

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“

Медицински Факултет – Скопје



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**ЕВАЛУАЦИЈА НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПО РАЗНИ ВИДОВИ
АНЕСТЕЗИЈА**

Кандидат:

Д-р Радмила Трајкова

Ментор:

Проф. Д-р Марија Шољакова

Скопје, 2017

Ss. Cyril and Methodius University

Faculty of Medicine



DOCTORAL DISSERTATION

**EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS AFTER DIFFERENT
TYPES OF ANESTHESIA**

**Candidate:
Dr. Radmila Trajkova**

**Mentor:
Prof. Dr. Marija Sholjakova**

Skopje, 2017

Апстракт

Модерната анестезиологија на уникатен начин доведува до продлабочување на сознанието за свеста и помнењето, користејќи ги анестетиците како алатки, кои пак во различни дози предизвикуваат различни нивоа на промени на свест, од амнезија до несвесност.

Под когнитивни функции се подразбира способност за интеграција на основните психолошки капацитети, какви што се: перцепција, помнење, мислење, стекнати вештини (читање и пишување) и нивно користење, сè со цел адаптација на условите на социјалната средина.

Новите клинички истражувања го препознаваат падот на когнитивните функции како компликација од анестезија и оперативната интервенција. Посебно, фокусот на зголемено влијание е насочен кон повозрасната популација подложена на оперативни интервенции во некардијалната хирургија.

Цел: Основна цел на овој труд е да се анализира влијанието на анестезиолошките техники врз појавата на постоперативната когниција, да се анализира влијанието на возраста како предиктор за когнитивната дисфункција, како и останатите преоперативни и постоперативни предизвикувачи на крајниот исход на когнитивниот статус кај пациентите постари од шесет години.

Материјал и метод: Трудот претставува ретроспективна-проспективна клиничка студија во која се анализирани 100 анестезирани пациенти на возраст од 60 до 86 години, примени во болницата ГОБ „8ми Септември“, поради оперативни интервенции од дигестивната, уролошката и ортопедската патологија. Истражувањето се изведуваше на Одделот за анестезија, реанимација и интензивно лекување (ОАРИЛ). По добивање на формалната согласност за вклучување во студијата болните рандомизирано се анестезираа во општа ендотрахеална (ОЕА) или регионална анестезија (РА). Сите болни предоперативно беа подложени на тестови за предоперативна проценка и класификација на физичкото здравје (АСА - American Society of Anesthesiologists), а постоперативно на проценка на интензитетот на постоперативната болка преку скалата за самооценување на болката (ВАС). Виталните параметри се следеа: пред-, пер и пост- оперативно. Оценување на менталниот статус на испитаниците се изведуваше во четири времиња (пред операцијата t1, првиот постоперативен ден t2, вториот t3 и седмиот постоперативен ден t4), при што се користеа: модифицираната Блеседова скала за ориентација, меморија и концентрација (БОМК), како и скалата за лесен пристап за дијагностика на делириум за непсихиатриско лекување од страна на персоналот (КАМ -Confusion Assessment Method).

Резултати: По статистичката обработка, добиените резултати беа анализирани за социо-демографските и клинички карактеристики на пациентите, влијанието на видот на анестезијата, видот на операција и промените во виталните параметри врз постоперативниот когнитивен статус на испитаниците. Податоците добиени во текот на истражувањето, беа претставени во вид на табели и графикони, а статистички се испитуваа корелациите меѓу испитаните параметри. Во ова истражување се установи дека кај 17% од болните се јавија

промени во менталните функции кај повозрасните пациенти по анестезија и оперативната интервенција. Истражувањето не покажа супериорност во корист на еден вид на анестезија, а менталните функции кај најголем број на болни се вратија на основните функции на крајот на седмиот ден. Меѓу возраста како предиктор за когнитивните нарушувања и вкупниот скор по Блеседовата скала, беше регистрирана сигнификантна корелација. Должината на оперативната интервенција и постоперативната болка најчесто беа поврзани со појавата на постоперативни когнитивни промени.

Заклучок: Потребен е мултидисциплинарен пристап за превенција и лечење на когнитивните нарушувања. Врз основа на овој труд се предлага да се воведат дијагностички инструменти-прашалници, како скрининг алатка за откривање на минималните и посериозни когнитивни нарушувања на пациентите при прием во болница. На тој начин ќе се вклучиме активно во намалување на инциденцата на истите, намалување на престојот во болница на пациентите и подобрување на квалитетот на животот на повозрасните пациенти.

Клучни зборови: анестезија, постоперативни дисфункции, некардијална хирургија

Abstract

Modern anesthesiology widens the existing knowledge of consciousness and memory of humans in a unique way by using anesthetics, which in different doses cause different changes in the consciousness of the patient, from amnesia to unconsciousness.

Cognitive function is defined as the capability to fulfill the basic psychological capacities such as, perception, memory, reasoning, acquired skills (writing and reading) and using them to adapt to the conditions of the social environment.

New clinical studies recognize loss or decrease of cognitive function as a complication of anesthesia and surgical intervention. Existing research has particularly targeted the effects in elderly patients going through non – cardiac surgical interventions.

Goal: The main goal of this paper is to analyze the influence of anesthesia and its varieties to the incidence of postoperative cognitive dysfunction, to analyze the age of the patient as a determinant of cognitive dysfunction, as well as all the other preoperative and postoperative variables that can influence the cognitive status of the patients older than sixty years.

Data and method: This paper is a retrospective/prospective study which analyzes 100 patients under anesthesia aged 60 to 86 admitted to the hospital GOB “8mi Septemvri” for surgical intervention in digestive surgery, urology surgery and orthopedic surgery. The field research was conducted in the department for anesthesia, reanimation and intensive care (DARIC). After receiving formal consent from the patients to be included in the study they were randomly assigned in either general endotracheal anesthesia (GEA) or regional anesthesia (RA). All patients

included in the study underwent tests for pre-surgical assessment and classification of physical health (ACA - American Society of Anesthesiologists) and after the intervention patients were asked to assess the intensity of their post-operative pain using the scale for self-assessment of pain (VAS). The patients' vital signs were carefully monitored pre, during and after the surgery. The evaluation of the mental status of the patients was conducted at four time points (pre-surgery t1, first post-surgery day t2, second post-surgery day t3, and seventh post-surgery day t4) at each time point the following tools were used: modified Blessed scale for orientation, memory and concentration (BOMC), and scale for simple diagnosis of delirium in non-psychiatric treatment (Confusion Assessment Method - CAM).

Results: After the statistical analysis, the results were analyzed on the socio-demographic and clinical characteristic of the patients, the influence of the type of anesthesia, type of surgery and the changes in the patients' post-operative cognitive status. Data received from the field study is visually presented in appropriate tables and charts while the correlations between the observed parameters were statistically tested. The study shows that 17% of elderly patients exhibit changes in their cognitive functions after being under anesthesia and undergoing a non-cardiac surgical intervention. The study found that the type of anesthesia is not a significant factor for determining the chances for post-operative cognitive dysfunction, furthermore regular cognitive function was restored by the seventh day after the surgery in most patients. A significant correlation was found between the age of the patient and the overall score on the Blessed scale as a predictor for experiencing post-operative cognitive dysfunction. The length of the surgery and the level of pain the patient experiences after the surgery have also been found to be related to the chance of the patient experiencing post-operative cognitive dysfunction.

Conclusion: To prevent and treat cognitive dysfunction a multidisciplinary approach needs to be employed. This study suggests implementing diagnostic questionnaires as screening tools in the admittance process for evaluating the possibility of the patient experiencing postoperative cognitive dysfunction. In this way we will actively contribute to lowering the incidence of cognitive dysfunction, reducing the patient's stay in hospitals and all around improving the quality of life of elder patients after non cardiac surgery.

Keywords: anesthesia, postoperative cognitive dysfunctions, non-cardiac surgery

СОДРЖИНА

содржина	7
1. ВОВЕД.....	9
1. 1. Анестезија и когниција	12
1. 1. 1. Состојба на свеста и внимание.....	14
1. 1. 2. Помнење	15
1. 1. 3. Јазични функции.....	16
1. 2. Историски развој на когнитивните дисфункции	16
1. 3. Етиологија	18
1. 3. 1. Апстиненција од алкохол, лекови, психотропни супстанции	22
1. 3. 2. Невролошки болести	23
1. 3. 3. Фокална или глобална невролошка дисфункција	24
1. 3. 4. Цереброваскуларна инсуфициенција.....	24
1. 3. 5. Епилепсија.....	25
1. 3. 6. Анемија како фактор ризик за појава на ПОД и ПОКД.....	25
1. 3. 7. Периоперативни предизвикувачи кои влијаат за појава на ПОД и ПОКД	26
1. 4. Патогенеза	28
1. 5. Клиничка слика.....	36
1. 6. Превенција и лекување	40
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА	43
3. ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА	43
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	44
4. 1. Критериуми за вклучување и невклучување во студијата	48
4. 2. Статистичка анализа	50
5. РЕЗУЛТАТИ ОД СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	51
5. 1. Особености на испитаниците	51
5. 1. 1. Социо-демографски особености на испитаниците.....	51
5. 1. 2. Клинички особености на пациентите.....	52
5. 1. 3. Хемодинамски особености на испитаниците.....	54

5.	2.	Евалуација на когнитивниот статус на испитаниците по анестезија.....	56
5.	2. 1.	Предоперативни наоди.....	56
5.	2. 2.	Когнитивни отстапувања во првиот постоперативен ден.....	57
5.	2. 3.	Резултати од тестот за когниција во вториот постоперативен ден.....	59
5.	2. 4.	Анализа на когницијата седум дена по операција.....	61
5.	3.	Резултати за евалуација на мисловниот процес.....	63
5.	4.	Евалуација на можни етиолошки фактори.....	64
5.	4. 1.	Влијание на типот на анестезија врз постоперативните когнитивни процеси.....	64
5.	4. 2.	Влијание на полот врз постоперативната когнитивна дисфункција.....	77
5.	4. 3.	Влијание на возраста врз појавата на ПОКД.....	85
5.	4. 4.	Влијание на степенот образование врз појавата на ПОКД.....	88
5.	4. 5.	Влијание на должината на оперативната интервенција врз когнитивните функции.....	96
5.	4. 6.	Влијание на типот на оперативната интервенција врз постоперативната когниција.....	98
6.		Дискусија.....	106
7.		ЗАКЛУЧОК.....	117
8.		Прилози.....	119
	8.1.	Главни научни придонеси од ова истражување.....	119
	8.2.	Применливост на наодите од истражувањето.....	119
	8.3.	Можните понатамошни истражувања.....	120
	8.4.	Ограничувања.....	120
		КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	121

1. ВОВЕД

Почетокот на XXI век го бележи развојот и напредувањето на модерната анестезиологија. Покрај воведувањето на нови лекови, дроги, современи анестезиолошки техники, зголемен е и интересот за откривањето на когнитивните промени во постоперативниот период, особено во некардијалната хирургија [1]. Влијанието на анестезијата и анестетиците како ризик фактор за појава на промени на менталниот статус кај повозрасните пациенти е дел од современите клинички истражувања [2].

Иако новите истражувања се сè уште на почеток, сепак, тие се стремат да докажат колку анестезијата делува на специфичните региони на мозокот кои се одговорни за когнитивните функции и какви промени настануваат при тоа. Со резултатите од истражувањата ќе добиеме и јасна претстава во движењето на морбидитетот и морталитетот кај повозрасните пациенти, уште во првата година по операцијата, а сè со цел да се намали истиот [3, 4].

Модерното општество се соочува со нов предизвик, стареење на популацијата. Новите клинички истражувања укажуваат на зголемена должина на животниот век, па сè почесто повозрасните пациенти со над 60 годишна старост се подложени на мали и големи операции.

Во науката старите луѓе се класифицираат како: рана старост (од 60 до 75 години), средно стари (од 75 до 85) и најстари (85+). Третата возраст (од трите возрасти: детство, зрелост, старост) е фаза во животот, а не болест. Продолжувањето на човековиот век претставува цивилизациски напредок. На пример, демографската револуција укажува дека до 2050 година во Јапонија 40% од населението ќе биде постаро од 60 години. Сепак, долговечноста не се смета само за привилегија, бидејќи старите лица се изложени на многу штетни влијанија, а сè почесто и на оперативни третмани [5, 6].

Од биолошка гледна точка, староста се карактеризира со променета хомеостатска функција, намалување на психофизиолошките адаптивни

капацитети, како и промени во биолошко-молекуларните функции. Нормалните физиолошки функции се променети, што доведува до намалено празнење на желудникот, намален моторитет на цревата и намалена апсорпција, намален ренален клиренс, хепатички клиренс, зголемување на адипозното ткиво, намалување на телесната вода, намалување на албумините во плазмата [7].

Денес, старите луѓе многу често земаат повеќе лекови. Поради тоа, имајќи ја предвид промената на нормалната физиологија и промените во елиминацијата на истите преку бубрезите, црниот дроб и жолчката, доаѓа до многу несакани дејства од лековите [8, 9].

Староста не е контраиндикација за операција, но многу внимателно треба да се дозираат лековите кои се користат во анестезијата.

Неправилното дозирање на лековите и намалената елиминација можат да доведат до нарушување на менталната состојба на пациентот.

Во зависност од карактеристиките на болниот (возраста и здравствената состојба) и самата операција (тип и должина), вештината на операторот, положбата на болниот на оперативната маса, времето на располагање за работа и средствата за изведување на анестезија, најчесто операциите се изведуваат во општа и регионална анестезија:

Општа ендотрахеална анестезија (ОЕА) е намерно предизвикана неосетливост, анестезија во која за цело време пациентот спие во состојба слична на сон, не чувствува болка, а докторот ги следи сите витални функции на телото, какви што се: притисокот, пулсот, дишењето и др. Лековите се даваат преку вена, а дишењето се контролира со машина за дишење (респиратор), со која пациентот е поврзан преку: маска (опивка со маска), тубус (цевка за дишење во дишникот). Таа е минлива, реверзибилна пареза на централениот нервен систем (ЦНС) која, по престанувањето на дејството на анестетикот се враќа во првобитната состојба. Почнува од кората на големиот мозок, базалните ганглии, малиот мозок, ’рбетниот и продолжен мозок. Во ОЕА, кај нашите пациенти, по преоксигенацијата со 100% кислород, воведот во анестезија се оствари со *fentanyl* (3µg/kg) и *propofol* (2mg/kg). Ларингоскопијата и интубацијата се олесни

со *rocuronium bromid* 0,5mg/kg. Пациентите беа вентилирани со контролирана механичка вентилација со вдишна фракција на мешавина од 50% O₂ и 50% воздух, *End-tidal* фракцијата на CO₂ меѓу 35-40 mm Hg [10].

Регионална анестезија (РА) претставува реверзибилна неосетливост на еден дел од телото. Спиналната анестезија како најфреквентен централен блок од регионалната анестезија, е техника со која се дава одредена мала количина на анестетик во течноста, која ја го опкружува 'рбетниот мозок и тоа во 'рбетниот столб на ниво L2/L3/L4, каде можноста за оштетување е минимална. Во зависност од местото на аплицирање, видот на анестетикот и положбата на пациентот, ја одредуваме посакуваната висина на анестезираната регија. Современите тенки спинални игли и синтетизирањето на нови локални анестетици и средства за седација, урнаа многубројни бариери и предрасуди во врска со овој вид на анестезија, па последните три децении претставува најфреквентен централен блок. Спиналната анестезија е едноставна техника во која имаме јасно изразен знак за нејзино успешно изведување - појава на ликвор пред почетокот на давање на анестетикот. Максималниот ефект настанува за 5-10 минути и трае 90-120 минути. Во спиналната анестезија користевме 0,5% *Bupivacain* [11].

Достапните резултати зборуваат дека инциденцата на когнитивните нарушувања е помала во регионалната анестезија во однос на ОЕА, но овие резултати подоцна се изедначуваат за три месеци. Постојат и податоци, каде видот на анестезијата не е многу значаен за појавата на когнитивните дисфункции [12].

Имајќи ги предвид веќе постоечките истражувања во поголемите центри, транзиторни промени во когнитивната функција може да се очекуваат кај постарите пациенти, кај поголемите и долготрајните интервенции повеќе отколку кај помалите интервенции, како и кај пациентите со пониско образование. Пациентите со благо когнитивно оштетување (МКИ), имаат поголема веројатност да добијат постоперативни когнитивни дисфункции [13,14].

Научниците Крозби и Кули стимулираат нови дискусии и истражувања, сè со цел да добиеме поточен одговор како мозокот реагира на анестезија, хирургија, седација и како да се откријат, спречат или контролираат постоперативниот делириум (ПОД) и постоперативните когнитивни дисфункции (ПОКД), чија појава станува алармантна за пациентите, семејствата и анестезиолозите [15].

1. 1. АНЕСТЕЗИЈА И КОГНИЦИЈА

Последната декада на 20-иот век е т. н. „декада на мозокот“. Тоа е период кога мозокот е во центарот на интересирање на когнитивните невронауки: неврологија, психологија, невроендокринологија и невропсихијатрија. Популаризацијата на оваа наука довело до нови сознанија и нивна употреба кај пациентите со когнитивни пореметувања. Огромен е бројот на различни информации од групата на когнитивните невронауки, а и многу брзо се менува научната претстава за односот: мозок и ментални функции, па оттаму оправдано се зборува за когнитивна револуција. Актуелната експанзија на когнитивната т.н. невронаука, бара материјален супстрат на психолошката идеја на ниво на молекуларни промени на нервната клетка, преку синаптичните комуникации, до ниво на интегративните функции на мозокот во целина. Истражувањето на мозочната основа на когницијата и однесувањето, како и истражувањето на вештачката интелигенција се во фокусот на интересирањето на когнитивните невропсихолози и се однесува на механизмите со кои преку обработка и интеграција на различните информации настануваат повисоки облици на когнитивна активност [16].

- Анестезија и когниција – Како се поврзани?

Во современата медицина, речиси и да нема ниту една област во која не се користат дијагностички невропсихолошки инструменти. Евалуацијата на невропсихолошките дисфункции пред и по неврохируршкото лекување се

рутинска пракса, а во поново време сè почесто стануваат пракса и во некардијалната општа хирургија.

Во литературата се објавени околу 70 различни невропсихолошки батерии и тестови кои станале драгоцени инструменти во проценка на когнитивните нарушувања, но и на мерење на динамиката на подобрување на когнитивните функции, постигнати со фармаколошки средства и невропсихијатриска рехабилитација.

