. Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med* 2007; 8(3): 166-9
- ^{cxlvii} Monk TG, Weldon BG, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30
- ^{cxlviii} Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med* 1993; 118: 219-23
- ^{cxlix} Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994; 90: 243-9
- ^{cl} Floyd TF, McGarvey M, Ochroch A, et al. Perioperative changes in cerebral blood flow after cardiac surgery: Influence of anemia and aging. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2037-42
- ^{cli} Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, et al. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84(3): 378-93
- ^{clii} Saito H, Sherwood E, Varma T, et al. Effects of aging on mortality, hypothermia and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. *Mech Aging Dev* 2003; 124: 1047-58
- ^{cliii} Di Carlo A, Perna AM, Pantoni I, et al. Clinically relevant cognitive impairment after cardiac surgery: a 6-month follow-up study. *J Neurol Sci* 2001; 188(1-2): 85-93
- ^{cliv} Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. *The Italian Aging. J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 775- 82
- ^{clv} Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 597-603
- ^{clvi} Dupuis G, Kennedy E, Lindquist R, et al. Coronary artery bypass graft surgery and cognitive performance. *Am J Crit Care* 2006; 15(5): 471-9
- ^{clvii} Fillenbaum GG, Hughes DC, Heyman A. Relationship of health and demographic characteristics to MMSE score among community residents. *Psychol Med* 1988; 18: 719-26

- ^{clviii} Scherr PA, Albert MS, Funkenstein HH. Correlates of cognitive function in an elderly community population. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1084-101
- ^{clix} Mortel KF, Meyer JS, Herod B, et al. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and vascular types. *Dementia* 1995; 6: 55-62
- ^{clx} Ott A, Breteler MM, Vanharskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310: 970-3
- ^{clxi} Leibovici D, Ritchie K, Ledesert B, et al. Does education level determine the course of cognitive decline? *Age and Ageing* 1996; 25: 392-7
- ^{clxii} Haug H. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *Am J Anat* 1987; 180: 126-42
- ^{clxiii} Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neurocortical plaques. *Ann Neurol* 1988; 23: 138-44
- ^{clxiv} Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20
- ^{clxv} Elkins JS, Longstreth WT Jr, Manolio TA, et al. Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology* 2006; 67: 435-40
- ^{clxvi} Kesler SR, Adams HF, Blasey CM, et al. Premorbid functioning, education and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Appl Neuropsychol* 2003; 10(3): 153-62
- ^{clxvii} Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1702-8
- ^{clxviii} Petersen R, Morris J. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160-3
- ^{clxix} Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report on the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6
- ^{clxx} Petersen R, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92
- ^{clxxi} Richards M, Deary IJ. A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Ann Neurol* 2005; 58: 617-22
- ^{clxxii} Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison RS, et al. Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow up. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1227-36
- ^{clxxiii} Bekker A, Lee S, de Santi S, et al. Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *Am J Surg* 2010; 199: 782-8
- ^{clxxiv} Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86(1): 63-7
- ^{clxxv} Silverstein J, Steinmetz J, Reichenberg A, et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment. *Anesthesiology* 2007; 106: 431-5
- ^{clxxvi} Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, et al. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004; 329: 881

- clxxvii Savageau J, Stanton B, Jenkins C, et al. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation II- A six month reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84(4): 595-600
- clxxviii Cassens G, Wolfe L, Zola M. The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2: 202-13
- clxxix Newman S. Neuropsychologic and psychologic changes. In: Smith P, Taylor K, eds. *Cardiac surgery and the brain*. Boston: Hodder & Stoughton. 1993: 34-54
- clxxx Kadoi Y, Kawauchi C, Ide M, et al. Preoperative depression is a risk factor for postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2011; 25: 10-7
- clxxxi Timberlake N, Klinger L, Smith P, et al. Incidence and patterns of depression following coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res* 1997; 43: 197-207
- clxxxii Yin Y, Luo A, Li L, et al. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J* 2007; 120(22): 1951-7
- clxxxiii Paterniti S, Verdier-Taillefer M, Dufouil C, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2002;181:406-10
- clxxxiv Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine* 2001; 13: 104-8
- clxxxv McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, et al. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997; 349: 1282-4
- clxxxvi Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 55-62
- clxxxvii Richardson LK, Frueh BC, Acierno R. Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: Critical review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 4-19
- clxxxviii Spitzer C, Barnow S, Volzke H, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in the elderly: Findings from a German community study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 693-700
- clxxxix Yehuda R, Golier JA, Tischler L, et al. Learning and memory in aging combat veterans with PTSD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 504-15
- cx^c Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, et al. History of post-traumatic stress disorder is associated with impaired neuropsychometric performance after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(6): 964-8
- cx^{ci} Parikh SS, Chung F: Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223-32
- cx^{cii} Hudetz J, Iqbal Z, Gandhi S, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007; 106: 423-30
- cx^{ciii} Hudetz J, Patterson K, Byrne A, et al. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2725-39
- cx^{civ} Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, et al. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983-98
- cx^{cv} Demir B, Ulug B, Lay Ergun E, et al. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res* 2002; 115: 115-25

- ^{cxv} Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, et al. A frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: Metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 1998; 28: 1039-48
- ^{cxvii} Lishman WA: Cerebral disorder in alcoholism: Syndromes of impairment. *Brain* 1981; 104: 1-20
- ^{cxviii} Perry E. Cholinergic mechanisms and cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 768-73
- ^{cxix} Court JA, Perry EK: CNS nicotinic receptors therapeutic target in neurodegeneration. *CNS Drugs* 1994; 2: 216-33
- ^{cc} Levin E, Damaj M, Glassco W, et al. Bridged nicotine, isonicotine and norinonicotine effects on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Drug Dev Res* 1999; 46: 107-11
- ^{cci} Heishman S, Taylor R, Henningfield J, et al. Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994; 2: 355-95
- ^{ccii} Djaiani G, Phillips-Bute B, Blumenthal J, et al. Chronic Exposure to Nicotine does not prevent neurocognitive decline after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 341-5
- ^{cciii} Pereira-Filho A, Pereira A, Faria M, et al. Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 770-4
- ^{cciv} Juan D, Zhou D, Li J, et al. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol* 2004; 11: 277-82
- ^{ccv} Ott A, Andersen K, Dewey M, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004; 62: 920-4
- ^{ccvi} Benoit A, Campbell B, Tanner J, et al. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 884-90
- ^{ccvii} Newman M, Mathew J, Grocott H, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006; 368: 694-703
- ^{ccviii} Hogue C Jr, Murphy S, Schechtman K, et al. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642-7
- ^{ccix} Hogue C Jr, Barzilai B, Pieper K, et al. Sex differences in neurologic outcomes and mortality after cardiac surgery: A Society of Thoracic Surgery National Database Report. *Circulation* 2001; 103: 2133-7
- ^{ccx} Kadoi Y, Saito S, Goto F, et al. Decrease in jugular venous oxygen saturation during normothermic cardiopulmonary bypass predicts short-term postoperative neurologic dysfunction in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1450-5
- ^{ccxi} Hogue C Jr, Lillie R, Hershey T, et al. Gender Influence on Cognitive Function after Cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1119-25
- ^{ccxii} Selnes O, Goldsborough M, Borowicz L, et al. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: A multifactorial problem. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1669-76
- ^{ccxiii} Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 631-52
- ^{ccxiv} Ayanian JZ, Guadagnoli E, Cleary PD. Physical and psychosocial functioning of women and men after coronary artery bypass surgery. *JAMA* 1995; 274: 1767-70
- ^{ccxv} Perski A, Feleke E, Anderson G, et al. Emotional distress before coronary bypass grafting limits the benefits of surgery. *Am Heart J* 1998; 136: 510-7
- ^{ccxvi} Smulyan H, Asmar R, Rudnicki A, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1374-80