Иако некои нацрт трудови за когниција и анестезија се објавени пред повеќе од една декада, анестезиологијата како специјалност, дури сега се свртува кон науката за свесноста. Медицинската посебност на анестезијата е уникатен начин за продлабочувањето на сознанието за свеста и помнењето, користејќи ги анестетиците како алатки, кои пак во различни дози предизвикуваат различни нивоа на промени на свест, од амнезија до несвесност.

Под когнитивни функции се подразбира способност за интеграција на основните психолошки капацитети, какви што се: перцепција, помнење, мислење, стекнати вештини (читање и пишување) и нивно користење со цел адаптација на условите на социјалната средина [17]. Проценка на когнитивниот статус претставува основна задача на клиничката невропсихологија. Внимателната проценка на невропсихолошките функции служи за одредување на етиолошката природа на невролошкото заболување и евалуација на ефектот од примените медикаменти или пак, во нашето истражување, од примената анестезија и хируршко лекување, а со тоа и евалуација на когнитивните дисфункции пред и постоперативно.

Когнитивните функции меѓу себе се хиерархиски поставени, па оттаму испитувањето започнува со проценка на свеста и вниманието, ориентацијата во време, простор и останати лица, меморијата и доколку е потребно да се испитаат останатите психолошки капацитети, во договор со психолог, за јазичните и егзекутивните функции.

1. 1. 1. Состојба на свеста и внимание

Свеста и помнењето се меѓу најфасцинантните и најкомплексните феномени во светот на науката. Изобилијата на човечката свесност и помнењето, воедно и способноста за нивна вербална експресија е дефинирачка особина на хомо сапиенсот. Под состојба на свест се подразбира будност или капацитет и реагирање на дразби во надворешната и внатрешната средина. Нивото на состојбата на свест се движи од зголемена будност кај анксиозните состојби, манија, метаболни заболувања, интоксикации, преку состојба на нормална будност до сомноленција или летаргија во отсуство на дразби, па сè до сопор и кома.

Наједноставен и прифатлив начин за испитување на вниманието е тестот на повторување на броеви. Со повторувањето на броевите напред се испитува аудитивното внимание. Здравите пациенти можат да повторат серија од 7-9 броеви, а болните со нарушено внимание можат да повторат помали серии, максимум до 5 броја. Постојат многу други тестови, но за нив ни се потребни пациенти со одредено ниво на едукација, интелигенција и искуство.

При разни заболувања, но и кај многу емотивни дисфункции, анксиозни состојби и паника, први на удар се свеста и вниманието, па од испитувачот се очекува добра проценка и внимателност во интерпретацијата на целокупниот когнитивен статус [18,19].

1. 1. 2. Помнење

После 60 години доаѓа до физиолошко намалување на помнењето. Кога го употребуваме терминот помнење во секојдневниот говор, најчесто мислиме на декларативното сеќавање (долготрајно). Декларативното сеќавање претставува репрезентација на минати настани и знаења кои што и се достапни на свесноста, истовремено подложни на манипулирањето од вниманието и егзекутивната функција. Покрај долготрајното помнење постои и краткотрајно помнење. Потесната поделба ја дели меморијата на четири подтипови: епизодична, семантична, процедурална и работна меморија. Помнењето претставува основа на учењето [20,21].

Асоцијативниот неокортекс претставува анатомска основа на собирањето на информациите, додека медиотемпоралниот регион има улога на нивно складирање и пресеќавање. Овој систем учествува во стекнувањето на информациите кои потекнуваат од сите сензорни извори (визуелен, акустичен и тактилен извор и др.). Временската ориентација е одличен показател за очуваност кај помнењето кај пациентите со ниско едукативно ниво, па дозволени се грешки плус/минус два дена од наведениот датум, додека кај пациентите со високо образование дозволени се грешки од еден ден. Дементните болни во раната фаза на заболување се обично добро ориентирани и кај нив се применува тест на учење на серија од 4 зборови кои не припаѓаат на иста семантична категорија или тест на вербално логистично помнење (тест на учење на кратки приказни). Испитувањето се врши за краткотрајно помнење со задача за непосредно повторување на броеви после одреден период на претходно речен материјал од 10 секунди, 5 минути, 30 минути и 45 минути. Ретроградното помнење се испитува за настани кои се случиле пред неколку часови, денови, месеци, години пред почетокот на заболувањето (се поставуваат прашања за познати луѓе, историски настани и школски податоци) [22,23].

1. 1. 3. Јазични функции

Бидејќи испитувањата на менталниот статус, главно, се одвива со вербална комуникација, испитувањето на јазичните функции е од самиот почеток. Локалното оштетување на левата хемисфера доведува до афазичен синдром кој често го забележуваме кај делириумот и деменцијата. Испитувањата на јазичните функции содржи вербална флуентност, граматички грешки, способност на разбирање, повторување, читање и пишување. Во областа на сите јазични функции во испитувањата се тргнува од едноставност, кон сложени јазични функции [24].

1. 2. Историски развој на когнитивните дисфункции

Акутна конфузна состојба е една од првите ментални нарушувања во медицинската литература. Пред 2500 години Хипократ пишувал за „*frenitis*” и запишал дека седиште на нарушувањето е мозокот. Попрецизно објаснување на ова размислување подоцна низ вековите е согледано преку разни сликовити опишувања на овој синдром или состојба како „шетање на разумот“ [9,25].

Терминот делириум, Целзус го употребил во првиот век од нашата ера. Потекнува од латинскиот збор *delirare* што значи „да не одиш по утврдениот пат“. До крајот на XVIII-иот век, терминот имал двојно значење, како одредница за општо лудило и посебно лудило, како акутно ментално нарушување здружено со грозница и труење [26,27].

Акутната постоперативна психоза била признаена на почетокот на XVI-иот век, а првиот евидентиран документ потекнува од 1819 година. Во 1955 година

Бедфорд објавил студија за 120 постари пациенти, од кои поголемиот број имале развиена постоперативна психоза [28].

Променетата ментална состојба, (*Altered Mental Status- АМС*), е појава која се користи за низа нарушувања на когнитивната функција и/или нарушувања на состојбата на свеста. Оваа состојба во литературата е позната под синонимот конфузна состојба, нарушување на свеста, органска болест на мозокот.

Сите нарушувања на менталната состојба по операција се категоризираат во 3 поголеми групи:

1. Постоперативен делириум (ПОД),
2. Постоперативна когнитивна дисфункција (ПОКД) и
3. Деменција.

Постоперативниот делириум и ПОКД во голем број студии заеднички се анализираат, иако постои разлика во манифестацијата на клиничката слика, како и времето на јавување на симптомите по хируршката интервенција [29, 30, 31]. Постоперативниот делириум се јавува како најчест облик на ментално нарушување и најчеста постоперативна компликација. Постоперативниот делириум се јавува како акутна промена во менталната состојба која доведува до промена на свеста и промена на когнитивните функции (ориентација, меморија, организаторни способности, неможност за концентрација и одржување на вниманието, проблеми во перцепцијата, влијание на циклусот на спиење и будност) [32].

Делириумот може да се подели на хиперактивен (вознемирен), хипоактивен (тивок) и мешовит. Хипоактивниот се карактеризира со сликата на редуцирана ментална и физичка активност. Тој е најчест облик на делириум кај повозрасните пациенти и најчесто останува неприметен [33,34].

Се смета дека 5-10% од болните при прием во болница имаат некој скриен симптом на нарушување на когнитивните функции, додека 10-50% од нарушувањето на когнитивните функции се јавуваат во текот на хоспитализацијата.

Кај хируршките ортопедски болни, во акутна состојба после фрактура на колк, фреквенцата е 16-62%, додека кај елективните дегенеративни случаи процентот е помал, 4-27% [35,36].

Постоперативната когнитивна дисфункција е посуптилно оштетување на помнењето, концентрацијата и брзината на обработката на информациите по операцијата. Постоперативната когнитивна дисфункција се разликува од делириумот и деменцијата. ПОКД не е признаена во Меѓународната класификација на болести и не е наведена како дијагноза во Дијагностички и статистички прирачник. За разлика од пациентот со делириум, типичен пациент со ПОКД е ориентиран, но покажува пад на неговото основно ниво на перформанси на повеќе невролошки функции. Ако дадеме поддршка на хипотезата на континуум на настанување на ПОКД, поконкретно, ПОКД е субклинички од на делириумот. За да можеме да ги откриеме овие промени и да извршиме правилна проценка на когнитивното нарушување, потребно е да користиме невропсихолошки тестови. По операцијата когнитивниот статус може да се претстави во ПОД, ПОКД или и во двете [37].

Деменцијата е синдром, кај кој мозочните функции кај една витална личност постепено се влошуваат со месеци или години. Терминот деменција се поврзува со состојба која се одликува со бавно влошување и неповратни промени. Промените се чувствуваат и во работната и социјалната средина на пациентот. Алцхајмерова болест останува најчеста форма на деменција, но има значителни преклопувања и со други невродегенеративни болести [38, 39].

1. 3. Етиологија

При секоја анестезија настанува алтерација на мозочната функција манифестирана преку намалено ниво на свеста и афекција на вниманието, меморијата и времето на реакција на поединецот, кои понекогаш е тешко да се препознаат. Сè уште не е јасно кога мозочната функција комплетно се

реставрира по анестезијата. Ако се претпостави дека сите нарушувања на менталната функција се поради дејството на анестезијата, логично е дека истите ќе се вратат на ниво на кое биле пред оперативно, по престанувањето на дејството на анестетикот. Исто така, ако когнитивната функција се препише само на анестетикот, ќе се очекува дека таа побрзо ќе се нормализира во случаите каде се користи краткотраен анестетик, за разлика од случаите каде се користи бавно елиминирачки анестетик. Но, во пракса, повеќе од јасно е дека етиологијата за настанување на постоперативен когнитивен дефицит е мултифакторијална и зависи од карактеристиките на пациентот, комобирдитетите, типот на операцијата и анестезијата [40, 41, 42,43].

Шематски приказ – ризик фактори кои придонесуваат за појава на постоперативниот когнитивен дефицит (ПОД и ПОКД):



Етиолошката дијагноза е круцијална кога се определува основниот третман и прогноза, па сите овие фактори ги разгледуваме предоперативно, периоперативно и постоперативно.

Во литературата постојат различни начини за класификација и мемо-техники за помнење на најчестите етиолошки фактори, кои доведуваат до акутни пореметувања на свеста. Еден од начините е пристап по органски системи.

Табела бр. 1. Причини за промена на свеста по органски системи

Централен нервен систем	Интрацеребрално крварење, траума, ЦВИ, инфекција, конвулзии, интрацеребрална хипертензија.
Кардио-васкуларен систем	Акутен срцев инфаркт, конгестивно затајување на срцето, аритмии, шок (кардиоген, неуроген и хиповолемичен).
Респираторен систем	Хипоксија, хиперкарбија, респираторна инсуфициенција, емболија.
Гастро-интестинален систем	Крварење, недостаток на тиамин, намалена функција на црниот дроб.
Ендокрин систем	Хипо и хипер функција на тироидеата, гликемија и адренални жлезди.
Хематолошки систем	Анемија, инфекција.
Бубрежен систем	Уремија, акутно затајување на бубрег.
Егзогени фактори	Лекови, токсини, алкохол.

Постојат и акроними кои го забрзуваат процесот на дијагностицирање, а во литературата се познати како *SMASHED* (Табела бр. 2) и *"I WATCH DEATH"*.

Табела бр. 2. SMASHED - Акроним за препознавање на најчестите причини за пореметување на состојбата на свеста

S	Сепса, супстрат	Недостаток на тиамин, глюкоза
M	Менингитис и ментални болести	Менингит, инфекција, ЦНС, психоза
A	Алкохол	Интоксикација
S	Стимуланси, конвулзии (seizure)	Конвулзии, дрога, ЦВИ
H	Хипер и хипо форма	Хипертермија, хиперкарбија, хипертиреоидиза, хипотермија, хипоксија.
E	Електролити и енцефалопатии	Хипо и хипер натриемија, хипергликемија, уремија, хипертензивна енцефалопатија.
D	Drugs -лекови	Анестетици, антихолинергици, наркотици

„**I WATCH DEATH**“ - диференцијална дијагноза за делириум:

- **Infectious** - Инфекции (енцефалопатии, менингити, пневмонија, инфекции на уринарен тракт).
- **Withdrawal** (алкохол, барбитурати, бензодиазепини).
- **Acute metabolic disorder** (електролитни нарушувања и бубрежна и хепатална дисфункција).
- **Trauma** (повреди на глава, постоперативна и други трауми).
- **CNS pathology** (тумори, хеморагии, ЦВИ, синкопа).
- **Nuroxia** (анемија, пулмонални и кардиолошки дисфункции).
- **Deficiencies** (витамин В 12, тиамин, фолна киселина).
- **Endocrinopathies** (дисфункции и на тироидеа, панкреас и надбубрежна жлезда).
- **Acute vascular** (хипертензивна енцефалопатија, шок и васкулити).
- **Toxins, substance use, medication** (алкохол, анестетици, антихолинергици, наркотици).
- **Heavy metals** (арсен, жива).

Голем број од овие заболувања постојат кај геријатриските болни пред интервенцијата, можеби биле во ремисија, или пак, прв пат се јавуваат после операцијата. Без разлика на причините, секоја состојба или заболување треба да се идентификува и после документираната проценка и поставена дијагноза да се лекуваат.

Предоперативните фактори на ризик кои придонесуваат за појава на постоперативни когнитивни дефицити, најчесто се возраста на пациентот (постари од 65 години), постоечките невролошки и психијатриски коморбидитети, апстиненцијата од супстанции на злоупотреба (алкохол, медикаменти, дрога) и други придружни заболувања [44].

1. 3. 1. Апстиненција од алкохол, лекови, психотропни супстанции

Без разлика за која категорија станува збор, оваа состојба предоперативно мора да биде препознаена и интервјуирана.

Лицата кои конзумираат прекумерни количини на алкохол се особено склони кон развивање на апстиненцијална криза во постоперативниот период. Кај нив малнутрицијата доведува до сериозен недостиг на тиамин. Затоа, препорачано е да се даваат гликозни инфузии, но секогаш заедно со витамин Б1, поради превенција на развој на Вернике-Корсаков синдром кој кај овие пациенти постоперативно може да има драматична невро-психијатриска клиничка слика [45,46].

Во рандомизирана студија Худец и др. (*Hudetz et al.*) покажале дека пациентите со историја на злоупотреба на алкохол биле со полошо когнитивно оштетување по операција од пациентите без таква историја, дури и ако престанале да пијат пет недели предоперативно [47].

Постои корелација меѓу предоперативната примена на психоактивни супстанции и појавата на постоперативниот делириум. Лековите кои биле

злоупотребувани треба внимателно да се даваат поради можно суперпонирање на ефектите од анаестетиците [48].

1. 3. 2. Невролошки болести

Засега се знае дека најсериозни постоперативни когнитивни нарушувања се јавуваат кај пациентите кои имаат невролошка болест. Имено, во текот на оперативниот зафат настанува промена на интракранијалниот притисок, а церебралната авторегулација од своја страна може да биде силно засегната во услови на трауми, субарахноидално крвавење, исхемија, аноксија (од различна етиологија), тумори кои имаат опсежен околен едем. Интракранијалниот притисок е регулиран од интактна хемато-енцефална бариера, константен церебрален крвен притисок и сочувана мозочна авторегулација со сите нејзини рефлексни акции. Токму затоа, потребно е добро познавање на патофизиологијата на горенаведените фактори и дејството на анестетиците врз нив [49]. Ако вредностите на церебралниот крвен притисок паднат под 10 мм на 100 грама мозочна маса започнува неповратна исхемија на невроните и зголемен ризик за појава на ПОКД. Степенот на оштетување ќе зависи од големината и локализацијата на мозочниот регион каде е намален протокот [50].

1. 3. 3. Фокална или глобална невролошка дисфункција

Дел од пациентите кои пред хируршката интервенција имале миокарден и мозочен инфаркт или траума на краниумот, имаат и фокална и/или глобална невролошка дисфункција. Кај нив речиси секогаш доаѓа до влошување на здравствената состојба после анестезирањето. Невролошкиот дефицит најчесто е краткотраен или реверзибилен, но кај некои невролошки болести доаѓа до трајно влошување после општата анестезија. Мултупласклероза е болест кај која се препорачува избегнување на сите видови елективна хирургија кога е тоа можно, а доколку пациентот мора да се оперира, препорака е да се даде општа анестезија и да се внимава на мерењето на хипертермијата [51].

1. 3. 4. Цереброваскуларна инсуфициенција

Кај сите пациенти кај кои се врши голема торакална или абдоминална хируршка процедура, очекувано е да постои зголемен ризик од интраоперативна хипотензија. Постојат контроверзни мислења дали кај оние пациенти кај кои постои стеноза на каротидните артерии и имаат ризик од цереброваскуларен иктус, да се изведе претходна профилактична каротидна ендартеректомија. Доколку постои сигнификантна стеноза која дава хемодинамски нарушувања, зголемен е ризикот од компликации и потребна е внимателна проценка пред и после хируршката процедура. Многу автори се сложиле дека кај пациентите кои имаат асимптоматска оклузија на каротида, истата не е предикторен фактор за постоперативен мозочен удар, а профилактичната ендартеректомија не го намалува ризикот од акутни мозочни случувања. Дури и е сугерирано дека кај кардиопулмоналниот бајпас и други големи интервенции не е потребна никаква

посебна постоперативна проценка на асимптоматската каротидна оклузија [52]. Во однос на хипотензијата, во многу студии е докажано дека нема значително невролошко и психијатриско нарушување, дури и кај пациентите кои имаат церебрална атеросклероза. За превенција од исхемија на мозокот, препорачано е интраоперативно следење на нивото на хематокритот [53, 54].

1. 3. 5. Епилепсија

Епилепсијата и другите болести следени со конвулзии претставуваат група која го зголемува ризикот за појава на ПОКД. Затоа се препорачува антиепилептичната терапија пациентите да ја земат и на денот на операцијата, а интраоперативно би требало да се следи концентрацијата на лекот, бидејќи примената на поголеми количини на инфузии раствори, колоиди, крв како и пероперативните загуби можат да доведат до субтерапевска доза на лекот. Барбитуратите и бензодиазепините се лекови на избор за постоперативно настанатите епилептични напади кои предизвикуваат хипооксија, хиперкапнија и пролонгирани или трајни ПОКД [55].