- ccxvii Croughwell N, Lyth M, Quill T, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circul* 1990; 82: 407-12
- ccxviii Resnick L, Gupta R, Barbagallo M, et al. Is the higher incidence of ischemic disease in patients with hypertension and diabetes related to intracellular depletion of high energy metabolites? *Am J Med Sci* 1994; 307: S66-9
- ccxix Kadoi Y, Saito S, Yoshikawa D, et al. Increasing mean arterial blood pressure has no effect on jugular venous oxygen saturation in insulin-dependent patients during tepid cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95: 266-72
- ccxx Pallas F, Larson D. Cerebral blood flow in the diabetic patients. *Perfusion* 1996; 11: 363-70
- ccxxi Biondi-Zoccai G, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1071-7
- ccxxii Moreno P, Murcia A, Palacios I, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circul* 2000; 102: 2180-4
- ccxxiii Sieber F, Brown P, Wu Y, et al. Cerebral blood flow and metabolism in dogs with chronic diabetes. *Anesthesiology* 1993; 79: 1013-21
- ccxxiv Nötzold A, Michel K, Khattab A, et al. Diabetes Mellitus increases adverse neurocognitive outcome after coronary artery bypass grafting surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(5): 307-12
- ccxxv Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 2006; 36(12): 1053-7
- ccxxvi Kadoi Y, Saito S, Fujita N, et al. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 576-83
- ccxxvii Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke* 2003; 34: 2399-403
- ccxxviii Grundy S, Cleeman J, Daniels S, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52
- ccxxix Komulainen P, Lakka T, Kivipelto M, et al. Metabolic syndrome and cognitive function: A population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 29-34
- ccxxx Dik M, Jonker C, Comijs H, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007; 30: 2655-60
- ccxxxi Hudetz A, Patterson K, Iqbal Z, et al. Metabolic Syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: Results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(2): 282-7
- ccxxxii McIver B, Gorman C. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7: 125-132
- ccxxxiii Zaloga G, Chernow B, Smallridge R, et al. A longitudinal evaluation of thyroid function in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1985; 201: 456-464
- ccxxxiv Mafra F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and Postoperative Cognitive Dysfunction. A tale of dangerous liaisons? *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 95-105
- ccxxxv Belandia B, Latasa M, Villa A, et al. Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of the beta-amyloid precursor protein gene. *J Biol Chem* 1998; 273: 30366-71
- ccxxxvi Wolman R, Nussmeier N, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. *Multicenter Study of Perioperative Ischemia*

Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation(IREF) Investigators. *Stroke* 1999; 30(3): 514-22

^{ccxxxvii} Schmidt M, Scheunert T, Steinbach G, et al. Hypertension as a risk factor for cerebral injury during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2001; 56: 733-8

^{ccxxxviii} Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and hypertensive treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 4(Suppl. 6): 1217-21

^{ccxxxix} Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, et al. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 114(suppl I): 461-6

^{ccxi} Swaminathan M, McCreath B, Phillips-Bute B, et al. Serum creatinine

patterns in coronary bypass surgery patients with and without postoperative cognitive dysfunction. *Anesth Analg* 2002; 95: 1-8

^{ccxli} Shulman N, Ford C, Hall W, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program-the Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 5): I80-93

^{ccxlii} Goto T, Baba T, Honma K, et al. Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 137-42

^{ccxliii} Goto T, Baba T, Matsuyama K, et al. Aortic atherosclerosis and postoperative neurological dysfunction in elderly coronary surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1912-18

^{ccxliv} Kapetanakis E, Stamou S, Dullum M, et al. The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *Ann Thorac Surg* 2004; 78; 1564-71

^{ccxlv} Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, et al. No-touch aorta off-pump coronary artery surgery: the effect on stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 307-13

^{ccxlv} Bar-Yosef S, Anders M, Mackensen B, et al. Aortic atheromaburden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1556-63

^{ccxlvii} Weisgraber K. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv Protein Chem* 1994; 45: 249-302

^{ccxlviii} Boyle J, Zoellner C, Anderson L. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A-1 and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of rat sciatic nerve. *J Clin Invest* 1989; 83: 1015-31

^{ccxlix} Mahley R. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 1988: 622-30

^{cccl} Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci Lett* 1992; 135: 235-8

^{cccli} Gerdes L, Klausen I, Sihm I, et al. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet Epidemiol* 1992; 9: 155-67

^{ccclii} Davignon J, Gregg R, Sing C. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21

^{cccliii} Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697-9

- ^{ccliv} Nathan B, Bellosta S, Sanan D, et al. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994; 264: 850-2
- ^{cclv} Teasdale G, Nicoll J, Murray G, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet* 1997; 350: 1069-71
- ^{cclvi} Stengard J, Zerba K, Pekkanen J, et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 265-9
- ^{cclvii} Laskowitz D, Thekdi A, Thekdi S, et al. Downregulation of microglial activation by apolipoprotein E and apoE-mimetic peptides. *Exp Neurology* 2001; 167: 74-85
- ^{cclviii} Mathew J, Podgoreanu M, Grocott H, et al. PEGASUS Investigative Team: Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1934-42
- ^{cclix} Lehtovirta M, Kuikka J, Helisalmi S, et al. Longitudinal SPECT study in Alzheimer's disease: Relation to apolipoprotein E polymorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 742-6
- ^{cclx} Small G, Ercoli L, Silverman D, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6037-42
- ^{cclxi} Colton CA, Brown CM, Czapiga M, Vitek MP. Apolipoprotein-E allele-specific regulation of nitric oxide production. *Ann NY Acad Sci* 2002; 962: 212-25
- ^{cclxii} Ti L, Mathew J, Mackensen G, et al. Effect of Apolipoprotein E genotype on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Stroke* 2001; 32: 1514-9
- ^{cclxiii} Grünenfelder J, Umbehr M, Plass A, et al. Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 92-7
- ^{cclxiv} Moretti E, Morris R, Podgoreanu M, et al. Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team: APOE polymorphism is associated with risk of severe sepsis in surgical patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 2521-6
- ^{cclxv} Newman M, Laskowitz D, Saunders A, et al. Genetic Predictors of Perioperative Neurologic and Neuropsychological Injury and Recovery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 3(1): 34-46
- ^{cclxvi} Alberts M, Graffagnino C, McClenny C, et al. APOE genotype and survival from intracerebral haemorrhage. *Lancet* 1995; 346: 575
- ^{cclxvii} Tardiff B, Newman M, Saunders A, et al. Preliminary report of a Genetic Basis for Cognitive Decline after Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 715-20
- ^{cclxviii} Heyer E, Wilson D, Sahlein D, et al. APOE-e4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology* 2005; 65(11): 1759-63
- ^{cclxix} Lelis R, Krieger J, Pereira A, et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 451-6
- ^{cclxx} Steed L, Kong R, Stygall J, et al. The role of Apolipoprotein E in Cognitive Decline after Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 823-6
- ^{cclxxi} Abildstrom H, Christiansen M, Siersma V, et al. Apolipoprotein E genotype and Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 855-61
- ^{cclxxii} Askar F, Cetin H, Kumral E, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2005; 20(5): 501-5

- ^{celxxiii} Robson M, Alston R, Andrews P, et al. Apolipoprotein E and neurocognitive outcome from coronary artery bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 675-6
- ^{celxxiv} McDonagh D, Mathew J, White W, et al. Cognitive function after Major Noncardiac Surgery, Apolipoprotein E4 Genotype and Biomarkers of Brain Injury. *Anesthesiology* 2010; 112(4): 852-9
- ^{celxxv} Anand N, Stead L. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 213-9
- ^{celxxvi} Kofke W, Konitzer P, Meng Q, et al. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S100 levels after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 1323-5
- ^{celxxvii} Dieleman J, Sauer A-M, Klijn C, et al. Presence of coronary collaterals is associated with a decreased incidence of cognitive decline after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(1): 48-53
- ^{celxxviii} Mocco J, Wilson D, Ducruet A, et al. Elevations in preoperative monocyte count predispose to acute neurocognitive decline after carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2006; 37: 240-2
- ^{celxxix} Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378-84
- ^{celxxx} Mathew J, Grocott H, McCurdy J, et al. Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(3): 294-9
- ^{celxxxi} Dimsdale J, Newton R, Joist T. Neuropsychological side effects of β -blockers. *Arch Intern Med* 1989; 149: 514-25
- ^{celxxxii} Mathew J, Grocott H, Phillips-Bute B, et al. Lower Endotoxin Immunity predicts increased Cognitive Dysfunction in elderly patients after cardiac surgery. *Stroke* 2003; 34: 508-13
- ^{celxxxiii} Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, et al. Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA*. 1997; 277: 646-50
- ^{celxxxiv} Hopkins R, Kesner R, Goldstein M. Item and order recognition memory in subjects with hypoxic brain injury. *Brain Cogn* 1995; 27: 180-201
- ^{celxxxv} Caine D, Watson D. Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 86-99
- ^{celxxxvi} Grant I, Heaton R, McSweeney A, et al. Neuropsychological findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1470-76
- ^{celxxxvii} Hopkins R, Weaver L, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 50-6
- ^{celxxxviii} Bedard M, Montplaisir J, Richer F, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 950-64
- ^{celxxxix} Browne S, Halligan P, Wade D, et al. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1061-4
- ^{cexxc} Yocum G, Gaudet J, Teverbaugh L, et al. Neurocognitive Performance in Hypertensive Patients after Spine Surgery. *Anesthesiology* 2009; 110(2): 254-61
- ^{cexci} Paulson O, Waldemar G, Schmidt J, et al. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am J Cardiol* 1989; 63: 2-5
- ^{cexcii} Rollason W, Robertson G, Cordiner C, et al. A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anesthesia in the elderly. *Br J Anaesth* 1971; 43: 561-6