1. 3. 6. Анемија како фактор ризик за појава на ПОД и ПОКД

Анемијата придонесува за намалување на достава на кислород до ткивата и ја влошува церебралната оксигенација, со што се зголемува и ризикот од појава на когнитивен дефицит. Во 25 публикувани трудови од областа на когнитивниот дефицит е разгледувана анемијата како ризик фактор, а во скорешните истражувања на Грубер-Балдини и сор, заклучено е дека анемијата сама по себе, со цел да одржи концентрација на хемоглобинот 10 g/l, малку е веројатно да доведе до намалување на ризикот од појава на постоперативен делириум [56, 57].

1. 3. 7. Периоперативни предизвикувачи кои влијаат за појава на ПОД и ПОКД

Во периоперативни предизвикувачи ги разгледуваме:

- **Хируршка интервенција** - должината на интервенцијата е еден од факторите кои се можна причина за ПОКД. Така, ПОКД почесто се јавува кај долготраечки интервенции во урологијата (ТУРП), а најмногу кај долготрајните кардиохируршки и ортопедски јинтервенции [58,59].
- **Анестезија и анестетици** - Анестетиците делуваат на церебралниот крвен проток преку: директен ефект врз циркулацијата, промена на мозочниот метаболизам и депресија на респираторниот центар.
Пропофолот го намалува церебралниот крвен проток (ЦКП) секундарно преку намалување на системскиот крвен притисок. Од сите анестетици со сигурни докази се знае дека кетаминот предизвикува пролонгиран, дури и траен ПОКД [60,61]. Инхалационите анестетици се централни вазодилататори, па како такви предизвикуваат зголемување на интракранијалниот притисок (ИКП). Азотниот оксидул го намалува метаболизмот на мозокот, предизвикува скокови на ИКП, особено кај пневмоцефалус. Изофлуранот е најдобар избор бидејќи има помалку вазодилаторен ефект, па во услови на хипервентилација практично не го зголемува ИКП. Опиоидите не влијаат значајно на ИКП, но кај предозирање со нив може да се јават конвулзии. Од мускулните релаксанти најбезбеден е векурониумот. Сукцинилхолинот го зголемува ИКП. Панкурониумот го зголемува пулсот и артерискиот притисок, што може да доведе до зголемување на ИКП и да ја наруши церебралната авторегулација. Атракуриумот не го зголемува ИКП, но неговиот метаболит лауданозин, може да даде епилептични напади [62, 63].
- **Регионалната анестезија** речиси и да не предизвикува ПОКД, освен кај постарите пациенти во непосредниот постоперативен период [64, 65]. Испитувањата на Чунг и др. (*Chunng et al.*) кога ја споредувале општата и спиналната анестезија кај постари пациенти, покажале дека менталните

функции кај поголем број на постари пациенти се вратиле на нормално ниво на петтиот ден по операцијата и после три месеци во испитувањето не постоело разлика во степенот на менталното нарушување кај болните, било во општа, било во спинална анестезија [66].

- **Свесност во тек на операцијата.** Во текот на операцијата се присутни експлицитни епизодични сеќавања за хируршкиот настан, односно, интраоперативна свест. Болните може да се будни во текот на интервенцијата, но често не се сеќаваат за тоа. Кога на свеста ќе и се придружи и помнењето или т.н. феномен на сеќавање, тогаш постојат услови за иницирање на ПОКД. Испитувањата на Блатчер (*Blatcher*) покажале дека свесноста во текот на операцијата доведува до промени во постоперативниот период, а кај 6 % доведува до трајни невротски растројства [67, 68, 69].
- **Ендокрин одговор** - За време на големите операции, се случува ослободување на хормони од оската хипоталамус-хипофиза-надбубрег, но и од симпатикусот. Високите дози на кортикостероиди кои се ослободени, можат да дадат когнитивно засегање. Кортизолот е токсичен за клетките на хипоталамусот, кој пак игра значајна улога во консолидацијата на краткотрајната и долготрајната меморија, како и десцендентна контрола врз гореспоменатата оска. Веројатно е дека повторувачките епизоди на стрес доведуваат до намалена хипокампадна инхибиција на оваа оска, а поради тоа се јавува и пролонгирана хиперактивација. Во една студија, од 187 пациенти постари од 60 години, кои подлежат на опсежна операција, им била измерена перзистентна промена во секрецијата на кортизолот, која сигнификантно била поврзана со ПОКД, по една недела од операцијата [70, 71].
- Во текот на хируршката интервенција, анестезиологот е должен да обезбеди **нормогликемија**. Контроверзно е мислењето за улогата на гликемијата, за настанувањето на ПОКД и употребата на слатките раствори во текот на операцијата. Хипогликемијата е познат предиктор за невролошки оштетувања, но тука е фактот дека во текот на операцијата се ослободува поголемо количество на хормони на стрес, катехоламини и кортизол кои имаат контраинсулинско дејство и го зголемуваат нивото на гликемија. Од

ова произлегува дека хипогликемијата е ретка појава за време на анестезијата. Исто така, се знае дека мозочниот метаболизам во текот на општа анестезија се намалува, поради што болните во анестезија подобро ја поднесуваат хипогликемијата, отколку будните. Евидентен ризик постои кај болни со екстреман степен на малнутриција. Од друга страна, хипергликемијата и пациентите со дијабетес мелитус, имаат подолг и понеизвесен период на оздравување (забавено зараснување на рани, склоност кон инфекции, сериозни невролошки компликации). Затоа, во текот на операцијата, неопходно е проверување на гликемијата [72].

- **Електролитни нарушувања** - најчесто нарушување на електролитите е хипонатриемија, особено во уролошките зафати, за која се знае дека може да доведе до ПОКД. Препорачана брзина за корекција на натриум е 2ммол/л/час. Освен тоа, промена на калциум и магнезиум можат да предизвикаат промени во менталниот статус [73].
- **Лекови** - особено антихолинергичките, какви што се трициклични антидепресиви, антипсихотици, атропин и сл., можат да влезат во интеракција со анестетикот и на тој начин да фаворизираат ПОКД [74, 75].
- **Биохемиски маркери** - во студија од 6 годишно следење на стари здрави луѓе, докажано е дека постојат биохемиски маркери (Ц-реактивен протеин, хаптоглобин), кои се индикатори за намалени когнитивни функции [76, 77].
- **Генетски маркери** - во полиморфизмот на етиолошките фактори во поново време се вклучува и генотипот на оперираните кај кои се јавиле ПОКД. Во мала студија покажано е дека аполипопротеинот Е6-4 алела ги менува когнитивните функции после коронарниот артериски бајпас графт (CABG) [78, 79].

1. 4. Патогенеза

Под дејство на различни етиолошки причинители се случуваат бројни промени во мозочната сфера кои доведуваат до промени во когнитивната функција.

Хетерогеноста на когнитивните промени наметнуваат размислување за улогата на различни мозочни структури и механизми за патогенезата на промените. Почетната претпоставка била дека во основата на когнитивните дисфункции е редуцијата на церебралниот метаболизам, а денес е прифатена хипотезата која во центар ги става дисбалансот на невротрансмитерите, инфламаторниот одговор и хроничниот стрес [80]. Снабдувањето на мозокот со кислород зависи од церебралниот крвен проток и количината на кислород во артериската крв. Редуцираниот крвен проток доведува до кортикална дисфункција. Церебралниот крвен проток достигнува своја авторегулација кога артерискиот крвен притисок е меѓу 50-150mmHg. Над и под оваа граница церебралниот крвен проток е пасивен и доведува до генерализирана дисфункција на мозокот. Глобалната кортикална дисфункција ги забавува мозочните активности на ЕЕГ и доведува до бројни пореметувања кај повеќе невротрансмитери [81, 82, 83].

Генератори на инфламаторниот одговор се инфекцијата, траумата и хируршката интервенција. Тие придонесуваат за ослободување на разни цитокини, интерлеукин 1, интерлеуин 8, тумор некротичен фактор (TNF) и интерферони, кои пак преку нарушената пермеабилност на крвно-мозочната бариера делуваат на невротрансмисијата [84, 85].

Хроничниот стрес предизвикан од болест или траума, го активира симпатичниот нервен систем преку хипоталамо–питуитарна-адренкортикална осовина и се ослободува поголемо количество на цитокини, па настанува хроничен хиперкортицизам [86, 87].

Невротрансмитери се биохемиски супстанции, кои се ослободуваат од активираниот пресинаптичен неврон во синаптичката пукнатина и по врзувањето на рецепторите на постсинаптичниот неврон обезбедуваат понатамошно пренесување на информацијата од еден на друг неврон [88]. Во организацијата и модулатијата на когнитивната функција и однесување, учествуваат бројни невротрансмитерски системи. Невротрансмитерите се групирани во две големи групи: ексцитаторни и инхибиторни аминокиселини со брза неурохемиска акција и второ невротрансмитерски системи кои учествуваат во модулатијата на мозочните системи. Во првата група спаѓаат ексцитаторни

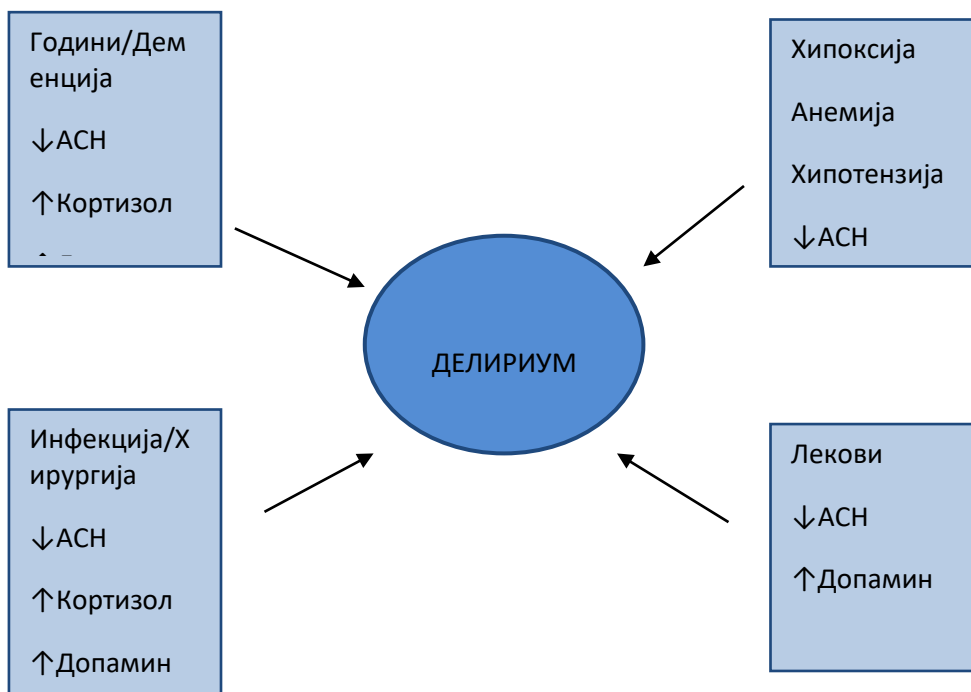
аминокиселини – глутамат и аспартат и инхибиторни аминокиселини – гамааминобутерна киселина (ГАБА). Во втората група на невротрансмитери се холинергични, допаминергични, хистамински, норадренергични и серотонински невротрансмитерски системи кои ги контролираат кортикалните и таламокортикалните невронски системи со посредство на модулација на веќе постигнатата состојба на активност.

Оваа традиционална поделба се одржува и покрај сознанието дека ексцитаторните и инхибиторните аминокиселини можат да имаат и долготрајни невромодулаторни ефекти, како и постоењето на асцедентните патишта[89]. Порано таламусот се сметал за единствен извор на еферентните патишта до неокортексот.

Испитувајќи ја патогенезата, промените на состојбата на свеста се бараат како последица на нарушување на интеракциите помеѓу ретикуларниот активирачки систем (РАС) во централниот нервен систем (ЦНС) и церебралните хемисфери. Ретикуларниот активирачки систем е полисинаптички збир на неврони кој се протегнува од продолжениот мозок, преку понсот, таламусот, дава таламокортикална дифузна инервација, одговорен е за будност, додека за когнитивните процеси одговорна е и ги управува кортикалната хемисфера.

За делириумот се смета дека е невробихевиорална манифестација на нерамнотежа во синтезата, отпуштањето и инактивацијата на невротрансмитери кои ги контролираат когнитивните функции, однесувањето и расположението. Земајќи ја предвид клиничката хетерогеност на делириумот и неговата повеќе факторна природа, бројни патогени механизми се вклучени во неговиот развој.

Графикон 1.



Модифицирано спрема изворот: Robertson et al. Postoperative delirium after hip fracture. J Bone Joint Surg. Am 2006;88: 2060-68.

Постојат повеќе невротрансмитери кои се вклучени во контролата на свеста и когницијата, а централно место заземаат ацетилхолинот и допаминот кои делуваат спротивно. Ацетилхолинот ја намалува подражливоста на неврните, а допаминот ја зголемува.

Нерамнотежата на едниот или другиот невротрансмитер доведува до неврална нестабилност и непредвидлива невротрансмисија. Најважен невротрансмитер е ацетилхолинот, па сите состојби кои ја намалуваат неговата концентрација (антихолинергични лекови, недостаток на тиамин, микроваскуларни болести, хипооксија), доведуваат до пореметување на свеста.

Ацетилхолинот предизвикува пролонгирана и значајна експитација на кортикалните неврони. Холинергичната инервација на неокортексот потекнува од *meynertovo* јадро кое припаѓа на јадрата на базалниот теленцефалон. Овие јадра примаат аферентни импулси од лимбичните и паралимбилните импулси, што значи дека холинергичниот систем пренесува информации до неокортексот за состојбата на внатрешната средина и случувањата од надворешната средина

[90]. Холинергичниот систем е важен за ефикасна обработка на информациите, фокусирање на вниманието, кортикалната десинхронизација и функција на помнењето [91,92]. Антихолинергичите (антагонисти на мускаринските рецептори, скополамин и никотинските рецептори) ја нарушуваат инцијалната фаза на помнењето и слободното сеќавање [93,94]. Холиномиметиците пак (мускарински агонисти, антихолинестеразни лекови и никотин) влијаат на подобрување на функцијата на помнење [95]. Инсуфициенцијата на холинергичниот систем предизвикува дегенеративни промени во базалното меунерново јадро и има значајна улога во клиничката слика на Алцхајмеровата болест.

Допамин – концентрациите на допаминот е најголема во неостријатумот на допаминергичните проекции инвертирани во неокортексот, посебно неокортексот на фронталните лобуси. Допаминергичните проекции потекнуваат од супстанција нигра како нигростијатен пат. Примарниот сензорен кортекс има слаба допаминергична инервација во споредба со асоцијативниот и лимбичен кортекс. Ваквата дистрибуција на овој систем укажува на улогата во моторната контрола, функцијата на префронталниот кортекс и вишите интегративни функции. Со селективната лезија на допаминергичните неурони или апликација на резорцин и алфа метил тирозин, се предизвикува акинезија [96]. Намалувањето на допаминот доведува до редукција на брзината на движењето, како и промени во изведувањето на алтернативните движења. Оштетената моторна функција може да се обнови со апликација на допаминергични лекови. Лековите кои ја стимулираат допаминергичната трансмисија се амфетамин, л-допа, кокаин, апоморфин, предизвикуваат моторна хиперактивност, особено кај здрави субјекти. При големи дози се намалува моторната активност, а се појавуваат и стереотипии и на ниво на мислење. Функционалната топографска организација на неостријатумот и фронталниот кортекс објаснуваат како лезиите на неостријатумот предизвикуваат исти ефекти како и коресподентните лезии на неокортексот. Се поставува прашањето, дали природната асиметрија на допаминергичната невротрансмисија во хемисверите на големиот мозок лежи во основата на овие случувања? Намалената концентрација на допаминот доведува

до намален репертоар на психомоторното однесување, намалена мотивација, отежната адаптација на условите на надворешната средина [97].

Норадренергичната инервација на неокортексот потекнува од невронот локус церулеус (locus ceruleus) кој е сместен во понсот. Локус церулеус покрај малиот број на неврони (околу 130000 по хемисфера) ги инервира сите значајни неврони во невраксисот. Примарните соматосензорни и моторни региони се густо инервирани во сите шест ќелиски слоеви, помалку е инервиран темпоралниот кортекс, а примарниот визуелен кортекс е на преодно ниво. Во визуелниот систем норадренергичната инервација е изгледа најгуста во регионите задолжени за просторна анализа, визуомоторни одговори, а спроти регионите одговорни за обработка на поедини знаци на визуелни појави и анализа на обликот. Неговиот недостаток се смета за најзначаен фактор за појава на амнестичкиот синдром. Вернике-Корсаков синдромот во својата клиничка слика има анетроградна и ретроградна амнезија, а настанува поради пунктиформни лезии на средната линија на диенцефалон и мозочното стебло, кои пак настануваат поради недостаток на тиамин. Невроните на локус церулеус се најактивни во состојба на будност, а неми во текот на РЕМ (rapid eye movement) фаза на спиење. Норадреналинот влијае на когнитивните функции. Специфична терапија за ова заболување е тиаминот, но антроградното помнење на овие болни може да се поправи со апликација на клонидин, кој е агонист на алфа 2 норадренергичните рецептори.

СЕРОТОНИН. Инервацијата на неокортексот со серотонин потекнува од дорзалните и медијални јадра рафе. Серотонергичната и норадренергична инервација се комплементарни во многу кортикални полиња, што значи дека овие невротрансмитери посредуваат во различни етапи на обработка на когнитивната информација. Серотонинот има инхибиторно и ексцитаторно влијание на кортикалните неврони. Тој е вклучен во контролата на емотивното однесување, спиење и ноцицептивните фактори. Во областа на когнитивните фактори, серотонинот посредува во процесот на учење и помнење [98]. Во процесот на стареење се намалува активноста на серотонергичниот систем, но не е јасно од какво значење е за когнитивните дисфункции кај повозрасните пациенти [99].

Гама - аминокбутерната киселина (ГАБА), е инхибиторен невротрансмитер, а ГАБА-ергичните неврони претставуваат 20 до 30 % од кортикалните неврони. Значењето на овој инхибиторен невротрансмитер е кај антиепилептичната акција на ГАБА-ергичните агенси и ГАБА антагонисти. Лековите кои ја зголемуваат ГАБА-ергичната трансмисија (пр. бензодиазепини), го компромитираат вниманието, помнењето и психомоторната брзина [100].