- ^{ccxciii} Townes B, Dikmen S, Bledsoe S, et al. Neuropsychological changes in a young, healthy population after controlled hypotensive anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 955-9
- ^{ccxciv} Williams-Russo P, Sharrock N, Mattis S, et al. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999; 91: 926-35
- ^{ccxcv} Suttner S, Piper S, Lang K, et al. Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside-induced hypotension alone and in combination with acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2001; 87: 699-705
- ^{ccxcvi} Fearn S, Hutchinson S, Riding G, et al. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 529-36
- ^{ccxcvii} Ogasawara K, Mikami C, Inoue T, et al. Delayed cerebral hyperperfusion syndrome caused by prolonged impairment of cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy: case report. *Neurosurgery* 2004; 54: 1258-61
- ^{ccxcviii} Marcantonio E, Goldman L, Orav E, et al. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998; 105: 380-4
- ^{ccxcix} Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, et al. Postoperative delirium in spine surgery. *Spine J* 2006; 6(2): 164-9
- ^{ccc} Li M, Bertout J, Ratcliffe S, et al. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. *Anesthesiology* 2010; 113(4): 845-58
- ^{ccci} Habib R, Zacharias A, Schwann T, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50
- ^{cccii} Karkouti K, Djaiani G, Borger M, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1381-7
- ^{ccciii} Jones M Jr, Hudak M, Traystman R. Cerebral blood flow and haematocrit. *Lancet* 1985; 1: 1511
- ^{ccciv} Jones M Jr, Traystman R, Simmons M, et al. Effects of changes in arterial O₂ content on cerebral blood flow in the lamb. *Am J Physiol* 1981; 240: 209-15
- ^{cccv} Paulson O. Whole blood viscosity and cerebral blood flow. *Stroke* 1983; 14: 1012-3
- ^{cccvi} Emmrich P, Hahn J, Ogunlade V, et al. Neuropathological findings after cardiac surgery-retrospective study over 6 years. *Z Kardiol* 2003; 92: 925-37
- ^{cccvii} Cook D, Orszulak T. Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. *Circulation* 1998; 98: III170
- ^{cccviii} Dexter F. Effect of haemoglobin concentration on brain oxygenation in focal stroke: a mathematical modeling study. *Br J Anaesth* 1997; 79: 346-51
- ^{cccix} Jonas R, Wypij D, Roth S, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1765-74
- ^{cccx} Mathew J, Grocott H, Phillips-Bute B, et al. Extreme hemodilution is associated with increased cognitive dysfunction in the elderly after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: SCA21
- ^{cccxi} Severinghaus J, Kelleher J. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology* 1992; 76: 1018-38

- ^{cccxi} Moller J, Svernild I, Johannessen N, et al. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 1993; 71(3): 340-7
- ^{cccxii} Ali M, Harmer M, Latto I. Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia* 2001; 56: 24-37
- ^{cccxiv} Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, et al. Postoperative neurological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43: 260-4
- ^{cccxi} Robson M, Alston R, Deary I, et al. Cognition after coronary artery surgery is not related to postoperative jugular bulb oxyhemoglobin desaturation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1317-26
- ^{cccxvi} Nollert G, Shin'oka T, Jonas R. Near-infrared spectrophotometry of the brain in cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 167-75
- ^{cccxvii} Dexter F, Hindman B. Computer simulation of brain cooling during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1171-8
- ^{cccxviii} Murkin J, Buchan A. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 349-62
- ^{cccxi} Yoshitani K, Kawaguchi M, Sugiyama N, et al. The association of high jugular bulb venous oxygen saturation with cognitive decline after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 1370-6
- ^{cccxx} Coetzee A, Swanepoel C. The oxyhemoglobin dissociation curve before, during and after cardiac surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 203(Supp): 149-53
- ^{cccxxi} McCleary A, Gower S, McGoldrick J, et al. Does hypothermia prevent cerebral ischaemia during cardiopulmonary bypass? *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 425-31
- ^{cccxxii} Pollard V, Prough D, DeMelo A, et al. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996; 82: 269-77
- ^{cccxxiii} Konishi A, Kikuchi K. Cerebral oxygen saturation (rSO₂) during open heart surgery and postoperative brain dysfunction. *Masui* 1995; 44: 1322-6
- ^{cccxxiv} Higami T, Kozawa S, Asada T, et al. Retrograde cerebral perfusion versus selective cerebral perfusion as evaluated by cerebral oxygen saturation during aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1091-6
- ^{cccxxv} Samra S, Dy E, Welch K, et al. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000; 93: 964-70
- ^{cccxxvi} Iglesias I, Murkin J, Bainbridge D, et al. Monitoring oxygen saturation significantly decreases postoperative length of stay: a prospective randomised blinded study. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 204
- ^{cccxxvii} Yao F, Tseng C, Ho C, et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(5): 552-8
- ^{cccxxviii} Slater J, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 36-45
- ^{cccxxix} de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(1): 95-104

- ^{ccccxx} Casati A, Fanelli G, Pietropanoli P, et al. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(1): 59-65
- ^{ccccxxi} Suehiro K, Okutai R. Duration of cerebral desaturation time during single-lung ventilation correlates with mini mental state examination score. *J Anesth* 2011; 25(3): 345-9
- ^{ccccxxii} Negargar S, Mahmoudpour A, Taheri R, et al: The relationship between cerebral oxygen saturation changes and post operative neurologic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Pak J Med Sci* 2007; 23: 380-5
- ^{ccccxxiii} Hong S, Shim J, Choi Y, et al: Prediction of cognitive dysfunction and patient's outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 560-5
- ^{ccccxxiv} Reents W, Muellges W, Franke D, et al: Cerebral oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during coronary artery bypass grafting and early postoperative cognitive function. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 109-14
- ^{ccccxxv} Blauth C. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1300-3
- ^{ccccxxvi} Thorsen T, Klausen H, Lie RT, et al. Bubble-induced aggregation of platelets: effects of gas species, proteins, and decompression. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20: 101-19
- ^{ccccxxvii} Zhang J, Fife C, Currie M, et al. Venous gas emboli and complement activation after deep repetitive air diving. *Undersea Biomed Res* 1991; 18: 293-302
- ^{ccccxxviii} Muth C, Shank E. Gas embolism. *N Engl J Med* 2000; 342: 476-82
- ^{ccccxxix} Bredbacka S, Andreen M, Blomback M, et al. Activation of cascade systems by hip arthroplasty: no difference between fixation with and without cement. *Acta Orthop Scand* 1987; 58: 231-5
- ^{cccxl} Hofmann S, Hopf R, Mayr G, et al. In vivo femoral intramedullary pressure during uncemented hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360: 136-46
- ^{cccxli} Stewart G, Lachman J, Alburger P, et al. Intraoperative venous dilation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or knee replacement. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 133-40
- ^{cccxlii} Byrick R, Mullen J, Mazer C, et al. Transpulmonary systemic fat embolism: studies in mongrel dogs after cemented arthroplasty. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1416-22
- ^{cccxliii} Colonna D, Kilgus D, Brown W, et al. Acute brain fat embolization occurring after total hip arthroplasty in the absence of a patent foramen ovale. *Anesthesiology* 2002; 96: 1027-9
- ^{cccxliv} Riding G, Daly K, Hutchinson S, et al. Paradoxical cerebral embolisation: an explanation for fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 95-8
- ^{cccxlv} Colonna D, Stump D, Kilgus D, et al. Total hip arthroplasty produces intraoperative brain embolization and neuropsychological dysfunction up to 6 weeks postoperatively. *Anesthesiology* 1999; 91: A79
- ^{cccxlvi} Patel R, Stygall J, Harrington J, et al. Cerebral microembolization during primary total hip arthroplasty and neuropsychologic outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 1621-9
- ^{cccxlvii} Rodriguez R, Tellier A, Grabowski J, et al. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications. *J Arthroplasty* 2005; 20: 763-71