Екситаторни Аминокиселини

Екситаторни аминокиселини се глутаматот и аспартатот, тие предизвикуваат постсинаптички потенцијали во невроните. Имаат голем екситаторен ефект ако се аплицираат локално, а антагонистите на нивните рецептори ја блокираат екситацијата на кортикалните неврони. Овие аминокиселини изгледа имаат посредничка улога во брзата интраклеточна комуникација, а ја контролираат кортикалната екситабилност во текот на подолго време. Значајна улога имаат во неврофизиолошкиот механизам на долготрајни потенцијали кои се поврзани со процесот на учење и помнење [101]. Ефектите на екситаторните киселини се добиваат со посредство на N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) и не-NMDA - рецептори. Не -NMDA рецепторите изгледа влијаат на брзата деполаризација на невроните, додека NMDA - рецепторите делуваат на високо волтираните компоненти на екситаторните постсинаптички потенцијали.

Интеракција меѓу различните невротрансмитерски системи

Меѓу невротрансмитерските системи постојат голем број на интеракции од кои зависат бројни невролошки и когнитивни функции. Анатомската специфичност и разлика во електрофизиолошките ефекти се одговорни за варијацијата во модулатијата на кортикалната активност. Познати интеракции кои се однесуваат на когнитивните функции е холинергично-допаминергичниот систем, холинергично-габаергичниот систем, холинергично-норадрнергичниот систем и холинергично-серотонергичниот систем [102]. Мора да се има предвид дека интеракцијата на невротрансмитерите се случува на посебни типови рецептори. Изучувањата на улогата на невротрансмисијата во организација на когнитивните функции се во правец на можност на примена на неврофармацевските препарати во лечење на когнитивните дисфункции. Во таа

смисла веќе се согледуваат извесни позитивни резултати кај некои дегенеративни деменции.

Високото ниво на серумскиот фенил аланин и ниското ниво на серумскиот триптофан, исто така се поврзани со појавата на делириумот.

Во ЦНС се наоѓа С100б енoлаза, а кога неговата концентрација е зголемена во системската циркулација, се смета за биомаркер за акутна повреда на мозокот

Кои фактори се одговорни за патогенезата на ПОКД? Механизмот не е целосно сфатен, но неколку фактори имаат улога во објаснувањето на патогенезата. Главни предиспонирачки фактори за појава на ПОКД во студијата на Меѓународно проучување на Постоперативните дисфункции (ISPOCD), се возраста и ниското ниво на образование. Од истражувањата на Јонсон и сор., како предиспонирачки фактори решено е да се вбројат и предоперативната когнитивна резерва и алкохолот. Долгите интервенции и реинтервенции, белодробни компликации, исто така покажаа поврзаност со појавата на ПОКД [103].

Дали пациентите имаат генетска предиспозиција за ПОКД? Генетските истражувања и натаму се актуелни и откриле одредена поврзаност меѓу генотипот и когнитивниот пад и деменцијата. Постојат различни студии и толкувања за присуството на аполипопротеинот Е4 и неговата поврзаност за постоперативните дисфункции. Кој е мозочниот механизам меѓу аполипопротеинот и постоперативниот делириум? Студиите го испитуваат ефектот на аполипопротеинот во липидниот транспорт на невроните, ослободувањето на цитокини од активираните микроглија клетки, зголемена пропустливост на мозочната мембрана, функцијата на тромбоцитите и одржувањето на хомеостазата, системското воспаление. Останува да се докаже дали сето ова се случува и да се докаже поврзаноста на системското воспаление со појавата на ПОД и ПОКД.

Манифестација:

Клиничка слика - Препознавањето на клиничката слика на делириумот и идентификацијата на етиолошките причинители кои ја предизвикале, се двата главни фактори на кои треба да помислиме и кои треба да ги согледаме за да поставиме дијагнозата. Најчесто тоа е тешко. Пред сè, треба да помислиме на можноста за постоење на делириум, затоа внимателното земање податоци од историјата на болниот, лабораториските испитувања, евалуацијата на клиничкиот и ментален статус, се неопходни за рана дијагноза.

Испитувања:

- **дијагностичкиот процес** почнува со добра анестезиолошка процена земајќи податоци од самиот пациент и/или од неговите блиски, кога, каде, под кои околности делириумот се развил, што претходело, присутни сериозни коморбидитети и сериозни психијатриски нарушувања, траума на глава, епилепсија, самоубиствени тенденции, зависности од дрога и фармакотерапија.
- **субјективната историја** кај пациентите со делириум е различна од клиничката состојба и најчесто зависат од објективниот психијатриски и невролошки преглед на пациентот и клиничките симптоми. Главна цел на испитувањата се: будност, ориентација, внимание, краткорочна и непосредна меморија на веќе познати предмети, нарушување на перцепцијата и мисловниот процес, психомоторна активност.
- **Клинички и лабораториски испитувања** – тука спаѓаат мерења на крвен притисок, ЕКГ, телесна температура, аускултација на граден кош, РТГ на бели дробови. Од лабораториски испитувања: комплетна крвна слика, електролити, гликемија, трансaminaзи, гасни анализи, земање на урина, испитување на цереброспинална течност, компјутерска томографија, ЕЕГ- специфичен по дифузното успорување на основните мозочни активности. Доколку пациентот е коперабилен, се спроведуваат

и тестовите за ментални функции, како и испитувањата на очно дно. Сите прегледи се насочуваат кон клиничките знаци кои не водат до соматската причина на делириумот.

Делириумот започнува нагло, а клиничката слика се развива од неколку часови до пет дена зависно од етиологијата. Промените се во траење од неколку дена до четири недели со исход на болест, која зависи од етиолошките различни фактори. Сите главни когнитивни функции: внимание, мислење, меморија, перцепција и концентрација, се до одреден степен изменети. Нарушувањето варира од степен на блага конфузија, често во афебрилните состојби, до потполно прекинување на организирана и целисходна когнитивна активност.

Главна карактеристика на делириумот е промена на свеста, намалена реактивност и свесност, променета будност и неможност за одржување на вниманието [104, 105].

Делирантниот болен не може да ги одвои, преработи и задржи информациите од надворешната околина, но и за себе и своето тело. Тој е помалку способен да планира и одржи одредено однесување.

Се случуваат промени во циклусот спиење/будност, неопходен за дијагноза на делириумот. Пациентот е поспан во текот на денот, а ноќното спиење е скратено и испрекинато. Конфузијата се случува во приквечерните часови, феномен спомнат како заоѓање на сонце.

Промените во вниманието се чести, флукурирачки и се гледаат во намалената способност на болниот да одговори на дразбите селективно и намерно, не може да ги насочи или одржи истите. Мислењето е неорганизирано фрагментирано, често забавено и осиромашено, може да личи на сон и да содржи неповрзани и испрекинати мисли и слики. Кај половина од делирантните болни се појавуваат суицидални идеи, често врзани за халуцинации (визуелни или аудитивни), предизвикани од надворешната средина.

Помнењето е оштетено во сите свои аспекти. Со нарушување на вниманието е променето моменталното присеќавање. Нарушувањето на помнењето за блиските настани доведува до конфабулација, додека меморијата за раните поодминати настани не е променета. Постои одреден степен за амнезија, а способноста за учење на нов материјал е намалена.

Перцепцијата е намалена способност да разликува и поврзува, да ги стави во однос на претходно стекнато знаење. Постојат илузии и халуцинации од секаков вид (видни, слушни и тактилни), често, но не се секогаш присутни. Се појавуваат во ноќта помешани со сонот, непријатни, застрашувачки па ја зголемуваат вознемиреноста кај пациентот. Како резултат на глобалното нарушување на когнитивните функции и пореметувањето на вниманието, пациентот е дезориентиран во време, простор, кон блиските роднини. Ориентацијата за личниот идентитет не е сменета.

Сменето е психомоторното однесување. Се разликуваат три типа на делириум засновани на степенот на будност и психомоторното движење:

- будни и хиперактивни,
- помалку будни и хипоактивни и
- пациенти од мешан тип.

Хиперактивниот пациент е агитиран и вознемирен, често халуцинира, покажува страв, лутење и хиперактивност на симпатичкиот нервен систем [106]. Наспроти него, хипоактивниот пациент покажува помала спонтанна активност, спор е во одговорите на стимулсите, се карактеризира со невнимание, нарушено размислување, намалено ниво на свесност без агитација, летаргичен [107, 108]. Пациентот од мешан тип покажува непредвидливост во опишаните крајности. Во било кој тип може да биде присутен тремор. Делирантниот пациент покажува цела скала на емоции од апатија, депресија, страв, бес, до ретко воодушевување.

Наглиот ПОД се манифестира веднаш по будењето на пациентите и се решава за неколку минути или часови, без промени и невролошки испади. Околу 100% од причините се сметаат анестетичките лекови. Одложениот или прав делириум

се јавува од 24 до 72 часа после операцијата до 30% кај возрасните пациенти, а во ортопедијата достигнува и до 24 до 50%. Симптомите се гледаат во првиот или вториот постоперативен ден и почести се во текот на ноќта. Можат да бидат тивки и незабележани, па да се дијагностицираат како депресија.

Нетретираниот ПОД е фактор на ризик за појава на ПОКД. Постоперативната когнитивна дисфункција е посуптилно нарушување со намалување на вниманието, концентрацијата, промени во вербалната и визуелна меморија. Промени се јавуваат во брзината на говорот, психомоторната брзина, учењето, ориентацијата, организацијата, планирањето и решавањето на проблемите. Инциденцата постојано расте кај повозрасните пациентите подложени на операции [109, 110, 111].

Денес, кога односот меѓу когницијата и однесувањето од една страна и анатомско-функционалните системи од друга страна е многу јасен и кога постои можност од фармаколошка манипулација со невротрансмитерски системи, испитувањата на менталните функции престануваат да бидат само дијагностичка љубопитност на испитувачот.

За да се откријат и проценат овие промени, потребни се повеќе невропсихометриски тестови.

Постојат бројни протоколи за следење на една или повеќе когнитивни функции. Испитувањата на менталниот статус (МС), иако може систематизирано и скратено да се заврши околу 10 минути, наидува на голем отпор и бројни предрасуди кај докторите, а посебно кај хирурзите. Истражувањето на МС покрај креветот кај болниот е отежнато од повеќе фактори: недостаток на време, да се препушти работата на невролог или психијатар, постоење на други дијагностички методи, фактор на сметање на средината, површна анализа на одговорите на болниот. Покрај сè, податоците до кои доаѓаме можат да бидат пресудни за дијагностичкиот заклучок.

Основна цел на испитувањето е да се утврди дали постои промена во однесувањето и менталниот статус при доаѓањето на пациентот во болница, да се соберат податоци, да се направат тестирања и врз основа на тоа да се

сигнализира за специфично заболување (Алцхајмерова болест). Веднаш при првата средба со пациентот се започнува со опсервација, при што треба да се забележат промените во однесувањето на пациентот, па доколку ги има, потребно е понатамошно набљудување на истиот.

Во овој докторски труд се користи модифицираниот Блеседов тест за ориентација, меморија и концентрација (БОМК), кој е брз, едноставен и лесен за употреба во хирургијата.

Светската здравствена организација го опишува овој феномен како хирушко-анестезиолошка „ноќна мора“ која е причина за продолжено болничко лекување, при што се доведува во прашање успехот од хируршката интервенција, квалитетот на животот на болниот по операцијата, како и морталитетот во првите 6 месеци, до година дена по операцијата.

1. 6. Превенција и лекување

Бидејќи се работи за комплексни промени чија фреквенција расте со стареењето на популацијата, главна задача на докторот е на време да ги препознае симптомите и на време да започне со правилна терапија. Идентификацијата на еден или повеќе етиолошки фактори кои довеле до развој на синдромот подразбира внимателна диференцијално дијагностичка постапка. Лековите се најчесто прва помош за делирантниот пациент. Не постои утврдена шема за терапија на делириумот, бидејќи и самиот синдром има различни клинички манифестации. Така, изборот на лекот, големината на дозата (минимално потребна), должината на траењето на фармаколошкиот третман е строго индивидуална. Вознемирениот пациент мора да биде седран за да не се повреди или да не ги повреди другите. Се препорачува високо потентен невротропик од групата на бутирофенони (haloperidol) во мали дози 0,5-1мг пер ос или и.мус два пати дневно, но ако агитацијата перзистира се зголемува дозата 2-4 мг за среден степен или 4-8 мг за тежок степен на агитираност. Дозата на

одржувсње е 50% од почетната поделена на 6-8 часа во тек на 24-48 часа. Risperidon 0,5-1мг или olanzapin 2,5-5 мг еднаш дневно, сè со цел да се избегне поголема седација и екстрапирамидниот ефект. Не се препорачува кај апстенцијалниот синдром. Халоперидолот дава најмали антихолинергични несакани дејства и нема активни метаболити [112,113].

Бензодијазепините, генерално, не се препорачуваат. Доколку се потребни да се нормализира сонот и да се сочува ритмот будност – сон, се употребуваат краткodelувачки препарати во помали дози (1/2 од дозата за возрасни) лоразепам, оксазепам, празепам [114,115].

Седација со dexmedetomidin наспроти бензодијазепините ја намалува инциденцата на делириумот. Дексметомидинот е селективен агонист на алфа2 адренергичните рецептори, а дава аналгетски, седативни и симпатиколитички ефекти. Тој го инхибира ослободувањето на норепинефринот со активирање на пресинаптичкиот алфа 2 адренергичен рецептор. Тој го намалува симпатичниот тонус со активирање на постсимпатичните алфа1 адренергични рецептори. Дексметомидинот има аналгетско дејство делувајќи на дорзалните рогови на рбетниот мозок. Терапијата се започнува со континуирана инфузија во доза од 0,3-1 мкг/кг/час и се третира до саканиот ефект.

Во мултицентрични рандомизирани студии е утврдено дека помеѓу пациентите седирани со мидазолам, пропофол или дексметомидин, нема разлика во нивото на седација. Стапката на агитација, анксиозност, била пониска кај оние седирани со дексметомидин наспроти пропофол, но иста во споредба со мидазоламот [116, 117, 118, 119].

Терапискиот избор е индивидуален за секој пациент, а терапијата и режимот на дозирање се прилагодува кон флукутирачките симптоми во текот на денот 24 часа. Поради тоа е важно да се следи пациентот, да се коригира дозата, а по потреба да се замени лекот. Се разгледува употребата на инхибитори на холин-естеразата за лечење на делириумот. Сепак, ефектот од фармаколошкото лечење останува лимитирано и покрај потребата за поефективен третман.

Паралелно со фармаколошкиот третман, се преземаат нефармаколошки методи за превенција. Когнитивната стимулација и повторувана реориентација во времето и просторот, видни и слушни помагала, треба да се коригира електролитната нерамнотежа и да се внимава на исхраната (витаминска терапија). Од голема важност е улогата на фамилијата, просторот каде е сместен пациентот, осветлена просторија, без бучава, опкружен со предмети кои му се познати на пациентот и ги сакал. Посебно значење има добро обучена медицинска сестра која поминува најголем дел од денот со него и ги воочува сите промени на неговото однесување во текот на денот и му дава емотивна поддршка на исплашениот делирантен пациент. Рано започнатата терапија и тимскиот пристап на лекувањето кој вклучува специјалисти од хирургија, анестезиологија, геријатриска медицина и рехабилитација, може да доведе до излекување, а задоцнето започната терапија доведува до ирверзибилни промени.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Изучувањето на појавата ПОД и ПОКД по анестезија во некардијалната хирургија кај пациентите над 60 години е релативно од понов датум, слободно може да се каже дека е сè уште на почеток. Постојат голем број студии на оваа тема, некои се повеќе описни, некои се субјективни, но често се во мали примероци.

Потребни се нови истражувања кои ќе донесат нови резултати и докази, што претставува доволен предизвик и мотив за изработка на овој докторски труд, како уште еден придонес во полето на развојот на анестезиологијата.

Местото на анестезиологот е идеално, тој е поставен така што преку анестезиолошката предоперативна проценка може да ги открие и минималните когнитивни промени кај некои пациенти кои ги имаат уште при приемот во болница. Исто така, анестезиологот е тој кој што го следи процесот на евалуација на овие промени, интраоперативно и постоперативно.

3. ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Целта на ова истражување во е да се побара одговор и можно решение на следните прашања:

- Влијание на анестезиолошките техники (ОЕА и РА) врз појавата на постоперативната когнитивна дисфункција,
- Влијание на возраста како предиктор за когнитивна дисфункција и
- Пероперативни и постоперативни предизвикувачи кои влијаат врз појавата на когнитивната дисфункција.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За евалуација на постоперативните когнитивни функции во зависност од видот на анестезијата применета е ретроспективна-проспективна клиничка студија. Истражувањето се реализираше во ЈЗУ ГОБ "8-ми Септември" на одделот за анестезија, реанимација и интензивно лекување (ОАРИЛ).

Во студијата беа вклучени 100 пациенти од машки и женски пол, над 60 годишна возраст. На сите пациенти им беше објаснето за каков вид студија се работи, давајќи им формулар за информирање и од нив беше побарана и добиена писмена согласност за учество во студијата.

Во зависност од карактеристиките на пациентот и видот на операцијата, пациентите беа водени во ОЕА или РА. Кај сите пациенти се земаа предвид најчестите предиктори за појава на когнитивни дисфункции: возраст, пол, степен на образование (незавршено основно, основно, средно или високо), вид на анестезија, вид на операција, АСА статус. Интраоперативно, пред и по воведот во анестезија, континуирано во текот на анестезијата и на крајот на интервенцијата се мереа: систолниот и дијастолен крвен притисок (АКП), срцевата фреквенција (П/мин), периферната кислородна сатурација (SaO₂). Во постоперативните фактори се следеше евентуалната појава од постоперативната хипооксија, степенот на постоперативната болка како и нарушувањата во виталните параметри (АКП, П/мин, SaO₂).

Социо-демографските и клиничките карактеристики се анализираа преку употреба на мерни инструменти - прашалници, како и прашалници за следење на когнитивната функција:

- анестезиолошки прашалник за предоперативна процена,
- АСА (*American Society of Anesthesiologists*) инструмент за класификација на физичкото здравје,
- БОМК - модифицирана Блеседова скала за ориентација, меморија и концентрација,

- КАМ (*Confusion Assessment Method*) - скала за лесен пристап за дијагностика на делириум, за непсихијатриско лекување од страна на персоналот и
- ВАС - скала за самооценување на болката кај пациентите

Анестезиолошкиот предоперативен прашалник (до 48 часа од прием), ги опфаќа анамнестичкиот и физикалниот преглед и прашањата врзани за предоперативниот период кај пациентите.

Социо-демографски карактеристики за пациентот (пол, возраст, телесна тежина, телесна висина, ниво на образование).

Медицинската документација се состои од податоци за коморбидитети и предоперативна терапијата, податоци за алергии.

Употреба на лекови подолго од месец дена, посебно седативи, трициклични антидепресиви, кортикостероиди, разни антиинфламаторни лекови, анти-паркинсонични лекови и др.

Посебно важен податок е информацијата за консумација на алкохол.

АСА (*American Society of Anesthesiologists*) статусот е инструмент за одредување на физичкото здравје, го опишува и класифицира статусот на пациентите на пет можни нивоа: 1. здрав; 2. пациент со умерено контролирано системско заболување; 3. пациент со тешко системско заболување; 4. пациент со тешко системско заболување со постојана опасност по живот; 5. морибунден пациент и 6. деклариран пациент со мозочна смрт чии органи биле отстранети за донаторски цели [120].

За одредување на когнитивниот статус го користевме Блеседовиот тест за ориентација, меморија и концентрација - БОМК. Овој тест е едноставен, брз, потребно е 5-10 минути, лесен е и практичен за испитување.

Концепцијата за Блеседовиот тест за состојбата за ориентација, меморија и концентрација во 6 точки е направена од Катцман, Браун,Флуид (*Katzman, Braun, Fuld, 1983*), од сите (29 точки) на Блеседовиот тест за концептот на информации и меморија (ВМС) (*Blessed, Tomlinson, and Roth 1968*), Катцман и

колегите (1983) избрале 6, од вкупно 29 оригинални делови базирани на серија статистички анализи. Резултатите од секоја од шесте делови се множат, како што е наведено во табелата подолу, за да се добие конечен резултат. Можниот вкупен резултат од БОМК се движи од 0 (сите делови одговорени точно), до 28 (сите делови одговорени неточно). Според Катцман, за деменција може да се говори кога резултатот е 10 неточни одговори.

Блеседов тест за состојба на ориентација и меморија и концентрација

Реден бр.	Задачи (Содржина)	Максимум грешки	Резултат		Вкупно бодови
1.	Која година е сега?	1		x; 4=	
2.	Кој месец е сега?	1		x;3=	
Меморија	Повторете ја оваа реченица по мене: Џон Браун ул. Маркет 42 Чикаго				
3.	Колку е часот? (во рок од 1 час)	2		x; 3=	
4.	Бројте наназад од 20 до 1.	2		x; 2=	
5.	Кажете ги месеците во обратен редослед.	2		x; 2=	
6.	Повторете ја фазата за меморија.	5		x; 2=	

Извор:Katzman R,Braun T,Fult P.et al Validation of a short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment.Am J Psychiatry1983;140:734-9.

Испитувањето на менталниот статус кај пациентите се започнува со проценка на вниманието, барајќи од пациентот да повтори три различни имиња на

предмети или денови во неделата. По иницијалната проценка, за натамошно следење, промените во менталниот статус ги испитувавме во неколку времиња:

- пред операцијата t1,
- првиот постоперативен ден t2,
- вториот t3
- и седмиот постоперативен ден t4.

За секоја од шесте содржини (по две за ориентација, меморија и концентрација), се добива вкупен број на бодови.

За секој погрешен одговор се добива 2 бода; ако самоиницијативно се исправи пациентот, добива 1 бод; а ако е точен одговорот, пациентот добива 0 бодови.

Повеќе од 10 добиени бодови укажуваат на деменција [121,122].

Во прашалникот од Блеседовиот тест беа внесени бодовите од четирите времиња на испитувања преку кои се следи когнитивната функција.

Добиените бодови зборуваат за евалуацијата на когнитивната функција пред и постоперативно, во зависност од видот на анестезијата.

КАМ (*Confusion Assessment Method*) - Скалата за лесен пристап за дијагностика на делириум, за непсихијатриско лекување од страна на персоналот .

1. Акутен почеток, промени во психичката состојба и промени во однесувањето и нивна флукуација.
2. Невнимание и недостаток на концентрација.
3. Неорганизиран мисловен процес.

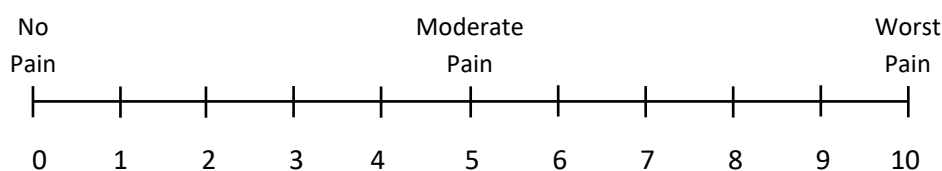
Дали пациентот има неорганизиран, нелогичен тек на мислите? Не води кохерентен фактички разговор? Дали тој неочекувано се префрла од тема на тема?

4. Промена на свеста.

Дали свеста на пациентот е луцидна (дали тој е буден и ориентиран)? Секоја друга состојба се смета за позитивен одговор. Дали пациентот е вознемирен, хипербуден?

Оценување - Дијагноза на делириум според КАМ, бара да бидат позитивни двете точки 1 и 2, а потоа 3 и/ или 4 [124].

ВАС - визуелна аналогна скала за мерење на интензитетот на постоперативната болка. Скалата за самооценување на пациентот на субјективната болка во ширина од 1 до 10, при што 0=без болка, 2=присуство на блага болка, 4=присуство на умерена болка, 6=присуство на непријатна болка, 8=присуство на јака болка и 10=присуство на многу јака болка. Ако пациентот болката ја рангира над 6, се ординира аналгетска терапија. Интензитетот на постоперативната болка се мери првиот постоперативен ден [125].



4. 1. Критериуми за вклучување и невклучување во студијата

Во студијата беа вклучени пациенти:

- кои се на возраст над 60 години;
- со АСА 1 и 2;
- за итен и елективен програм во некардијалната хирургија (дигестивна хирургија, ортопедија и урологија);
- кои немаат лична и фамилијарна анамнеза за психијатриски заболувања;
- кои не консумираат алкохол.

Во студијата **не беа вклучени** пациенти:

- кои примаат барбитурати, бензодиазепини и алкохол;
- со електролитни и метаболни нарушувања (бубрежна и хепатална дисфункција);
- инфективни заболувања;
- кардиоваскуларни и респираторни заболувања;
- со повреди на глава и ЦНС патологија (тумори и хеморагии).

Критериуми за **исклучување** на пациентите (кои беа вклучени во студијата):

- пациенти кои по хируршката интервенција поради повеќе фактори беа вклучени на респиратор подолго од еден ден.

4. 2. Статистичка анализа

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со анализа и статистичка обработка на 100 испитаници, пациенти од ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“, примени во болницата со индикација за оперативен третман.

За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето, е направена база во статистичкиот програм SPSS for Windows 17,0.

Категориските варијабли се прикажани со апсолутна и релативна застапеност, додека квантитативните варијабли се прикажани со дескриптивни методи (просек, медијана, минимални и максимални вредности, стандардна девијација).

За тестирањето на значајноста на разликите на групата испитаници во различни времиња, се користени непараметарски (*Chi-square test, Yates corrected chi-square, Fisher exact test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis H test*) и параметарски методи за независни примероци (*t-test for independent samples, Analysis of Variance*).

За одредување на поврзаноста, односно асоцијацијата меѓу одредени варијабли, се користени непараметарски (Spearman-ов коефициент на ранг корелација) и параметарски методи (Pearson-ов коефициент на линеарна корелација).

За ниво на сигнификантност, односно значајност, е земена вредноста на $p < 0,05$ а за високо сигнификантна вредноста на $p < 0,01$.

5. РЕЗУЛТАТИ ОД СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

5. 1. Особености на испитаниците

Оваа студија траеше една година и во неа беа вклучени 100 пациенти.

Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 37% женски и 63% машки пациенти. Возраста на испитаниците се движеше од 60 до 86 години, со просечна вредност од $71,19 \pm 5,7$ години. Избраниците беа со умерена телесна маса (≈ 80 кг) и височина според нашето просечно население (≈ 170 cm). Демографските особини се претставени на табела број еден (Табела1).

Табела 1 Демографски карактеристики на пациентите во % и mean \pm SD (n=100)

Варијабли	Пол n (%)		Возраст (год)	Височина (cm)	ТТ (kg)
	М	Ж			
	63 (63)	37 (37)	$71,19 \pm 5,7$	$170,83 \pm 19,38$	$80,85 \pm 12,73$
М (min-max)			60-86	150-182	58-104

5. 1. 1. Социо-демографски особености на испитаниците

Социо-образовната структура на пациентите се претставени на Табела 2. Околу 50% од испитаниците имаа оформено средно образование, 11% од нив имаа завршено 4-то одделение, 20% имаа завршено 8-мо одделение, а 18% беа со високо образование (Табела 2).

Табела 2. Степен на образование на испитаниците

Степен на образование	
4 одделение	11 (11)
8 одделение	20 (20)
ССС	51 (51)
ВСС	18 (18)

5. 1. 2. Клинички особености на пациентите

Клиничките особености на испитаниците, АСА класификација на ризик од анестезија, вид на оперативна интервенција и вид на анестезија, се претставени на табела број три (Табела 3).

Табела 3. Клинички карактеристики на пациентите

Варијабла	n (%)
ASA	
I	15 (15)
II	85 (85)
Тип на интервенција	
Урологија	35 (35)
Ортопедија	35 (35)
Дигестивна	30 (30)
Вид на анестезија	
ОЕА	60 (60)
РА	40 (40)

Во студијата од вкупно вклучени 100 пациенти, со АСА скор 2 беа 85 испитаници, а 15 со АСА скор 1.

Според видот на дадената анестезија, пациентите беа поделени на 60 пациенти, кај кои хируршката интервенција беше изведена со општа ендотрахеална анестезија (ОЕА), а кај 40 пациенти со регионална анестезија (РА).

Дистрибуцијата на болните, според видот на оперативната интервенција и тежината на оперативната траума, беше рамномерна и тоа: кај 35 пациенти беше извршена уролошка интервенција, кај 35 ортопедска, а кај останатите 30 пациенти дигестивна хирургија (Табела 4).

Должината на оперативните интервенции, се смета како релевантен фактор кој предизвикува когнитивни дисфункции. Во тој контекст, во ова истражување се утврди дека просечното времетраење на интервенцијата беше $121,6 \pm 56,1$ минути, најкраткото траење беше 45 минути, максимално регистрирано траење на интервенцијата беше 420 минути (Табела 5).

Табела 4. Детална структура на оперативни интервенции

Урологија	N=35	Дигестивна	N=30	Ортопедија	N=35
ВРН	8 (8)	Hernia ingvinalis	3 (3)	F-ra colifemoris	18 (18)
Nephrectomia	6 (6)	Ca recti	15 (15)	Coxartrosa	12 (12)
TURP	7 (7)	Holecistectomia	4 (4)	Gonartrosis	3 (3)
TURT	5 (5)	Hemicolectiomia	1 (1)	F-ra brahi	1 (1)
Calculus v. urinaria	1 (1)	Perforatio tecti	1 (1)	ARS	1 (1)
Pielolitotomia	1 (1)	Amputatio recti	2 (2)		
Prostatectomia radicalis	6 (6)	Decolostomia	1 (1)		
Uretero litiasis	1 (1)	Whipple	1 (1)		
		Gastrectomia	2 (2)		

Табела 5. Должина на операции и анестезија

Времетраење на оперативните интервенции и анестезија
mean \pm SD (121,6 \pm 56.1) min-max (45 – 420)

5. 1. 3. Хемодинамски особености на испитаниците

Вредностите на артерискиот крвен притисок (АКП) и пулсната фреквенција во минута (П/мин) беа мерени континуирано во текот на анестезијата, меѓутоа се анализираа вредностите предоперативно (т0), пред воведот во анестезија (т1), и на крајот на анестезијата (т2). Истите се представени на Табела 6.

Вредноста на систолниот крвен притисок пред вовед во анестезија беше $139,8 \pm 17,1$ mmHg, по воведот во анестезија беше $112,5 \pm 16,1$ mmHg, на крајот на анестезија беше измерен просечен систолен крвен притисок од $129,7 \pm 14,9$ mmHg.

Просечниот дијастолен притисок беше $80,3 \pm 10,9$ mmHg пред вовед во анестезија, $66,99 \pm 10,2$ mmHg ,по воведот во анестезија и $74,91 \pm 8,5$ mmHg на крај на анестезијата,

Срцевата фреквенција просечно изнесуваше $74,6 \pm 12,1$ П/мин (Табела 6).

Табела 6. Вредности на АКП и П/мин кај сите испитани (n=100) во три времиња

(M ± SD)

Параметар	T0	T1	T2	Разлика (%)
САКП (mm Hg) min-max	$139,8 \pm 17,1$ 100 – 170	$112,5 \pm 16,1$ 80-150	$129,7 \pm 14,9$ 100 – 170	27 mmHg (20)
ДЈАКП (mm Hg) min-max	$80,3 \pm 10,9$ 50 – 100	$66,99 \pm 10,2$ 40 – 100	$74,91 \pm 8,5$ 53 – 100	16 mmHg (17)
П/мин min-max	$70,4 \pm 10,4$	$85,2 \pm 14,1$	$74,6 \pm 12,1$ 50 – 118	

На следната, Табела 7, се прикажани промените на виталните параметри (сатурацијата со кислород -SaO₂, систолниот и дијастолен притисок, и пулсот) кај пациентите анестезирани со општа ендотрахеална и регионална анестезија.

Резултатите од статистичката анализа не потврдија сигнификантно влијание на видот на анестезија врз вредностите на SaO_2 ($p=0,22$). Истотака не постои статистички значајно намалување во вредностите на систолниот притисок мерен пред воведот во анестезија ($p=0,11$) и по воведот во анестезија ($p=0,6$), како и на крајот на анестезијата ($p=0,27$), дијастолниот притисок пред вовед во анестезија ($p=0,59$), дијастолен притисок по вовед во анестезија ($p=0,93$), дијастолен притисок на крај на анестезија ($p=0,45$) и на срцевата фреквенција ($p=0,31$).

Табела 7 . Вид на анестезија и промени на клиничките карактеристики

тип на анестезија	N	mean \pm SD	min - max	p value
SaO₂				
ОЕА	60	98,4 \pm 0,98	96 – 100	t=1,24 p=0,22
РА	40	98,1 \pm 1,5	95 – 100	
Систолен АКП пред вовед во анестезија				
ОЕА	60	142,08 \pm 15,6	110 – 170	t=1,61 p=0,11
РА	40	136,5 \pm 18,8	100 – 170	
Систолен АКП по вовед во анестезија				
ОЕА	60	113,17 \pm 16,7	80 – 150	t=0,5 p=0,6
РА	40	111,5 \pm 15,3	80 – 140	
Систолен АКП на крај на анестезија				
ОЕА	60	128,4 \pm 14,9	100 – 170	t=1,09 p=0,27
РА	40	117,5 \pm 15,0	110 – 160	
Дијастолен АКП пред вовед во анестезија				
ОЕА	60	80,75 \pm 9,4	60 – 100	t=0,54 p=0,59
РА	40	79,52 \pm 13,1	50 – 100	
Дијастолен АКП по вовед во анестезија				
ОЕА	60	67,1 \pm 10,5	50 – 100	t=0,09 p=0,93
РА	40	66,9 \pm 9,9	40 – 80	
Дијастолен АКП на крај на анестезија				
ОЕА	60	74,38 \pm 8,9	53 – 100	t=0,75 p=0,45
РА	40	75,7 \pm 8,1	60 – 100	
Пулс/мин				
ОЕА	60	73,58 \pm 9,6	50 – 98	t=1,04 p=0,3
РА	40	76,15 \pm 15,1	56 – 118	

t (Student t-test)

5. 2. Евалуација на когнитивниот статус на испитаниците по анестезија

За евалуација на когнитивниот статус по дадена анестезија, кај сите пациенти беше направен Блеседов тест за ориентација, меморија и концентрација (БОМК) во четири временски периоди и тоа предоперативно (t0), првиот постоперативен ден (t1), вториот постоперативен ден (t2) и седмиот постоперативен ден (t3).

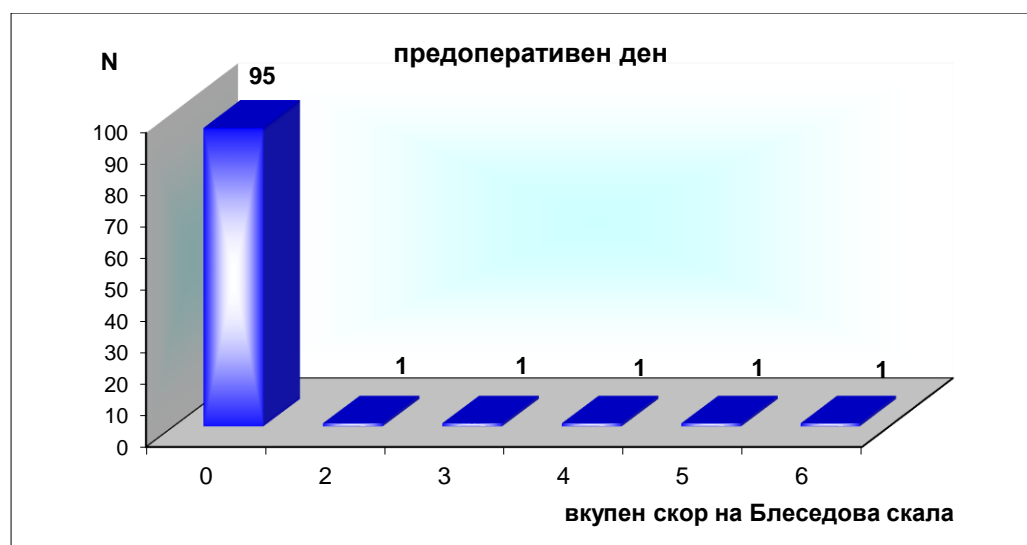
5. 2. 1. Предоперативни наоди

Во табелата 8 и слика број 1 ,се прикажани резултатите од Блеседовиот тест, на прием, односно предоперативно (t0). Се забележува дека предоперативно кај ниту еден пациент не е регистриран вкупен скор според Блеседовата скала поголем од 10, т.е. сите пациенти вклучени во оваа студија беа со зачувани ментални функции (Табела 8,Слика1).