- ^{ccccxlviii} Koch S, Forteza A, Lacernia C, et al. Cerebral fat microembolism and cognitive decline after hip and knee replacement. *Stroke* 2007; 38: 1079-81
- ^{ccccxlix} Smith J, Evans D, Fan L, et al. Interpretation of embolic phenomena during carotid endarterectomy. *Stroke* 1995; 22: 81-4
- ^{cccccl} Atik M, Ates M, Akkus N, et al. Preoperative Doppler sonography for prevention of perioperative stroke in head and neck cancer patients undergoing neck dissection: is it beneficial? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 38-9
- ^{cccccli} Forbes K, Shill H, Britt P, et al. Assessment of silent embolism from carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging: Work in progress. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 650-3
- ^{ccccclii} Iihara K, Murao K, Sakai N, et al. Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: A 7-year prospective study. *J Neurosurg* 2006; 105: 546-54
- ^{cccccliii} Cosottini M, Michelassi M, Puglioli M, et al. Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting. *Stroke* 2005; 36: 2389-93
- ^{cccccliv} Gaunt M, Martin P, Smith J, et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 1994; 81: 1435-9
- ^{ccccclv} Lloyd A, Hayes P, London N, et al. Does carotid endarterectomy lead to a decline in cognitive function or health related quality of life. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 817-25
- ^{ccccclvi} Leiendecker J, Hocker J, Meybohm P, et al. Postoperative cognitive function and microembolus detection in patients undergoing neck dissection: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 417-24
- ^{ccccclvii} Heyer E, DeLaPaz R, Halazun H, et al. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58: 474-80
- ^{ccccclviii} Antonelli Incalzi R, Gemma A, Landi F, et al. Neuropsychologic effects of carotid endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 785-94
- ^{ccccclix} Mills S. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1296-9
- ^{ccccclx} Lelis R, Auler Jr J. Pathophysiology on neurological injuries during heart surgery. *Rev Bras Anesthesiol* 2004; 54(4): 607-17
- ^{ccccclxi} Royse C, Royse A, Blake D, et al. Assessment of thoracic aorta and atheroma by echocardiography: a new classification and estimation of risk of dislodging atheroma during three surgical techniques. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4: 72-7
- ^{ccccclxii} Stump D, Rogers A, Kon N, et al. When emboli occur during coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: A49
- ^{ccccclxiii} Brooker R, Brown W, Moody D, et al. Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1651-5
- ^{ccccclxiv} Hogue C Jr, Creswell L, Gutterman D, et al. ACCP guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and risk. *Chest* 2005; 128: 9S-16S
- ^{ccccclxv} Stanley T, Mackensen G, Grocott H, et al. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 290-5

- ccclxvi Mathew J, Fontes M, Tudor I, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1720-9
- ccclxvii Djaiani G, Fedorko L, Borger M, et al. Mild to moderate atheromatous disease of the thoracic aorta and new ischemic lesions after conventional coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2004; 35: 356-8
- ccclxviii Blauth C, Cosgrove D, Webb B, et al. Atheroembolism from the ascending aorta: an emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1104-11
- ccclxix Clark R, Brillman J, Davis D, et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 249-58
- ccclxx Borger M, Peniston C, Weisel R, et al. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 743-9
- ccclxxi Borger M, Taylor R, Weisel R, et al. Decreased cerebral emboli during distal aortic arch cannulation: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 740-5
- ccclxxii Barber A, Hach S, Tippett L, et al. Cerebral ischemic lesion on Diffusion-Weighted Imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke* 2008; 39: 1427-33
- ccclxxiii Knipp S, Matatko N, Schlamann M, et al. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 88-96
- ccclxxiv Knipp S, Matatko N, Wilhelm H, et al. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 791-800
- ccclxxv Cook D, Huston J, Trenerry M, et al. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1389-95
- ccclxxvi Brækken S, Reinbang I, Russell D, et al. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 573-6
- ccclxxvii Neville M, Butterworth J, James R, et al. Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 125-36
- ccclxxviii Moody D, Brown W, Challa V, et al. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1304-7
- ccclxxix Stump D. Selection and clinical significance of neuropsychologic tests. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1340-4
- ccclxxx Gibbon J Jr. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *J Am Med Assoc* 1968; 206: 1983-6
- ccclxxxi Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas: American Heart Association, 2005. Available at: <http://www.americanheart.org>.
- ccclxxxii Ferguson T Jr, Hammill B, Peterson E, et al. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research

Institute. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480-9

^{ccclxxxiii} Laffey J, Boylan J, Cheng D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52

^{ccclxxxiv} Taylor K. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 20-4

^{ccclxxxv} Mathew J, Shernan S, White W, 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

^{ccclxxxvi} Heyer E, Lee K, Manspeizer H, et al. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 37-42

^{ccclxxxvii} Baufreton C, Allain P, Chevailler A, et al. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1597-605

^{ccclxxxviii} Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, et al. Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin coated circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 47-53

^{ccclxxxix} Garvey J, Willner A, Wolpowitz A et al. The effect of arterial filtration during open heart surgery on cerebral function. *Circulation* 1983; 68(sup 2): II 125-28

^{cccxc} Aris A, Solanes H, Camara M, et al. Arterial line filtration during cardiopulmonary bypass: neurologic, neuropsychologic, and haematologic studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 526-33

^{cccxc1} Sellman M, Holm L, Ivert T, et al. A randomised study of neuropsychological function in patients undergoing coronary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 349-54

^{cccxc2} Whitaker D, Newman S, Stygall J, et al. The effect of leucocyte-depleting arterial line filters on cerebral microemboli and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 267-74

^{cccxc3} Padayachee T, Parsons S, Theobald R, et al. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 298-302

^{cccxc4} Smith P, Blauth C, Newman S. Cerebral microembolisation and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery (CABS) with either a membrane or a bubble oxygenator. In Willner A, Rodewald G eds. *Impact of cardiac surgery on the quality of life*. New York: Plenum, 1990: 337-42

^{cccxc5} Khosravi A, Skrabal C, Westphal B, et al. Evaluation of coated oxygenators in cardiopulmonary bypass systems and their impact on neurocognitive function. *Perfusion* 2005; 20: 249-54

^{cccxc6} Lewis A. Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000; 18: 261-75

^{cccxc7} Bashein G, Townes B, Nessly M, et al. A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990; 72: 7-15

^{cccxc8} Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, et al. Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and

neurological outcome. *Br J Anaesth* 1992; 69: 51-7

^{cccxcix} Patel R, Turtle M, Chambers D, et al. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1267-79

^{cd} Yager J, Asselin J. Effect of mild hypothermia on cerebral energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Stroke* 1996; 27: 919-25

^{cdi} Winfree C, Baker C, Connonly E Jr, et al. Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* 1996; 38: 1216-22

^{cdii} Kristian T, Katsure K, Siesjo B. The influence of moderate hypothermia on cellular calcium uptake in complete ischemia: implications for the excitotoxic hypothesis. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 531-2

^{cdiii} Nathan H, Wells G, Munson J, et al. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoin coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. A randomized trial. *Circulation* 2001; 104 (suppl I): 85-91

^{cdiv} Kuniyara T, Tscholl D, Langer F, et al. Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 507-13

^{cdv} Mora C, Henson M, Weintraub W, et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 514-22

^{cdvi} de Lange, Jones W, Mackensen G, et al. The effect of limited rewarming and postoperative hypothermia on cognitive function in a rat cardiopulmonary bypass model. *Anesth Analg* 2008; 106: 739-45

^{cdvii} Singh A, Bert A, Feng W, et al. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 84-9

^{cdviii} McLean R, Wong B. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 45-53

^{cdix} Martin T, Craver J, Gott J, et al. Prospective, randomised trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298-302

^{cdx} Regragui I, Birdi I, Izzat M et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychological outcome after coronary artery operations: a prospective randomised trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1036-45

^{cdxi} Grimm M, Czerny M, Baumer H, et al. Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting- a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 270-5

^{cdxii} Hall M, Hopkins R, Long J, et al. Hypothermia-induced platelet aggregation and cognitive decline in coronary artery bypass surgery: a pilot study. *Perfusion* 2005; 20: 157-67

^{cdxiii} Kadoi Y, Saito S, Goto F, et al. Slow rewarming has no effects on the decrease in jugular venous oxygen hemoglobin saturation and long-term cognitive outcome in diabetic patients. *Anesth Analg* 2002; 94: 1395-401

^{cdxiv} Macha M, Yamazaki K, Gorton L, et al. The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary. *ASAIO J* 1996; 27: 1592-602

^{cdxv} Wolbers J. Brain swelling and coronary artery bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 62

^{cdxvi} Andersen K, Waaben J, Husum B, et al. Nonpulsatile cardiopulmonary bypass disrupts the