Табела 8. Предоперативни вредности од БОМК тестот

БОМК тест	n (%)
предоперативен ден (меморија)	
0	94 (94)
2	3 (3)
3	1 (1)
4	2 (2)
предоперативен ден (концентрација)	
0	96 (96)
1	3 (3)
2	1 (1)
предоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
0	95 (95)
2	1 (1)
3	1 (1)
4	1 (1)
5	1 (1)
6	1 (1)

Слика 1. Графички приказ на вредностите на БОМК-тестот предоперативно



5. 2. 2 Когнитивни отстапувања во првиот постоперативен ден

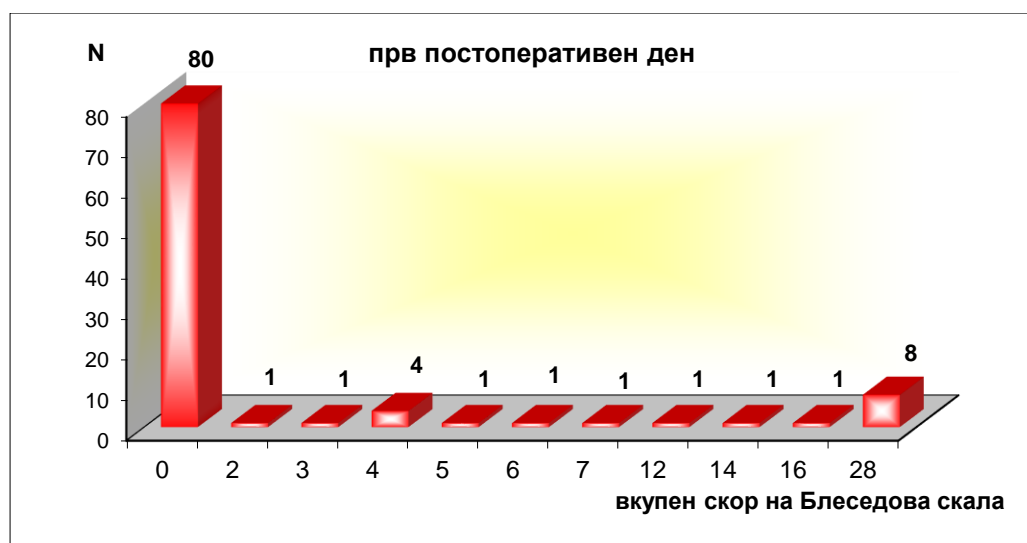
Табела број 9, ги претставува резултатите од Блеседовиот тест првиот постоперативен ден. Вкупен скор поголем од 10, односно нарушување на когнитивните функции беа регистрирани кај 11 пациенти, од кои еден со вкупен скор 12, еден со вкупен скор 14, еден со вкупен скор 16, и 8 пациенти со вкупен скор 28. Овие резултати сугерираат на заклучок дека 11% од испитаниците еден ден по интервенцијата ги исполнуваа критериумите за постоење на деменција (Табела 9, Слика 2,3).

Табела 9. Вредности на БОМК – тестот во првиот постоперативен ден (n=100)

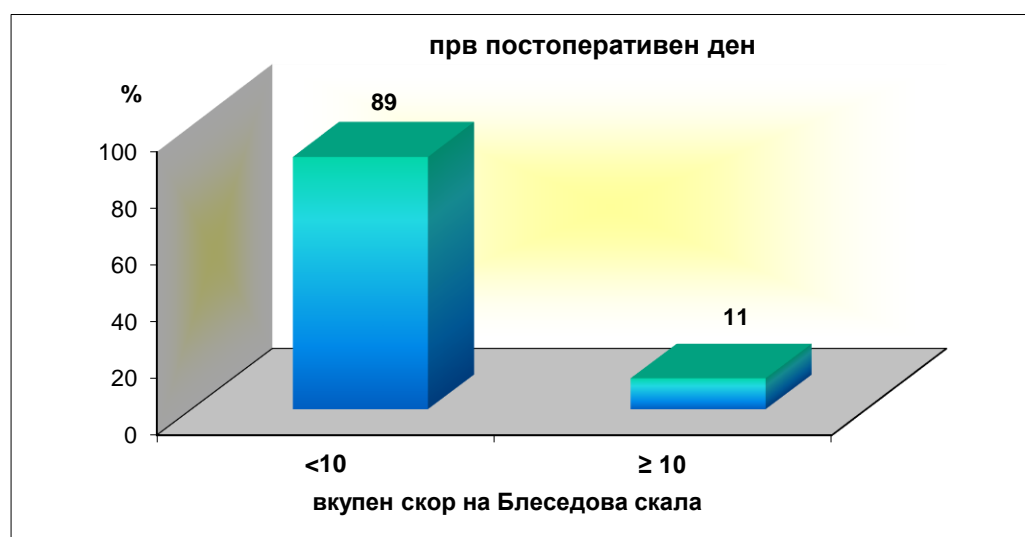
БОМК тест-скорови	Број на испитаници n (%)
прв постоперативен ден (ориентација)	
0	90 (90)
3	2 (2)
6	8 (8)

прв постоперативен ден (меморија)	
0	80 (80)
2	4 (4)
3	1 (1)
4	4 (4)
8	2 (2)
10	1 (1)
12	8 (8)
прв постоперативен ден (концентрација)	
0	82 (82)
1	3 (3)
2	3 (3)
3	4 (4)
10	8 (8)
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
0	80 (80)
2	1 (1)
3	1 (1)
4	4 (4)
5	1 (1)
6	1 (1)
7	1 (1)
12	1 (1)
14	1 (1)
16	1 (1)
28	8 (8)
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
<10	89 (89)
≥ 10	11 (11)

Слика 2 . Вкупни резултати од БОМК во првиот постоперативен ден



Слика 3. Вкупен скор од Блеседовата скала - прв постоперативен ден



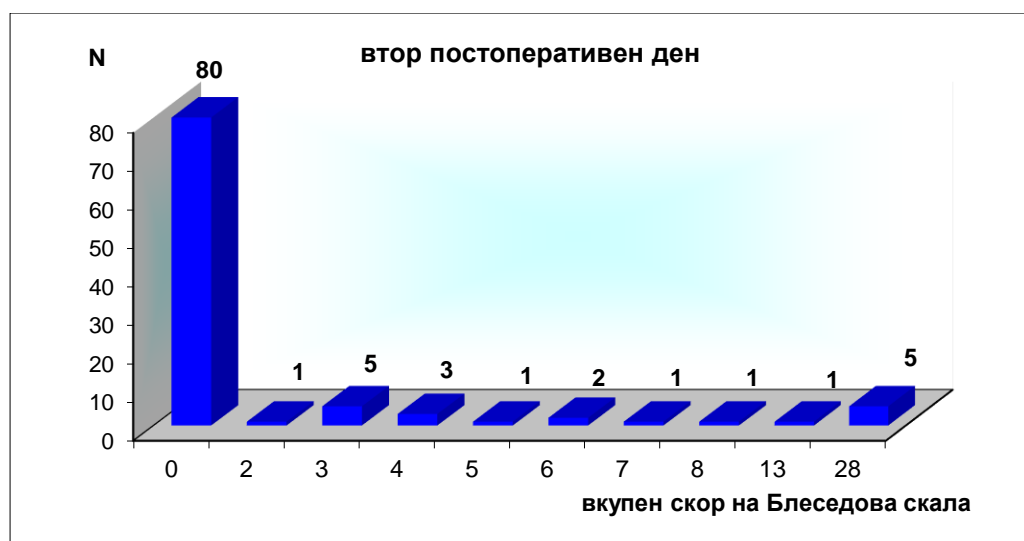
5. 2. 3. Резултати од тестот за когниција во вториот постоперативен ден

Вториот ден по оперативната интервенција, вкупен скор поголем од 10, односно нарушување на когнитивните функции беа регистрирани кај 6 пациенти, од кои еден со вкупен скор 13, а останатите 5 имаа вкупен скор 28. Застапеноста на когнитивните промени вториот постоперативен ден во оваа група испитаници беше 6% (Табела 10, Слика 4,5).

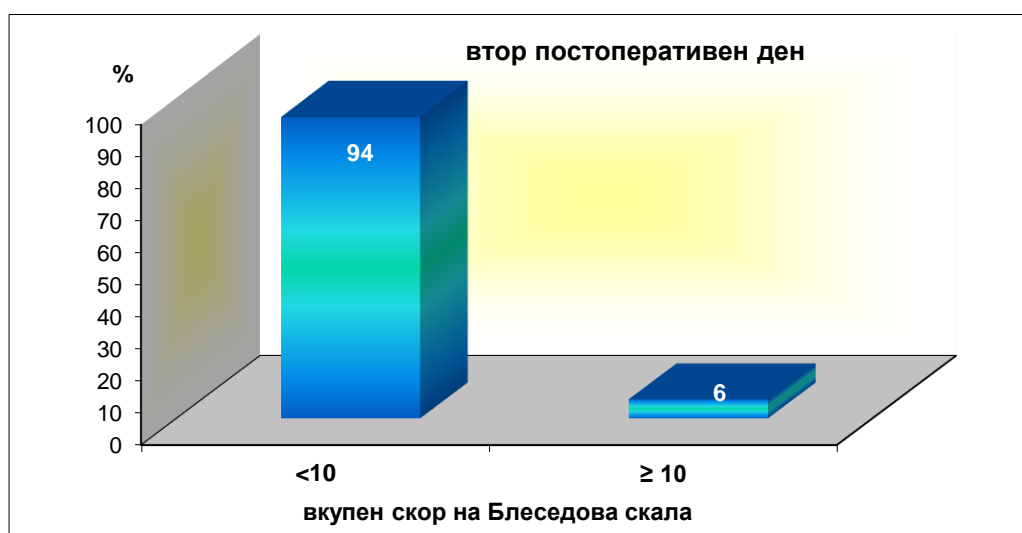
Табела 10. БОМК - втор постоперативен ден

БОМК тест	n (%)
втор постоперативен ден (ориентација)	
0	94 (94)
3	1 (1)
6	5 (5)
втор постоперативен ден (меморија)	
0	80 (80)
1	1 (1)
2	3 (3)
3	3 (3)
4	5 (5)
5	2 (2)
8	1 (1)
12	5 (5)
втор постоперативен ден (концентрација)	
0	84 (84)
1	7 (7)
2	2 (2)
3	2 (2)
10	5 (5)
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
0	80 (80)
2	1 (1)
3	5 (5)
4	3 (3)
5	1 (1)
6	2 (2)
7	1 (1)
8	1 (1)
13	1 (1)
28	5 (5)
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
<10	94 (94)
≥ 10	6 (6)

Слика 4. Графички приказ на вкупен скор на БОМК-втор постоперативен ден



Слика 5. Графички приказ на БОМК-втор постоперативен ден



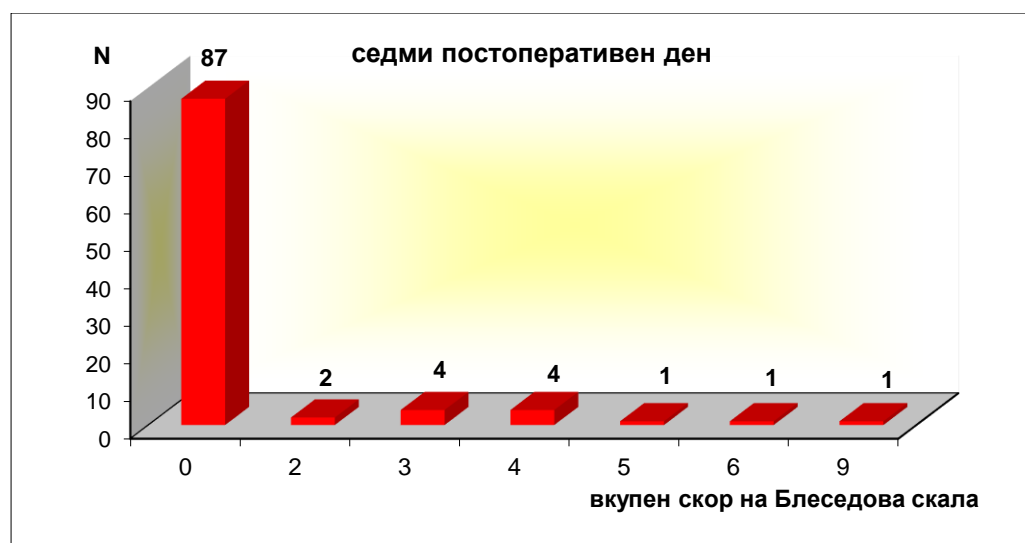
5. 2. 4. Анализа на когницијата седум дена по операција

Анализата на резултатите од Блеседовата скала седум дена по оперативната интервенција, покажа дека сите пациенти во овој временски период по третманот беа со зачувани когнитивни функции, односно без знаци на деменција (Табела 11, Слика 6).

Табела 11. БОМК на седмиот постоперативен ден

БОМК тест	n (%)
седми постоперативен ден (ориентација)	
0	99 (99)
3	1 (1)
седми постоперативен ден (меморија)	
0	87 (87)
2	5 (5)
3	3 (3)
4	5 (5)
седми постоперативен ден (концентрација)	
0	92 (92)
1	6 (6)
2	2 (2)
седми постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)	
0	87 (87)
2	2 (2)
3	4 (4)
4	4 (4)
5	1 (1)
6	1 (1)
9	1 (1)

Слика 6 . Графички приказ на вкупен скор БОМК-седми постоперативен ден



5. 3. Резултати за евалуација на мисловниот процес

За оваа намена беше користена КАМ скалата. На првиот ден, кај 2 пациенти беше регистриран скор 3 од КАМ скалата, што е еквивалент на неорганизиран мисловен процес, а кај 9 пациенти скор 4, што е еквивалент на постоење на промена на свеста (Табела 12).

На вториот ден, 1 пациент имаше скор 3 од КАМ скалата, а само 5 пациенти скор 4.

Табела 12. КАМ скала -резултати

КАМ скала	n (%)
Прв ден	
3	2 (2)
4	9 (9)
нормален скор	89 (89)
Втор ден	
3	1 (1)
4	5 (5)
нормален скор	94 (94)

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во вкупниот скор од Блеседовата скала во анализираниот временски период, односно предоперативно (t0) , прв (t1), втор (t2) и седми ден (t3) постоперативно (Friedman ANOVA =34,8 p<0,0001)(Табела 13).

Табела 13. Вкупен скор на БОМК во четири времиња

Вкупен скор БОМК тест	t0 n	t1 n	t2 n	t3 n
0	95	80	80	87
2	1	1	1	2
3	1	1	5	4
4	1	4	3	4
5	1	1	1	1
6	1	1	2	1
7		1	1	
8			1	
9				1
12		1		
13			1	
14		1		
16		1		
28		8	5	

5. 4. Евалуација на можни етиолошки фактори

5. 4. 1. Влијание на типот на анестезија врз постоперативните когнитивни процеси

Според видот на дадена анестезија, општа ендотрахеална анестезија (ОЕА) беше дадена кај 60 пациенти, а 40 пациенти беа водени со регионална анестезија (РА).

Во групата водени со општа ендотрахеална анестезија сигнификантно повеќе беа вклучени болни од машките пол (69,84% vs 43,24), додека во групата водени со регионална анестезија сигнификантно почесто беа пациентки од женски пол (56,76% vs 30,16%) (Табела 14, Слика 7).

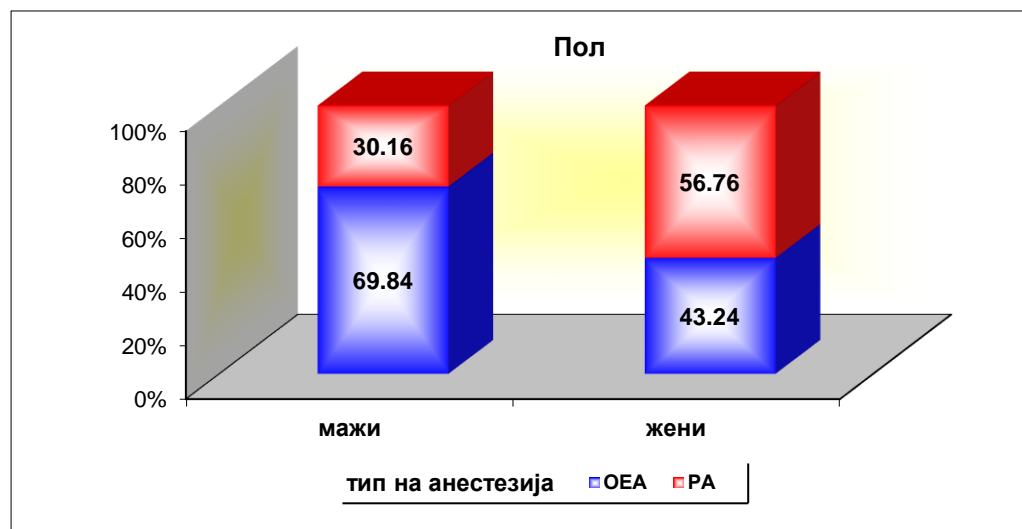
Табела 14. Вид на анестезија, структура според полот

Пол	тип на анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
Мажи	44 (69,84)	19 (30,16)	X ² =6,87 df=1 p=0,009
Жени	16 (43,24)	21 (56,76)	

X² (Chi-square test)

Се воочува дека во двата типа анестезија е сигнификантно различна вклученоста на машките и женски пациенти (p=0,0088).

Слика 7. Графички приказ вид на анестезија спрема пол



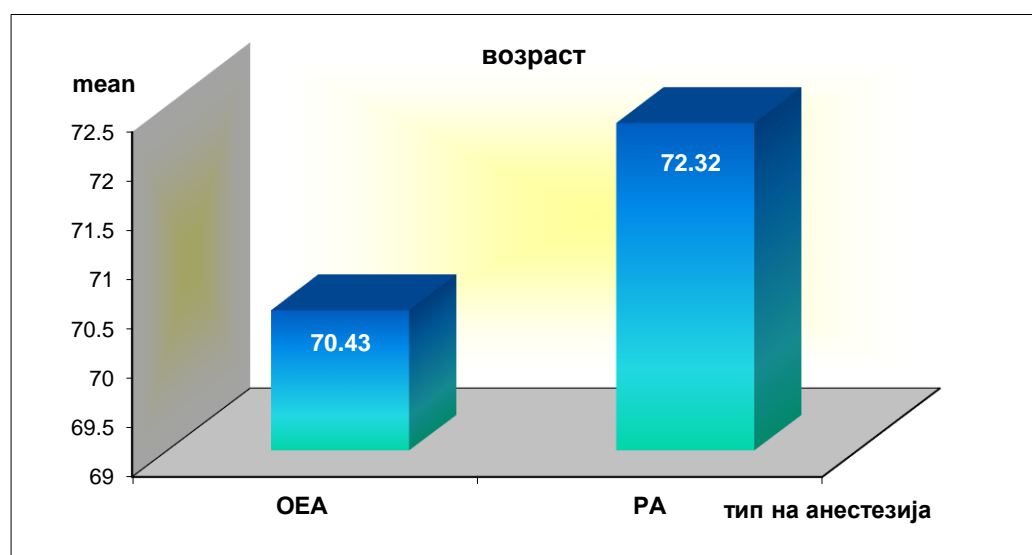
Возраста на пациентите сигнификантно не се разликуваше меѓу пациентите од двата типа анестезија (p=0,11). Испитаниците од групата со општа анестезија беа несигнификантно помлади во просек, во однос на испитаниците од групата со регионална анестезија (70,4 ± 5,5 vs 72,3 ± 5,9) (Табела 15, Слика 8).