- flow-metabolism couple in the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 570-9
- cdxvii Shaw P, Bates D, Carlidge N, et al. An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *Q J Med* 1989; 72: 633-46
- cdxviii Kusch B, Vogt S, Sirat A, et al. Serum S-100 release during coronary artery bypass grafting: laminar versus pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 179-83
- cdxix Henze T, Stephan H, Sonntag H. Cerebral dysfunction following extracorporeal circulation for aortocoronary bypass surgery: no differences in neuropsychological outcome after pulsatile versus nonpulsatile flow. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 65-8
- cdxx Malheiros S, Brucki S, Gabbi A et al. Neurological outcomes in coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 256-60
- cdxxi BhaskerRao B, VanHimbergen D, Edmonds HL Jr et al. Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1998; 13: 27-31
- cdxxii Taggart D, Browne S, Halligan, et al. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 414-21
- cdxxiii van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. for the Octopus Study. Cognitive and Cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Med Assoc* 2007; 297: 701-8
- cdxxiv Lee J, Lee S, Tsusima W, et al. Benefits of off-pump bypass on neurological and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 18-26
- cdxxv Immer F, Berdat P, Immer-Bansi A, et al. Benefit to quality of life after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 27-31
- cdxxvi Fodale V, Pratico C, Santamaria L. Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 189-90
- cdxxvii Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Treatment of cholinergic dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 2025-40
- cdxxviii Arias HR. Topology of ligand binding sites on the nicotinic acetylcholine receptor. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 133-91
- cdxxix Bartus R, Flicker C, Dean R, et al. Selective memory loss following nucleus basalis lesions: long term behavioral recovery despite persistent cholinergic deficiencies. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23: 125-35
- cdxxx Newhouse P, Potter A, Levin E. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for therapeutics. *Drug Aging* 1997; 11: 206-28
- cdxxxi Levin E, Simon B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berlin)* 1998; 138: 217-30
- cdxxxii Levin E, Torry D. Acute and chronic nicotine effects on working memory in aged rats. *Psychopharmacology* 1996; 123: 88-97
- cdxxxiii Rezvani A, Levin E. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 258-67
- cdxxxiv Samuels S, Davis K. Experimental approaches to cognitive disturbance in Alzheimer's disease. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6: 11-22
- cdxxxv Chambers R, Moore J, McEvoy J, et al. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 587-94
- cdxxxvi Levin E, Christopher N, Weaver T, et al. Ventral hippocampal ibotenic acid lesions block chronic nicotine-induced spatial working memory improvement in rats. *Cogn Brain Res* 1999; 7:

405-10

- ^{cdxxxvii} de Fiebre C, Meyer E, Henry J, et al. Characterization of a series of anabaseine-derived compounds reveals that the 3-(4)-dimethylaminocinnamylidene derivative is a selective agonist at neuronal nicotinic K7/125I-K-bungarotoxin receptor subtypes. *Mol. Pharmacol* 1995; 47: 164-71
- ^{cdxxxviii} Levin E, Bradley A, Addy N, et al. Hippocampal $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience* 2002; 109(4); 757-65
- ^{cdxxxix} Kaneko S, Maeda T, Kume T, et al. Nicotine protects cultured cortical neurons against glutamate-induced cytotoxicity via $\alpha 7$ -neuronal receptors and neuronal CNS receptors. *Brain Res* 1997; 765: 135-40
- ^{cdxli} Meyer E, King M, Meyers C. Neuroprotective effects of 2,4-dimethoxybenzylidene anabaseine (DMXB) and tetrahydroaminoacridine (THA) in neocortices of nucleus basalis lesioned rats. *Brain Res* 1998; 786: 252-4
- ^{cdxlii} Fredrickson A, Snyder P, Cromer J, et al. The use of effect sizes to characterize the nature of cognitive change in psychopharmacological studies: an example with scopolamine. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(5): 425-36
- ^{cdxliii} Nathanson N. Synthesis, trafficking, and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Ther* 2008; 119(1): 33-43
- ^{cdxliv} Biggan S, Ingles J, Beninger R. Scopolamine differentially affects memory of 8- and 16-month-old rats in the double y-maze. *Neurobiol Aging* 1996; 17(1): 25-30
- ^{cdxlv} Rosier A, Cornette L, Orban G. Scopolamine-induced impairment of delayed recognition of abstract visual shapes. *Neuropsychobiology* 1996; 37(2): 98-103
- ^{cdxlvi} Rouse S, Edmunds S, Yi H, et al. Localization of m(2) muscarinic acetylcholine receptor protein in cholinergic and non-cholinergic terminals in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2000; 284(3): 182-6
- ^{cdxlvii} Matsui M, Yamada S, Oki T, et al. Functional analysis of muscarinic acetylcholine receptors using knockout mice. *Life Sci* 2004; 75(25): 2971-81
- ^{cdxlviii} Felsch J, Cachero T, Peralta E. Activation of protein tyrosine kinase PYK2 by the m1 muscarinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5051-6
- ^{cdxlix} Mangelus M, Kroyter A, Galron R, et al. Reactive oxygen species regulate signaling pathways induced by M1 muscarinic receptors in PC12M1 cells. *J Neurochem* 2001; 76: 1701-11
- ^{cdl} Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64(9): 1279-86
- ^{cdli} Querfurth H, Selkoe D. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells. *Biochemistry* 1994; 33: 4550-61
- ^{cdlii} Baranov D, Bickler P, Crosby G, et al. Consensus statement: first international workshop of anesthetics and Alzheimer's disease. *Neurosurg Anesth Neurosci* 2008; 108: 1627-30
- ^{cdliii} Tanzi R, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005; 120: 545-55
- ^{cdliiii} Lee V, Goedert M, Trojanowski J. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1121-59
- ^{cdliv} Liu Q, Wu J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors serve as sensitive targets that mediate beta-amyloid neurotoxicity. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27: 1277-86
- ^{cdlv} Kar S, Slowikowski S, Westaway D, et al. Interactions between b-amyloid and central

- cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2004; 29: 427-41
- cdlvi Hellstrom-Lindahl E. Modulation of beta-amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation by acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 255-63
- cdlvii Nabeshima T, Nitta A. Memory impairment and neuronal dysfunction induced by beta-amyloid protein in rats. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 241-9
- cdlviii Kudo M, Aono M, Lee Y, et al. Effects of volatile anesthetics on N-methyl D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cultures. *Anesthesiology* 2001; 95: 756-65
- cdlix Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Moran, et al. Beta-amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res* 2002; 68: 89-96
- cdlx Xie Z, Culley DJ, Dong Y, et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol* 2008; 64: 618-27
- cdlxi Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104: 988-94
- cdlxii Eckenhoff R, Johansson J, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101: 703-9
- cdlxiii Carnini A, Lear J, Eckenhoff R. Inhaled anesthetic modulation of amyloid beta (1-40) assembly and growth. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 233-41
- cdlxiv Brambrink A, Evers A, Avidan M. Isoflurane induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 8-41
- cdlxv Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J Neurosci* 2007; 27: 1247-54
- cdlxvi Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem* 2008; 283: 11866-75
- cdlxvii Mandal P, Fodale V. Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 716-20
- cdlxviii Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases β -amyloid protein levels. *Arch Neurol* 2009; 66(5): 620-31
- cdlxix Wei H, Kang B, Wei W, et al. Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently. *Brain Res* 2005; 1037(12): 139-47
- cdlxx Palotas M, Palotas A, Bjelik A, et al. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2005; 30: 1021-6
- cdlxxi Mandal P, Pettegrew J. A β peptide interactions with isoflurane, propofol, thiopental and combined thiopental with halothane: a NMR study. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 2633-9
- cdlxxii Mandal P, Bhavesh N, Chauhan V, et al. NMR investigations of A β peptide interactions with propofol at clinically relevant concentrations with and without aqueous halothane solution. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1303-9
- cdlxxiii Mandal P, Simplaceanu V, Fodale V. Intravenous anesthetic diazepam does not induce amyloid beta-peptide oligomerization but diazepam co-administered with halothane oligomerizes amyloid-beta peptide: an NMR study. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 127-134

- cdlxxiv Yeung L, Wai M, Fan M, et al. Hyperphosphorylated tau in the brains of mice and monkeys with long-term administration of ketamine. *Toxicol Lett* 2010; 193: 189-193
- cdlxxv Nietgen G, Honemann C, Chan C, et al. Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function. *Br J Anaesth* 1998; 81: 569-77
- cdlxxvi Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Medical Hypotheses* 2005; 65: 972-82
- cdlxxvii Murasaki O, Kaibara M, Nagase Y, et al. Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor mediated signal transduction. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 995-1000
- cdlxxviii Abe K, Taguchi K, Kato M, et al. Characterization of muscarinic receptor subtypes in the rostral ventrolateral medulla and effects on morphine-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 465: 237-49
- cdlxxix Yamanoue T, Brum J, Estafanous F, et al. Fentanyl attenuates porcine coronary arterial contraction through M3-muscarinic antagonism. *Anesth Analg* 1993; 76: 382-90
- cdlxxx Andoh T, Furuya R, Oka K, et al. Differential effects of thiopental on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2X purinergic receptors in PC12 cells. *Anesthesiology* 1997; 87: 1199-1209
- cdlxxxi Friederich P, Dybek A, Urban B. Stereospecific interaction of ketamine with nicotinic acetylcholine receptors in human sympathetic ganglion-like SH-SY5Y cells. *Anesthesiology* 2000; 93: 818-24
- cdlxxxii Pfenninger E, Baier C, Claus S. Psychometric changes as well as analgesic action and cardiovascular adverse effects of ketamine racemate versus s-(+)-ketamine in subanesthetic doses. *Anaesthesist* 1994; 43(suppl. 2): S68-S75
- cdlxxxiii Roses AD, Saunders AM. ApoE, Alzheimer's disease, and recovery from brain stress. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826: 200-12
- cdlxxxiv Xie Z, Tanzi R. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp Gerontol* 2006; 41: 346-59
- cdlxxxv Fodale V, Sanatamaria L, Schifilliti D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010; 65(4): 388-95
- cdlxxxvi Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, et al. Postoperative cognitive dysfunction: Toward the alzheimer's disease pathomechanism hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22 (Suppl 3): 81-9
- cdlxxxvii Evered L, Silbert B, Scott D, et al. Plasma amyloid β_{42} and amyloid β_{40} levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1426-32
- cdlxxxviii Wilson C, Finch C, Cohen H. Cytokines and cognition – the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 2041-56
- cdlxxxix Giannoudis P, Dinopoulos H, Chalidis B, et al. Surgical stress response. *Injury* 2006; 37 (Suppl. 5): S3-S9
- cdxc Huang T, Hsu R, Li Y, et al. Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy. *J Orthop Res* 2005; 23: 406-11
- cdxci Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 3664-70

- ^{cdxcii} Landow L, Andersen L. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Stand* 1994; 38: 626-39
- ^{cdxciii} Anthony D, Ferguson B, Matyzak M, et al. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23: 406-15
- ^{cdxciv} Yong V, Krekoski C, Forsyth P, et al. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci* 1998; 21: 75-80
- ^{cdxcv} McMahon S, Cafferty W, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol* 2005; 192: 444-62
- ^{cdxcvi} Lacroix S, Rivest S. Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain. *J Neurochem* 1998; 70: 452-66
- ^{cdxcvii} Turrin N, Gayle D, Ilyin S, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide. *Brain Res Bull* 2001; 54: 443-53
- ^{cdxcviii} Allan S, Rothwell N. Cytokines and acute neurodegeneration *Nature Revs* 2001; 2: 734-44
- ^{cdxcix} Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1573-9
- ^d Ramlawi B, Rudolph J, Mieno S, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 2006; 140: 221-6
- ^{di} Godbout J, Chen J, Abraham J, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB* 2005; 19: 1329-31
- ^{dii} Karlidag R, Unal S, Sezer O, et al. The role of oxidative stress in postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 418-23
- ^{diii} Buchanan J, Sparkman N, Chen J, et al. Cognitive and neuroinflammatory consequences of mild repeated stress are exacerbated in aged mice. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 755-65
- ^{div} Rosczyk H, Sparkman N, Johnson R. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol* 2008; 43(9): 840-6
- ^{dv} Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007; 106: 436-43
- ^{dvi} Maher F, Clarke R, Kelly A, Nally, et al. Interaction between interferon gamma and insulin-like growth factor-1 in hippocampus impacts on the ability of rats to sustain long-term potentiation. *J Neurochem* 2006; 96: 1560-71
- ^{dvii} Pickering M, O'Connor J. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 2007; 163: 339-54
- ^{dviii} Guerreiro R, Santana I, Brás J, et al. Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2007 ; 4: 406-12
- ^{dix} Mrak R, Griffin W. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 903-8
- ^{dx} Lyons A, Griffin R, Costelloe C, et al. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-beta in vivo and in vitro. *J Neurochem* 2007; 101: 771-81

- ^{dx}_i Hu Z, Ou y, Duan K, et al. Inflammation: A bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2010; 74(4): 722-4
- ^{dx}_{ii} Kalman J, Juhasz A, Bogats G, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Int* 2006; 48: 177-80
- ^{dx}_{iii} Hudetz J, Gandhi S, Iqbal Z, et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth* 2011; 25: 1-9
- ^{dx}_{iv} Kumar R, Cann C, Hall P, et al. Predictive value of IL-18 and SC5b-9 for neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2007; 98(3): 317-22
- ^{dx}_v Iohom G, Szarvas S, Larney V, et al. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2004; 99: 1245-52
- ^{dx}_{vi} Twomey C, Corrigan M, Burlacu C, et al. Nitric oxide index is not a predictor of cognitive dysfunction following laparotomy. *J Clin Anesth* 2010; 22: 22-8
- ^{dx}_{vii} Aurell A, Rosengreen L, Karlsson B, et al. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-8
- ^{dx}_{viii} Rasmusen L, Christiansen M, Hansen P, et al. Do blood levels on neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495-500
- ^{dx}_{ix} Jonsson H. S100B and cardiac surgery: Possibilities and limitations. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 151-7
- ^{dx}_x Hall R. Serum S-100 β protein and postoperative neurological dysfunction-ready for prime time? *Can J Anaesth* 2004; 51(7): 645-8
- ^{dx}_{xi} Lei B, Cottrell J, Kass I. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *Anesthesiology* 2001; 95: 445-51
- ^{dx}_{xii} Xie, Zhang, Chang, et al. Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Med Hypotheses* 2009; 73: 402-3
- ^{dx}_{xiii} Krenk L, Rasmussen L, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-6
- ^{dx}_{xiv} Tsai S, Lee C, Kwan W, et al. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69(3): 255-8
- ^{dx}_{xv} Schwender D, End H, Dauberer M, et al. Sevoflurane and the nervous system. *Anaesthesist* 1998; 47: S37-42
- ^{dx}_{xvi} Culley D, Baxter M, Crosby C, et al. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth Analg* 2004; 99: 1393-7
- ^{dx}_{xvii} Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci S, et al. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Surg Forum* 2007; 10(1): E36-41
- ^{dx}_{xviii} Mahajan, V, Chonghaile M, Bokhari S, et al. Recovery of older patients undergoing ambulatory anaesthesia with isoflurane or sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(6): 505-10
- ^{dx}_{xix} Rammes G, Starker L, Hasender R, et al. Isoflurane anaesthesia reversibly improves cognitive function and long-term potentiation (LTP) via an up-regulation in NMDA receptor 2B subunit expression. *Neuropharmacology* 2009; 56: 626-36

- ^{dxxx} Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anaesth* 2007; 21(3): 330-5
- ^{dxxx} Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy. A prospective randomized trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 207-13
- ^{dxxxii} Chen X, Zhao M, White P, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001; 93(6): 1489-94
- ^{dxxxiii} Arain S, Barth C, Shankar H, et al. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth* 2005; 17(6): 413-9
- ^{dxxxiv} El-Dawlatly A. Sevoflurane vs isoflurane anaesthesia: A study of postoperative mental concentration and fine motor movements. *Middle East J Anesthesiol* 2002; 16(4): 397-404
- ^{dxxxv} Schwender D, Müller A, Madler M, et al. Recovery of psychomotor and cognitive functions following anesthesia Propofol/alfentanil and thiopental/isoflurane/ alfentanil. *Anaesthesist* 1993; 42(9): 583-91
- ^{dxxxvi} Wiklund A, Granon S, Faure P, et al. Object memory in young and aged mice after sevoflurane anaesthesia. *Neuroreport* 2009; 20: 1419-23
- ^{dxxxvii} Alkire M, Gorski L: Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology* 2004; 101: 417-29
- ^{dxxxviii} Rortgen D, Kloos J, Grottko O, 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
- ^{dxxxix} Kofke W, Attaallah A, Kuwabara H, et al: The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanil. *Anesth Analg* 2002; 94: 1229-36
- ^{dxl} Silbert B, Scott D, Evered L, et al. A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. *Anesthesiology* 2006; 104: 1137-45
- ^{dxli} Hogue C Jr, Bowdle T, O'Leary C et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-85
- ^{dxlii} Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 168-74
- ^{dxliii} Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanil in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 134-8
- ^{dxliv} Hocker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, et al. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 1068-76
- ^{dxlv} Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A, et al. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S100B protein levels. *Can J Anesth* 2004; 51(7): 712-7
- ^{dxlvi} Elsass P, Hendel J, Hvidberg E, et al. Kinetics and neuropsychologic effects of iv diazepam in the presence and absence of its active N-desmethyldiazepam metabolite in humans. *Psychopharmacologia* 1980; 70: 307-12