Табела 15. Вид на анестезија и возрастна структура на болните

тип на анестезија	N	возраст		p value
		mean \pm SD	min - max	
ОЕА	60	70,43 \pm 5,5	55 – 86	t=1,63 p=0,107
РА	40	72,32 \pm 5,9	65 – 85	

t (Student t-test)

Слика 8. Графички приказ на вид на анестезија спрема возраст



Болните вклучени во оваа студија беа со АСА скор 1 и 2. Не постои сигнификантна разлика во АСА скоровите меѓу болните вклучени во групата со ОЕА и РА општа анестезија ($p=0,086$). Во општа ендотрахеална анестезија беа почесто анестезирани пациентите со АСА скор II (63,53% вс 40%), додека со регионална анестезија пациентите со АСА скор I (60% вс 36,47%)(Табела 16).

Табела 16. Застапеност на АСА скорот во разните видови анестезија

АСА скор	тип на анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
I	6 (40)	9 (60)	X ² =2,94 df=1 p=0,086
II	54 (63,53)	31 (36,47)	

X² (Chi-square test)

По завршената интервенција кај испитаниците беше оценувано субјективното чувство за болка со ВАС скалата. Просечниот ВАС скор беше $5,2 \pm 1,5$ во групата испитаници оперирани со општа ендотрахеална анестезија, а $4,9 \pm 1,5$ во групата испитаници оперирани со регионална анестезија. Тестираната разлика во ВАС скорот во зависност од типот на анестезија беше статистички несигнификантна ($p=0,3$), односно, пациентите со општа ендотрахеална анестезија постоперативната болка ја оцениле како незначајно посилна (Табела17).

Табела 17. Вид на анестезија и ВАС скорот

тип на анестезија	N	VAS			p value
		mean \pm SD	min - max	median	
ОЕА	60	5,2 \pm 1,5	1-9	5 (4-6)	t= 1,03 p=0,3
РА	40	4,9 \pm 1,5	0-8	5 (4-6)	
вкупно	100	5,09 \pm 1,5	0-9	5 (4-6)	

t (Student t-test)

Анализата на резултатите за Блеседовиот тест предоперативно, во групата пациенти со општа и регионална анестезија, покажа дека тие имаа сигнификантно различни резултати за меморија ($p=0,029$), а несигнификантни разлики за концентрација. ($p=0,62$).

Предоперативно, вкупниот скор на Блеседовата скала не беше сигнификантно различен меѓу двете групи пациенти, поделени според видот на анестезија ($p=0,49$).

Во групата со општа анестезија еден пациент имаше вкупен скор 4, додека во групата со регионална анестезија, еден пациент имаше вкупен скор 2, еден скор 3, еден скор 4, и еден скор 6. односно, немаше пациенти ниту во групата со општа, ниту во групата со регионална анестезија со вкупен скор поголем од 10, што би укажувало на постоење на деменција (Табела 18).

Табела 18. Вид на анестезија и БОМК резултати предоперативно

БОМК тест	анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
предоперативен ден (меморија)			
0	59 (98,33)	35 (87,5)	Z=2,2 p=0,029*
2	0	3 (7,5)	
3	0	1 (2,5)	
4	1 (1,67)	1 (2,5)	
предоперативен ден (концентрација)			
0	59 (98,33)	37 (92,5)	Z=0,5 p=0,62
1	1 (1,67)	2 (5)	
2	0	1 (2,5)	
предоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	59 (98,33)	36 (90)	Z=0,7 p=0,49
2	0	1 (2,5)	
3	0	1 (2,5)	
4	0	1 (2,5)	
5	1 (1,67)	0	
6	0	1 (2,5)	

Z (Mann-Whitney test) * $p<0,05$

Во табела 19 е прикажана дистрибуцијата на скоровите од Блеседовиот тест за ориентација, меморија и концентрација, како и вкупниот скор, еден ден по извршената интервенција, а во зависност од видот на анестезија.

Статистичката анализа покажа дека првиот постоперативен ден, БОМК скоровите за ориентација, меморија и концентрација несигнификантно се разликуваа меѓу пациентите со општа и регионална анестезија ($p=0,97$, $p=0,22$, $p=0,4$ консеквентно).

Не се потврди сигнификантна разлика меѓу групата со општа и регионална анестезија првиот постоперативен ден, а во вкупниот скор за Блеседовата скала ($p=0,23$).

Максималниот регистриран скор за БОМК тестот беше 28, и беше регистриран кај 6 пациенти од групата со општа анестезија и кај 2 од групата со регионална анестезија.

Вкупен скор поголем од 10, што е еквивалент на нарушени когнитивни функции беше регистриран кај 6 (10%) пациенти со општа анестезија, и кај 5 (12,5%) пациенти со регионална анестезија.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со вкупен Блеседов скор помал и поголем од 10, а во зависност од видот на анестезија беше статистички несигнификантна ($p=0,7$). Статистичката анализа покажа дека видот на анестезија несигнификантно влијаеше на когнитивните функции на пациентите еден ден по интервенцијата. Преваленцијата на деменција беше поголема во групата пациенти со општа анестезија споредено со групата со регионална анестезија, но разликата не беше доволна и за статистичка сигнификантност (Табела 19, Слика 12, 13).

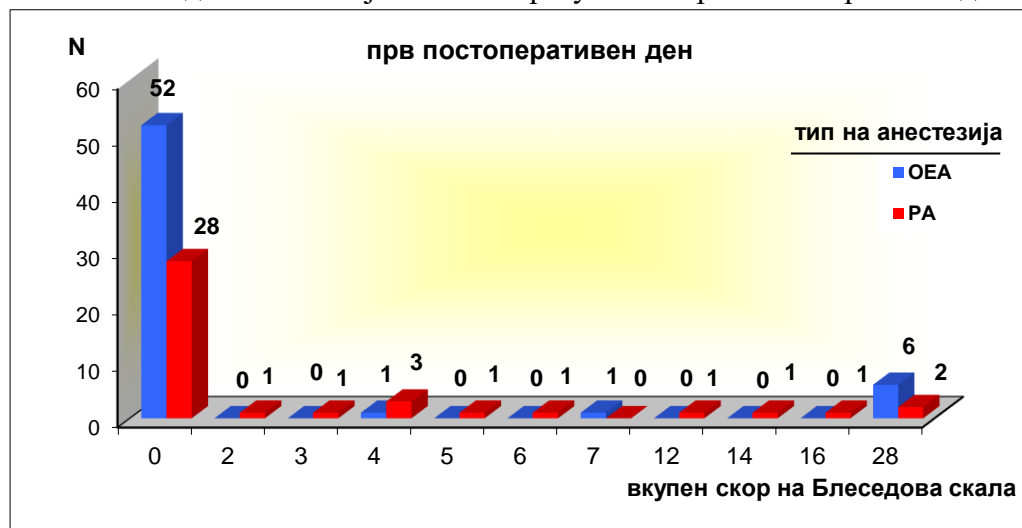
Табела 19. Вид на анестезија и БОМК резултати прв постоперативен ден

Блеседов тест	анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
прв постоперативен ден (ориентација)			
0	54 (90)	36 (90)	Z=0,04 p=0,97
3	0	2 (5)	
6	6 (10)	2 (5)	
прв постоперативен ден (меморија)			
0	52 (86,67)	28 (70)	Z=1,2 p=0,22
2	0	4 (10)	
3	1 (1,67)	0	
4	1 (1,67)	3 (7,5)	
8	0	2 (5)	
10	0	1 (2,5)	
12	6 (10)	2 (5)	
прв постоперативен ден (концентрација)			
0	52 (86,67)	30 (75)	Z=0,83 p=0,4
1	1 (1,67)	2 (5)	
2	0	3 (7,5)	
3	1 (1,67)	3 (7,5)	
10	6 (10)	2 (5)	
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	52 (86,67)	28 (70)	Z=1,2 p=0,23
2	0	1 (2,5)	
3	0	1 (2,5)	
4	1 (1,67)	3 (7,5)	
5	0	1 (2,5)	
6	0	1 (2,5)	
7	1 (1,67)	0	
12	0	1 (2,5)	
14	0	1 (2,5)	
16	0	1 (2,5)	
28	6 (10)	2 (5)	

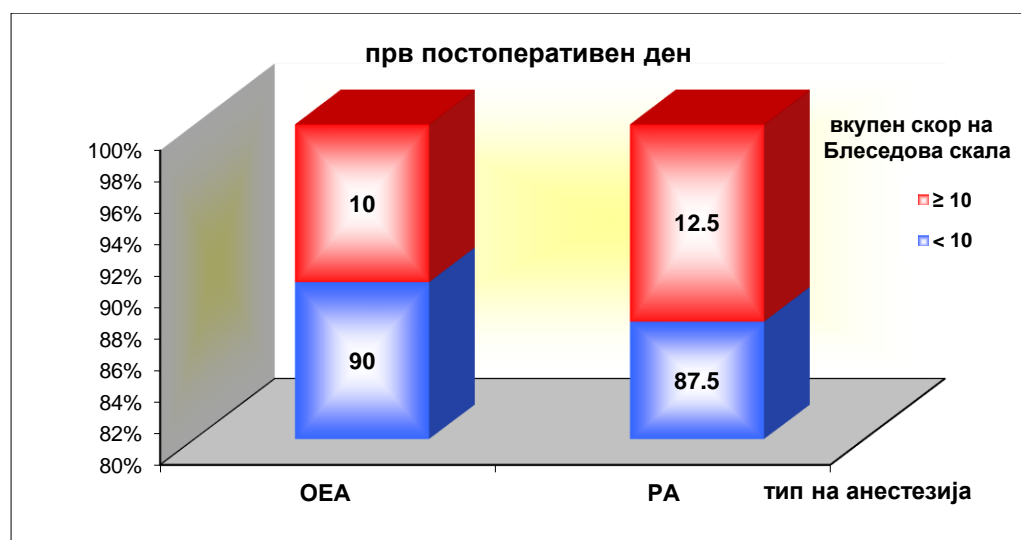
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
< 10	54 (90)	35 (87,5)	$X^2=0,15$
≥ 10	6 (10)	5 (12,5)	$p=0,7$

Z (Mann-Whitney test) X^2 (Chi-square test)

Слика 12. Вид на анестезија и БОМК резултати прв постоперативен ден



Слика 13. Вид на анестезија и вкупен скор на БОМК



Во табела 20, прикажана е дистрибуцијата на скоровите од БОМК тестот, два дена по извршената интервенција, во групата со општа и регионална анестезија.

Разликата во Блеседовиот скор за ориентација беше статистички несигнификантна меѓу двете групи ($p=0,084$), додека Блеседовиот скор за меморија и концентрација беше статистички сигнификантна ($p=0,02$, $p=0,003$ консеквентно).

Испитаниците со општа и регионална анестезија несигнификантно се разликуваа и во однос на Блеседовиот вкупен скор два дена по оперативната интервенција ($p=0,34$).

Максималниот вкупен скор беше 28, и истиот беше регистриран кај 3 пациенти од групата со општа анестезија, и кај 2 од групата со регионална анестезија.

Вкупен Блеседов скор поголем од 10, односно знаци за депресија имаа 3 (5%) пациенти со општа анестезија, и 3 (7,5%) пациенти со регионална анестезија. Разликата меѓу испитаниците со општа и регионална анестезија, а во однос на вкупен Блеседов скор помал и поголем од 10, не беше статистички сигнификантна ($p=0,61$). Овие резултати покажуваат дека видот на дадена анестезија немаше сигнификантно влијание на појавата на деменција вториот постоперативен ден, односно на нарушување на когнитивните функции (Табела 20, Слика 14, 15).

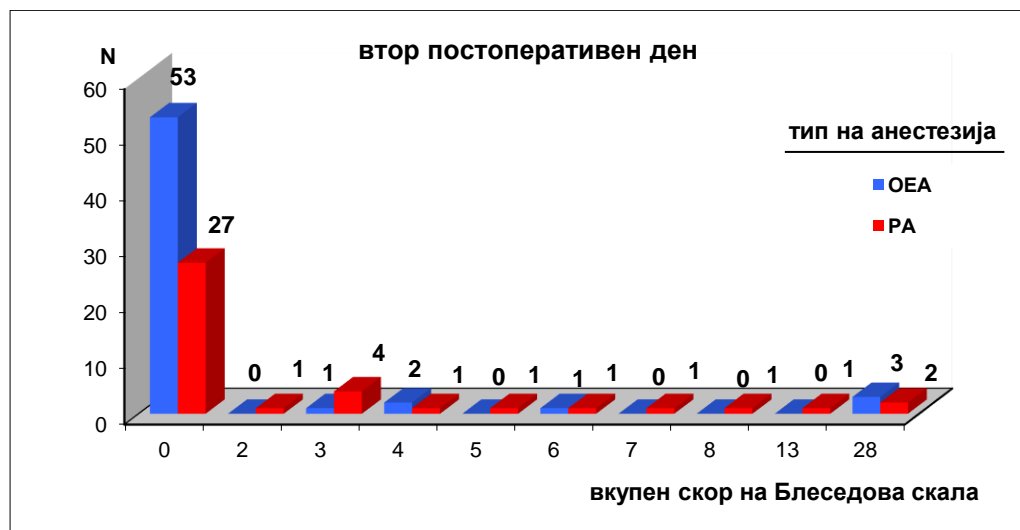
Табела 20. Вид на анестезија и резултати БОМК втор постоперативен ден

БОМК тест	анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
втор постоперативен ден (ориентација)			
0	57 (95)	37 (92,5)	Z=0,2 p=0,84
3	0	1 (2,5)	
6	3 (5)	2 (5)	
втор постоперативен ден (меморија)			
0	53 (88,33)	27 (67,5)	Z=2,3 p=0,02*
1	0	1 (2,5)	
2	0	3 (7,5)	
3	1 (1,67)	2 (5)	
4	2 (3,33)	3 (7,5)	
5	1 (1,67)	1 (2,5)	
8	0	1 (2,5)	
12	3 (5)	2 (5)	
втор постоперативен ден (концентрација)			
0	56 (93,33)	28 (70)	Z=2,96 p=0,003**
1	1 (1,67)	6 (15)	
2	0	2 (5)	
3	0	2 (5)	

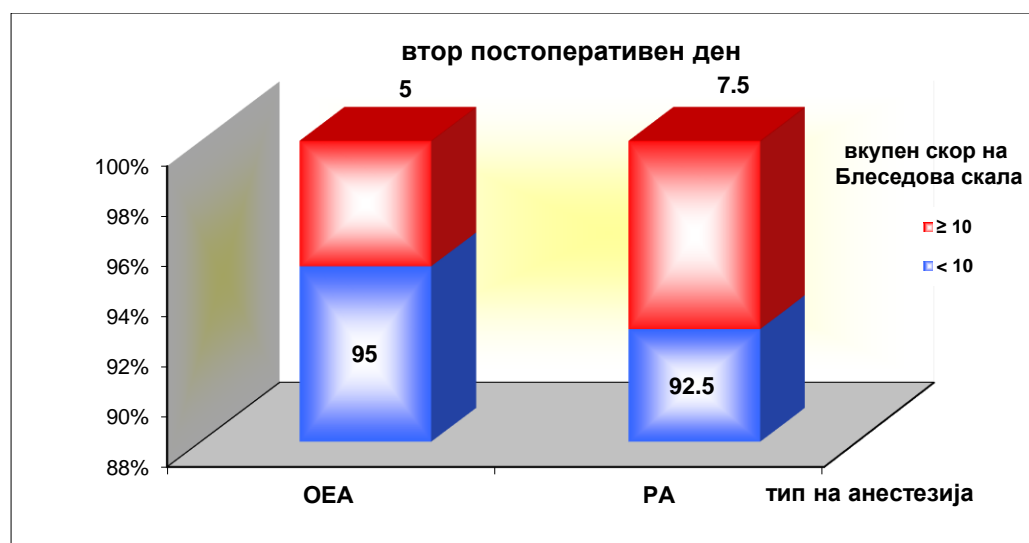
10	3 (5)	2 (5)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	53 (88,33)	27 (67,5)	Z=0,95 p=0,34
2	0	1 (2,5)	
3	1 (1,67)	4 (10)	
4	2 (3,33)	1 (2,5)	
5	0	1 (2,5)	
6	1 (1,67)	1 (2,5)	
7	0	1 (2,5)	
8	0	1 (2,5)	
13	0	1 (2,5)	
28	3 (5)	2 (5)	
втор постоперативен ден (код на Блеседова скала)			
< 10	57 (95)	37 (92,5)	X ² =0,27
≥ 10	3 (5)	3 (7,5)	p=0,61

Z (Mann-Whitney test) X²(Chi-square test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 14. Вид на анестезија и БОМК резултати втор постоперативен ден



Слика 15. Вид на анестезија и вкупен скор на БОМК



Во табела 21, прикажана е дистрибуцијата на скоровите од БОМК тестот, во групата со општа и регионална анестезија, седум дена по извршената интервенција.

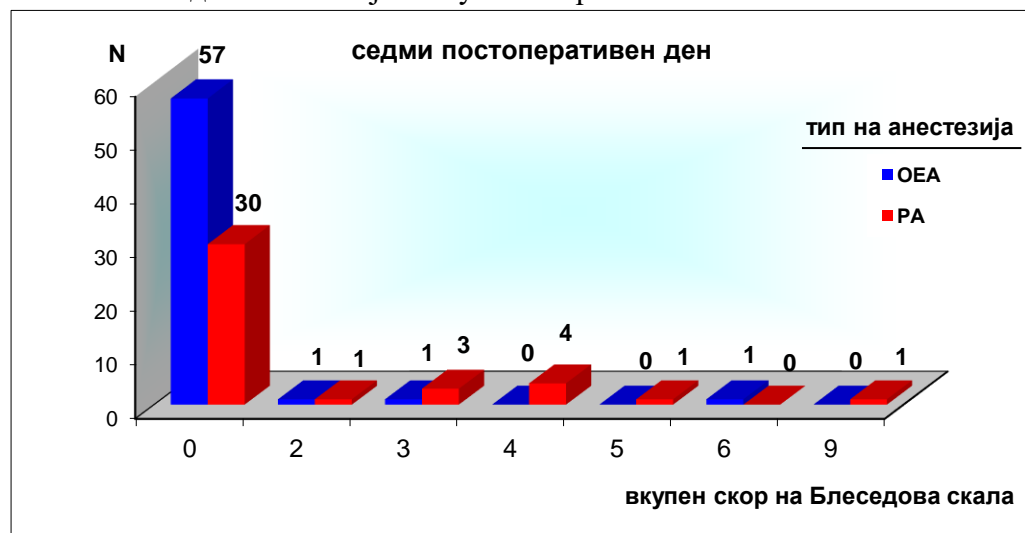
Во оваа временска точка, разликата во Блеседовиот скор за ориентација беше статистички несигнификантна меѓу двете групи ($p=0,4$), а статистички сигнификантна за меморија и концентрација ($p=0,0038$, $p=0,005$ консеквентно). Седмиот постоперативен ден беше регистрирана статистички сигнификантна разлика во вкупниот Блеседов скор меѓу групите испитаници со општа и регионална анестезија ($p=0,0034$), но немаше ниту еден пациент од двете групи со вкупен скор поголем од 10, односно една недела по интервенцијата немаше пациенти со нарушени когнитивни функции, независно од типот на анестезија. (Табела 21,Слика16).