- dxlvii Bond A, Hailey D, Lader M. Plasma concentrations of benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 51-6
- dxlviii Karhunen U, John G. A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 291-6
- dxlix Rasmussen L, Steentoft A, Rasmussen H, et al. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Br J Anaesth* 1999; 83: 585-9
- dl Proescholdt M, Heimann A, Kempfski O. Neuroprotection of S(1) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res* 2001; 904: 245-51
- dlii Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, et al. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir* 1996; 138: 1193-9
- dliii Arrowsmith J, Harrison M, Newman S, et al. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke* 1998; 29: 2357-62
- dliiii Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, et al. Evaluation of the neuroprotective effects of S(1)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1595-603
- dliv Rasmussen L, Johnson T, Kuipers H, et al: Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6
- dlv Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, et al: 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
- dlvi Ghoneim M, Hinrichs J, O'Hara M, et al: Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 507-15
- dlvii Chung F, Chung A, Meier R, et al: Comparison of perioperative mental function after general anaesthesia and spinal anaesthesia with intravenous sedation. *Can J Anaesth* 1989; 36: 382-7
- dlviii Haan J, van Kleef JW, Bloem BR, et al: Cognitive function after spinal or general anesthesia for transurethral prostatectomy in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 596-600
- dlxix Flatt J, Birrell P, Hobbes A: Effects of anaesthesia on some aspects of mental functioning of surgical patients. *Anaesth Intensive Care* 1984; 12: 315-24
- dlxx Hole A, Terjesen T, Breivik H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 279-87
- dlxxi White D. Anaesthesia: a privation of senses. An historical introduction and some definitions. In: Rosen M, Lunn JN, eds. *Conscious awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworth 1987: 1-9
- dlxxii Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-64
- dlxxiii Osterman J, Hopper J, Heran W, et al. Awareness during anesthesia and the development of post-traumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 198-204
- dlxxiv Liu W, Thorp T, Graham G, et al. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 46: 435
- dlxxv Dierdorf SF, Awareness during anaesthesia. *Anesth Clin N Am* 1996; 14: 369
- dlxxvi Domino K. Closed malpractice claims for awareness during anaesthesia. *ASA Newsletter* 1996; 60: 14-17
- dlxxvii Phillips A, McLean R, Devitt J, et al. Recall of intraoperative events after general anaesthesia

- and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 922-26
- dlxviii Drummond J: Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 876-82
- dlxix Kay B. The anaesthesia and brain monitor (ABM). *Acta Anaesthesia Belgica* 1984; 535: 167-174
- dlxx Evan J, Davies W, Wise C. Lower oesophageal contractility: A new monitor of anesthesia. *Lancet* 1984; 1: 1157
- dlxxi Kaul H, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2002; 46(4): 323-32
- dlxxii Sigl J, Chamoun N. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Mon* 1994; 10: 392-404
- dlxxiii Gan T, Glass P, Windsor A, et al. Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15
- dlxxiv Leslie K, Sessler D, Schroeder M, et al. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1269-74
- dlxxv Ibrahim A, Taraday J, Kharash E. Bispectral Index Monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-9
- dlxxvi Johansen J, Sebel P. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44
- dlxxvii Vereecke H, Struys M, Mortierand E. A comparison of bispectral index ARX-derived auditory evoked potential index measuring the clinical interaction between ketamine propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58:957-61
- dlxxviii Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central venous system during sevoflurane, propofol and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 145-53
- dlxxix Recart A, Gasanova I, White P, et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003; 97: 1667-74
- dlxxx Chen X, Tang J, White P, et al. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002; 95: 1669-74
- dlxxxi Myles P, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
- dlxxxii Guignard B, Coste C, Menigaux C, et al. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 308-14
- dlxxxiii Nelskyla K, Yli-Hankala A, Helena Puro P, et al. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 1165-9
- dlxxxiv Gurman G, Popescu M, Weksler N, et al. Influence of the cortical electrical activity level during general anaesthesia on the severity of immediate postoperative pain in the morbidly obese. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 804-8
- dlxxxv Soumpasis I, Kanakoudis F, Vretzakis G, et al. Deep anaesthesia reduces postoperative analgesic requirements after major urological procedures. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 801-6
- dlxxxvi Baldini G, Bagry H, Carli F. Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 99-105

- ^{dlxxxvii} Farag E, Chelune G, Schubert A, et al. Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006; 103: 633-40
- ^{dlxxxviii} An J, Fang Q, Huang C, 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: 12-7
- ^{dlxxxix} Valentim A, Alves H, Olsson I, et al. The effects of depth of isoflurane anesthesia on the performance of mice in a simple spatial learning task. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2008; 47: 16-9
- ^{dxcc} Steinmetz J, Funder K, Dahl B, et al. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 162-8
- ^{dxcci} Jildenstal P, Hallen J, Rawal N, et al. Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 213-9
- ^{dxccii} Leslie K, Lee L, Myles P, et al. Patients' knowledge and attitudes towards awareness. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 63-8
- ^{dxcciii} Wang Y, Yue Y, Sun Y, et al. Can bispectral index or auditory evoked potential index predict implicit memory during propofol-induced sedation? *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 894-8
- ^{dxcciv} Cottrell J. We care, therefore we are: anesthesia-related morbidity and mortality: the 46th Rovenstine Lecture. *Anesthesiology* 2008; 109: 377-88
- ^{dxccv} Carr D, Goudas L. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353(9169): 2051-8
- ^{dxccvi} Herz A. Foreword. In: Stein C, ed. *Opioids in pain control: basic and clinical aspects*. Cambridge: Cambridge University Press 1999: xiii-xv
- ^{dxccvii} Mao J, Price D, Mayer D. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interaction. *Pain* 1995; 62: 259-74
- ^{dxccviii} Carvalho B, Riley E, Cohen S, et al. Single-dose, sustained-release epidural morphine in the management of postoperative pain after elective cesarean delivery: results of a multicenter randomized controlled study. *Anesth Analg* 2005; 100(4): 1150-8
- ^{dxccix} van Dorp E, Romberg R, Sarton E, et al. Morphine-6-Glucuronide: morphine's successor for postoperative pain relief? *Anesth Analg* 2006; 102: 1789-97
- ^{dc} Woolf C, Thompson S. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9
- ^{dc} Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-72
- ^{dcii} Stubhaug A, Breivik H, Eide P, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32
- ^{dciii} Owen H, Reekie R, Clements J, et al. Analgesia from morphine and ketamine: a comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987; 42: 1051-6
- ^{dciv} Malhotra A, Pinals D, Weingartner H, et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 301-7
- ^{dcv} Javery K, Ussery T, Colclough G. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5
- ^{dcvi} Unlugenc H, Ozalevli M, Guler T, et al. Postoperative pain management with intravenous

patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 416-21

^{devii} Michelet P, Guervilly C, Helaine A, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth* 2007; 99: 396-403

^{deviii} Nesher N, Ekstein M, Paz Y, et al. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest* 2009; 136: 245-52

^{deix} Nesher N, Serovian I, Marouani N, et al. Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects.

Pharmacol Res 2008; 58: 38-44

^{dex} Burstal R, Danjoux G, Hayes C, et al. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 246-51

^{dexi} Hercock T, Gillham M, Sleight J, et al. The addition of ketamine to patient-controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain* 1999; 2: 68-72

^{dexii} Murdoch C, Crooks B, Miller C. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002; 57: 484-8

^{dexiii} Svetcic G, Farzanegan F, Zmoos P, et al. Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia? *Anesth Analg* 2008; 106: 287-93

^{dexiv} Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T, et al. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *J Clin Anesth* 2005; 17: 592-7

^{dexv} Kollender Y, Bickels J, Stocki D, et al. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 954-62

^{dexvi} Lynch E, Lazor M, Gellis J, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998; 86: 781-5

^{dexvii} Morrison RS, Magaziner J, Filbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(1): 76-81

^{dexviii} Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 19-27

^{dexix} Heyer E, Sharma R, Winfree C, et al. Severe pain confounds neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(5): 633-9

^{dexx} Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull* 1999; 125(3): 356-66

^{dexxi} Halaszynski T. Pain management in the elderly and cognitively impaired patient: The role of regional anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 22; 594-9

^{dexxii} Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, et al. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996; 76: 552-9

^{dexxiii} Cricco M, Simonsick E, Foley D. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1185-9

- dexxiv Hu Y, Yang J, Hu Y, et al. Amitriptyline rather than lornoxicam ameliorates neuropathic pain-induced deficits in abilities of spatial learning and memory. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 162-8
- dexxv Moore J, Kelz M. Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology* 2009; 111: 1175-6
- dexxvi Lavigne GJ, McMillan D, Zuconni M. Pain and sleep, 106th edn. Amsterdam: Elsevier, 2005: 1246-55
- dexxvii Herrick I, Ganapathy S, Komar W, et al. Postoperative cognitive impairment in the elderly: choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia* 1996; 51: 356-60
- dexxviii Rapp S, Egan K, Ross B, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 1043-8
- dexxix Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M, et al. Comparison of intravenous patient controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 448-55
- dexxx Kwok F, Timmy S, Vivian M, et al. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 2006; 18: 205-10
- dexxxi Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 97-105
- dexxxii Mortero R, Clark L, Tolan M, et al. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 1465-69
- dexxxiii Fong H, Sands L, Leung J. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66
- dexxxiv Funder K, Steinmetz J, Rasmussen L, et al. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14(2): 119-22
- dexxxv Corrigan J, Hinkeldey M. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1987; 43(4): 402-9
- dexxxvi Ruff R, Parker S. Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept Mot Skills* 1993; 76: 1219-30
- dexxxvii Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98
- dexxxviii Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95: 82-7
- dexxxix Callan C, Delgado-Herrera L, Guzek D, Sevoflurane Venture Team. An historical perspective of the successful development of sevoflurane. *Drug Info J* 1998; 32: 119-27
- dexl Frink E Jr, Brown B. Sevoflurane. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 1993; 7: 899-913
- dexli Yasuda N, Lockhart S, Eger E, et al. A. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 489-98
- dexlii Holaday D, Smith F. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-6
- dexliii Nishiyama T, Hirasaki A. Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function-duration of

- administration and area under the curve and rate of decrease of serum inorganic fluoride. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 477-82
- ^{dexliv} Bedforth N, Hardman J, Nathanson M. Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison to sevoflurane. *Anesth Analg* 2000; 91: 152-5
- ^{dexlv} Malan T Jr, DiNardo J, Isner R, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 918-28
- ^{dexlvi} Frink E Jr, Malan T, Atlas M, et al. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 241-5
- ^{dexlvii} Ebert TJ. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47: 15-21
- ^{dexlviii} Hara T, Fukusaki M, Nakamura T, et al. Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth* 1998; 10: 539-45
- ^{dexlix} Kikura M, Ikeda K. Comparison of effects of sevoflurane_nitrous oxide and enflurane_nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1993; 79: 235-43
- ^{dcl} Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 25-7
- ^{dcli} Navarro R, Weiskopf R, Moore M, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994; 80: 545-9
- ^{dclii} Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: Comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993; 40: 122-6
- ^{dcliii} Pandit J, Manning-Fox J, Dorrington K, et al. Effect of 0.1 MAC sevoflurane on human ventilatory response to hypercapnia and hypoxia. *Anesthesiology* 1998; 89: A1360
- ^{dcliv} Rooke G, Choi J, Bishop M. The effects of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997; 86: 1294-99
- ^{dclv} Bernard J, Doursout M, Wouters P, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541-5
- ^{dclvi} Ebert T, Harkin C, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 1995; 81: 511-22
- ^{dclvii} Frink E Jr, Malan T Jr, Patel C, et al. Hepatocellular function following sevoflurane or isoflurane anesthesia in cirrhotic patients. *Anesthesiology* 1995; 83(3A): A329
- ^{dclviii} Gonsowski C, Laster M, Eger E II, et al. Toxicity of compound A in rats: Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994; 80: 566-74
- ^{dclix} Frink E Jr, Ghantous H, Malan T, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74: 231-5
- ^{dclx} Frink E Jr, Malan T Jr, Isner R, et al. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 80:1019-25
- ^{dclxi} Kharasch E, Thummel K. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 795-807
- ^{dclxii} Mazze R, Ebert T, Kharasch E. New developments in inhalation anesthesia. *Anesthesiol News Special Report* 1998; 24: 1-8

- ^{delxiii} Bito H, Ikeda K. Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth* 1995; 74: 667-9
- ^{delxiv} Kharasch E, Jubert C. Compound A uptake and metabolism to mercapturic acids and 3,3,3-trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia: biomarkers for exposure, risk assessment, and interspecies comparison. *Anesthesiology* 1999; 92: 1267-78
- ^{delxv} Ebert T, Messana L, Uhrich T, et al. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86: 662-7
- ^{delxvi} Kharasch E, Frink E Jr, Zager R, et al. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 1997; 86: 1238-53
- ^{delxvii} Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, et al. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996; 82: 909-13
- ^{delxviii} Herrera-Delgado L, Pstroff R, Rogers S. Sevoflurane: Approaching the ideal inhalational anesthetic. A pharmacologic, pharmacoeconomic and clinical review. *CNS Drug Rev* 2001; 7(1): 48-120
- ^{delxix} Nishiyama T, Matsukawa T, Yokoyama T, et al. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity during general anesthesia: A comparison between sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1999; 89: 1437-41
- ^{delxx} Kaisti K, Jääskeläinen S, Rinne J, et al. Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology* 1999; 91: 1952-5
- ^{delxxi} Schaut D, Khona R, Gross J. Sevoflurane inhalation induction for emergency cesarean section in a parturient with no intravenous access. *Anesthesiology* 1997; 86: 1392-4
- ^{delxxii} Yurino M, Kimura H. Vital capacity breath technique for rapid anaesthetic induction: comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesia* 1992; 47: 946-9
- ^{delxxiii} Yurino M, Kimura H. Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide and oxygen: a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993; 76: 598-601
- ^{delxxiv} Goresky G, Muir J. Inhalation induction of anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1085-9
- ^{delxxv} Yurino M, Kimura H. Vital capacity rapid inhalation induction technique: comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anaesth* 1993; 40: 440-3
- ^{delxxvi} Muzi M, Robinson B, Ebert T, et al. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996; 85: 536-43
- ^{delxxvii} Kataria B, Epstein R, Bailey A, et al. A comparison of sevoflurane to halothane in paediatric surgical patients: Results of a multicentre international study. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 283-92
- ^{delxxviii} Lerman J, Sikich N, Kleinman S, et al. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994; 80: 814-24
- ^{delxxix} Philip B. New approaches to anesthesia for day case surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997; 48: 167-74
- ^{delxxx} Ready B. Acute postoperative pain. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone; 1990. p 2140

- delxxxix Price D, Bush F, Long S, et al. Comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56(2): 217-26
- delxxxix Aldrete J. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995; 7: 89-91
- delxxxix Gaba V. Correlation of the depth of anesthesia with POCD (Postoperative Cognitive Dysfunction) *Anesth Analg* 2007; 104(5): 1298
- delxxxixv Royse C. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2007; 104(5): 1297
- delxxxixvi Ebert T, Robinson B, Uhrich T, et al. Recovery from sevoflurane anesthesia. A comparison to isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:1524-31
- delxxxixvii Motsch J, Wandel C, Neff S, et al. A comparative study of the use of sevoflurane and propofol in ambulatory surgery. *Anaesthesist* 1996; 45: S57-S62
- delxxxixviii Tarazi E, Philip B. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10: 272-7
- delxxxixviiii Ishikawa H, Iwasaki K, Shiozawa T, et al. Dynamic cerebral blood flow autoregulation during sevoflurane anesthesia and TIVA. *Masui* 2003; 52(4): 370-7
- delxxxixix Kaisti K, Langsjo J, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99(3): 603-13
- dcxc Guptā S, Heath K, Matta B. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth* 1997; 79: 469-72
- dcxci Summors A, Gupta A, Matta B. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: A comparison with isoflurane. *Anesth Analg* 1999; 88: 341-5
- dcxcii Lu H, Werner C, Engelhard K, et al. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg* 1998; 87(4): 854-8
- dcxciii Werner C, Lu H, Engelhard K, et al. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth Analg* 2005; 101(2): 509-16
- dcxciv Reinsfelt B, Westerlind A, Ricksten S. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation and flow-metabolism coupling during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(1): 118-23
- dcxcv Bartoc C, Frumento R, Jalbout M, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 217-22
- dcxcvi Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, et al. The effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(1)-ketamine on the expression of apoptosisregulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 524-31
- dcxcvii Hudetz J, Iqbal Z, Gandhi S, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 864-72
- dcxcviii Gaba V, Mathews D, Zhaku B. Correlation of the intraoperative Bispectral Index Score (BIS) with the incidence of postoperative cognitive disorders (POCD) in the geriatric population. *Anesth Analg* 2004; 98: S70-1
- dcxcix Snijdelaar D, Cornelisse H, Schmid R, et al. A randomised, controlled study of peri-operative

low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia* 2004; 59: 222-8

^{dcc} Stubhaug A, Breivik H, Eide P, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32

^{dcci} Henneberg S, Rosenborg D, Weber Jensen E, et al. Perioperative depth of anaesthesia may influence postoperative opioid requirements. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 293-6

^{dccii} Hao S, Takahata O, Mamiya K, et al. Sevoflurane suppresses noxious stimulus-evoked expression of Fos-like immunoreactivity in the rat spinal cord via activation of endogenous opioid systems. *Life Sci* 2002; 71: 571-80

^{dcciii} Hao S, Ogawa H. Sevoflurane suppresses behavioral response in the rat formalin test: combination with intrathecal lidocaine produced profound suppression of the response. *Neurosci Lett* 1998; 248: 124-6