Табела 21. Вид на анестезија и резултати БОМК седми постоперативен ден

БОМК тест	анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
седми постоперативен ден (ориентација)			
0	60 (100)	39 (97,5)	Fisher exact, p=0,4
3	0	1 (2,5)	
седми постоперативен ден (меморија)			
0	57 (95)	30 (75)	Z=2,89 p=0,0038**
2	1 (1,67)	4 (10)	
3	1 (1,67)	2 (5)	
4	1 (1,67)	4 (10)	
седми постоперативен ден (концентрација)			
0	59 (98,33)	33 (82,5)	Z=2,8 p=0,005**
1	0	6 (15)	
2	1 (1,67)	1 (2,5)	
седми постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	57 (95)	30 (75)	Z=2,93 p=0,0034**
2	1 (1,67)	1 (2,5)	
3	1 (1,67)	3 (7,5)	
4	0	4 (10)	
5	0	1 (2,5)	
6	1 (1,67)	0	
9	0	1 (2,5)	

Z (Mann-Whitney test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 16. Вид на анестезија и вкупен скор на БОМК



Во групата пациенти со општа ендотрахеална анестезија беше регистрирана сигнификантна разлика во вкупниот БОМК скор во анализираниот временски период, прием, првиот, вториот и седмиот постоперативен ден (Friedman ANOVA =18,04 $p=0,0004$) (Табела 22).

Табела 22. ОЕА и вкупен скор од БОМК

Општа анестезија				
Вкупен скор БОМК тест	Прием	прв ден	втор ден	седми ден
0	59	52	53	57
2				1
3			1	1
4		1	2	
5	1			
6			1	1
7		1		
28		6	3	

И во групата пациенти со регионална анестезија беше регистрирана сигнификантна разлика во вкупниот БОМК скор во анализираниот временски

период, прием, прв, втор и седми постоперативен ден (Friedman ANOVA =17,5 p=0,0006) (Табела 23).

Табела 23. Регионална анестезија и вкупен скор на БОМК

Регионална анестезија				
Вкупен скор БОМК тест	Прием	прв ден	втор ден	седми ден
0	36	28	27	30
2	1	1	1	1
3	1	1	4	3
4	1	3	1	4
5	1	1	1	1
6		1	1	
7			1	
8			1	
9				1
12		1		
13			1	
14		1		
16		1		
28		2	2	

5. 4. 2. Влијание на полот врз постоперативната когнитивна дисфункција

Во табела 24 е прикажана дистрибуцијата на скорите од БОМК тестот, на прием, а во зависност од половата дистрибуција на испитаниците.

Статистички сигнификантна разлика беше регистрирана меѓу машките и женски пациенти во однос на Блеседовата скала за меморија (p=0,016), а несигнификантна за концентрација (p=0,58).

И вкупниот скор за Блеседовата скала сигнификантно зависеше од полот на испитаниците (p=0,042).

Во групата пациенти од женски пол една испитаничка имаше вкупен скор 2, една вкупен скор 3, една вкупен скор 5, и една испитаничка имаше максимален скор 6. Во групата машки пациенти само еден испитаник имаше вкупен скор 4.

На прием, ниту во групата женски пациенти, ниту во групата машки пациенти, не беше регистриран вкупен скор за Блеседовата скала повисок од 10, односно не беше регистрирано нарушување на когнитивниот статус (Табела 24).

Табела 24. Резултатите од БОМК при прием според пол

БОМК тест	пол		p value
	жени n (%)	мажи n (%)	
предоперативен ден (меморија)			
0	32 (86,49)	62 (98,41)	Z=2,4 p=0,016*
2	3 (8,11)	0	
3	0	1 (1,59)	
4	2 (5,41)	0	
предоперативен ден (концентрација)			
0	34 (91,89)	62 (98,41)	Z=0,55 p=0,58
1	2 (5,41)	1 (1,59)	
2	1 (2,7)	0	
предоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	33 (89,19)	62 (98,41)	Z=2,03 p=0,042*
2	1 (2,7)	0	
3	1 (2,7)	0	
4	0	1 (1,59)	
5	1 (2,7)	0	
6	1 (2,7)	0	

Z (Mann-Whitney test) *p<0,05

Првиот ден по оперативната интервенција, несигнификантни беа разликите меѓу машките и женски испитаници во однос на Блеседовата скала за ориентација ($p=0,13$), а сигнификантни за меморија ($p=0,007$) и концентрација ($p=0,03$).

Сигнификантна разлика беше регистрирана меѓу машките и женски пациенти, и во однос на вкупниот скор за Блеседовата скала, првиот ден по интервенцијата ($p=0,007$).

Максималниот регистриран вкупен БОМК скор и во групата женски и во групата машки испитаници беше 28 (10,81%, 6,31% следствено).

Вкупен скор поголем од 10 првиот постоперативен ден имаа незначајно почесто женските пациенти компарирано со машките (13,51% вс 9,52%) ($p=0,54$). Овој статистички резултат покажува дека еден ден по оперативната интервенција отстапување во когнитивните функции, односно знаци на деменција имаше кај 5 (13,51%) женски пациенти и 6 (9,52%) машки пациенти (Табела 25, Слика 17, 18).

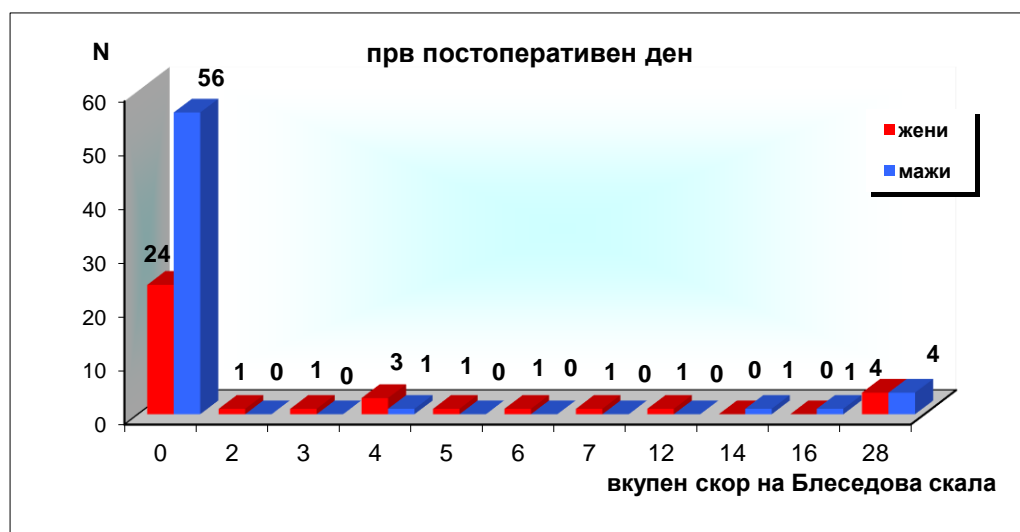
Табела 25. Резултатите од БОМК спрема пол (прв постоперативен ден)

БОМК тест	пол		p value
	жени n (%)	мажи n (%)	
прв постоперативен ден (ориентација)			
0	33 (89,19)	57 (90,48)	Z=0,13 p=0,13
3	0	2 (3,17)	
7	4 (10,81)	4 (6,35)	
прв постоперативен ден (меморија)			
0	24 (64,86)	56 (88,89)	Z=2,68 p=0,007**
2	3 (8,11)	1 (1,59)	
3	1 (2,7)	0	
4	4 (10,81)	0	
8	1 (2,7)	1 (1,59)	
10	0	1 (1,59)	
12	4 (10,81)	4 (6,35)	

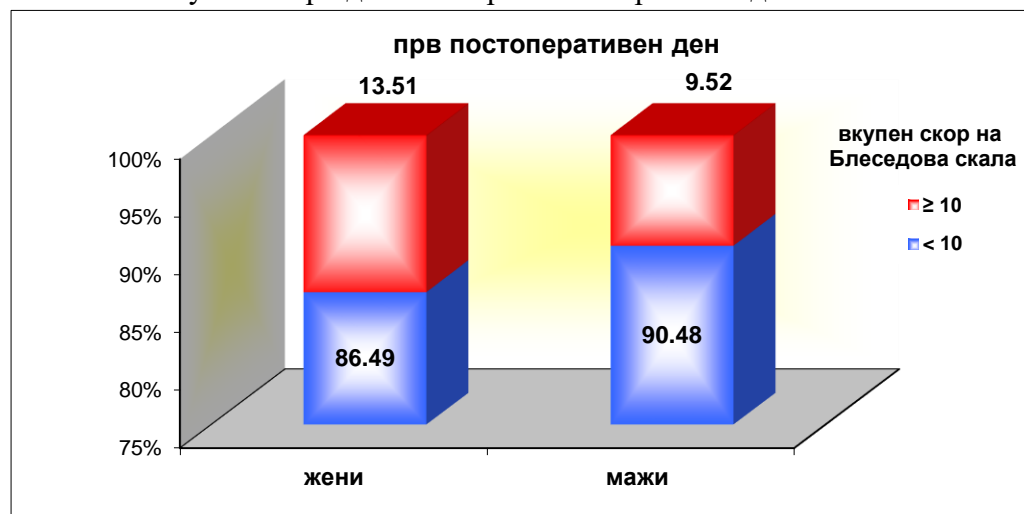
прв постоперативен ден (концентрација)				
< 10	26 (70,27)	56 (88,89)	Z=2,17 p=0,03*	
> 10	3 (8,11)	0		
2	2 (5,41)	1 (1,59)		
3	2 (5,41)	2 (3,17)		
10	4 (10,81)	4 (6,35)		
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
0	24 (64,86)	56 (88,89)	Z=2,68 p=0,007**	
2	1 (2,7)	0		
3	1 (2,7)	0		
4	3 (8,11)	1 (1,59)		
5	1 (2,7)	0		
6	1 (2,7)	0		
7	1 (2,7)	0		
12	1 (2,7)	0		
14	0	1 (1,59)		
16	0	1 (1,59)		
28	4 (10,81)	4 (6,35)		
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
< 10	32 (86,49)	57 (90,48)		X ² =0,38 p=0,54
≥ 10	5 (13,51)	6 (9,52)		

Z (Mann-Whitney test) X² (Chi-square test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 17. Резултатите од БОМК спрема пол прв постоперативен ден



Слика 18. Вкупен скор од БОМК прв постоперативен ден



Два дена по оперативната интервенција, скоровите од Блеседовата скала за ориентација несигнификантно беа асоцирани со полот на испитаниците ($p=0,53$), додека скоровите за меморија и концентрација беа сигнификантно асоцирани со полот ($p=0,016$, $p=0,02$ следствено)

Вториот постоперативен ден сигнификантна разлика беше регистрирана меѓу машките и женски пациенти и во однос на вкупниот скор за Блеседовата скала, ($p=0,016$).

Максималниот регистриран вкупен БОМК скор и во групата женски и во групата машки испитаници беше 28, и истиот беше нотираан кај 3 женски и 2 машки пациенти.

Знаци за деменција според критериумите на БОМК тестот (вкупен скор поголем од 10), два дена по интервенцијата презентираа 4 (10,81%) женски пациенти и 2 (3,17%) машки пациенти. Тестираната разлика во дистрибуција на машки и женски испитаници, со вкупен скор за Блеседовата скала помал и поголем од 10 вториот постоперативен ден статистички беше несигнификантна, односно незначајна ($p=0,19$) (Табела 26, Слика 19, 20).

Табела 26. Резултати од БОМК спрема пол (втор постоперативен ден)

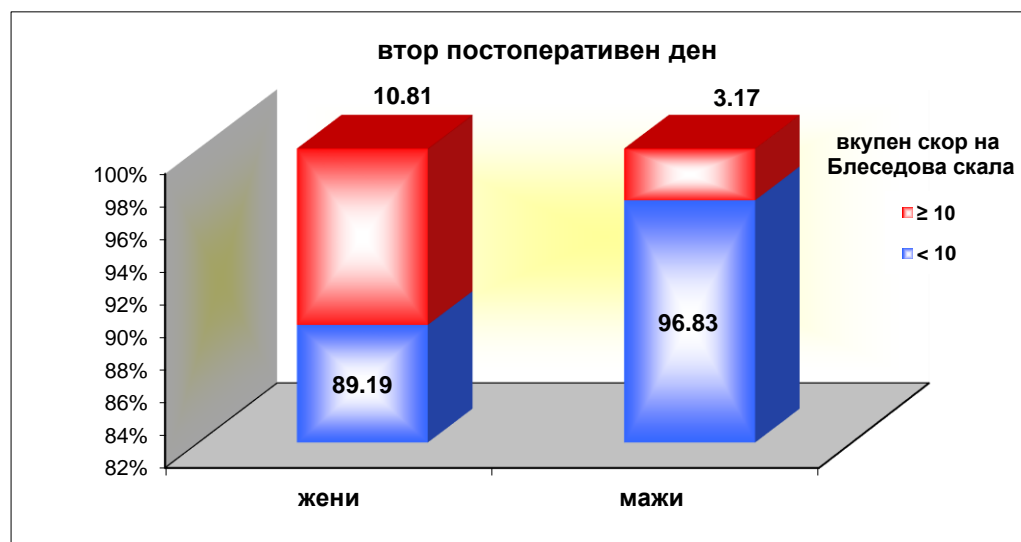
БОМК тест	Пол		p value
	жени n (%)	мажи n (%)	
втор постоперативен ден (ориентација)			
0	33 (89,19)	61 (96,83)	Z=0,63 p=0,53
3	1 (2,7)	0	
7	3 (8,11)	2 (3,17)	
втор постоперативен ден (меморија)			
0	25 (67,57)	55 (87,3)	Z=2,4 p=0,016*
1	1 (2,7)	0	
2	1 (2,7)	2 (3,17)	
3	2 (5,41)	1 (1,59)	
4	2 (5,41)	3 (4,76)	
5	2 (5,41)	0	
8	1 (2,7)	0	
12	3 (8,11)	2 (3,17)	
втор постоперативен ден (концентрација)			
0	27 (72,97)	57 (90,48)	Z=2,3 p=0,02*
1	4 (10,81)	3 (4,76)	
2	1 (2,7)	1 (1,59)	
3	2 (5,41)	0	
10	3 (8,11)	2 (3,17)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
2	1 (8,33)	0	Z=2,42 p=0,016*
3	2 (16,67)	3 (37,5)	
4	2 (16,67)	1 (12,5)	
5	0	1 (12,5)	
6	1 (8,33)	1 (12,5)	
7	1 (8,33)	0	
8	1 (8,33)	0	
13	1 (8,33)	0	
28	3 (25)	2 (25)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
< 10	33 (89,19)	61 (96,83)	Fisher exact, p=0,19
≥ 10	4 (10,81)	2 (3,17)	

Z (Mann-Whitney test) *p<0,05

Слика 19. Резултати од БОМК спрема пол втор постоперативен ден



Слика 20. Резултати од БОМК спрема пол втор постоперативен ден



Седум дена по оперативната интервенција, кај женските и машки пациенти беа регистрирани статистички несигнификантни различни скорови за Блеседовата скала за ориентација ($p=0,37$), а сигнификантни за Блеседовата скала за меморија и концентрација ($p=0,0013$, $p=0,002$ консеквентно).

Вкупниот скор за Блеседовата скала беше сигнификантно различен кај машките и женски испитаниците по една недела од интервенцијата ($p=0,01$), но и во

двете не беше регистриран вкупен скор за Блеседовата скала повисок од 10, односно не беше регистрирано нарушување на когнитивниот статус.

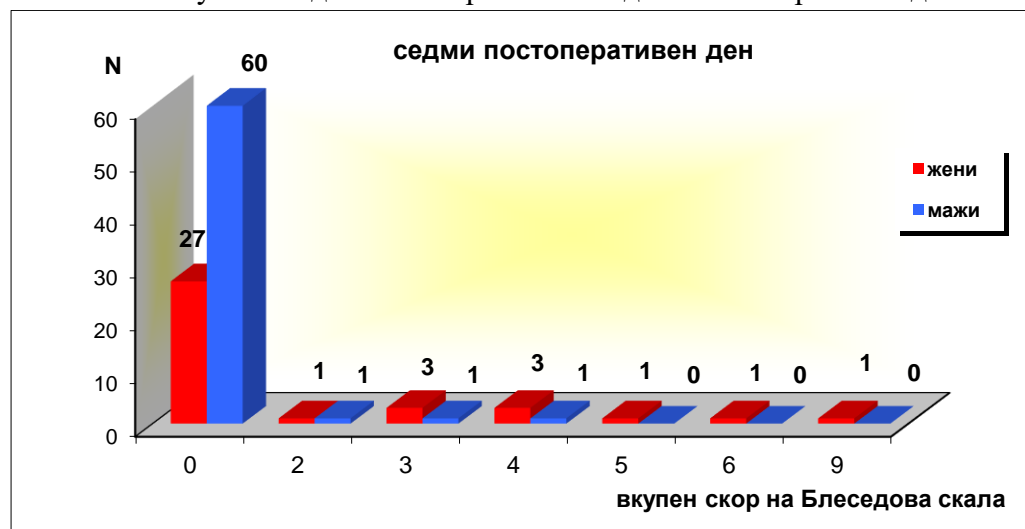
Максималниот вкупен скор во групата пациенти од женски пол беше 9, и истиот беше регистриран кај една испитаничка, додека максималниот вкупен скор во групата машки пациенти беше 4, регистриран кај еден пациент (Табла 27, Слика 21).

Табела 27. Резултати од БОМК спрема пол (седми постоперативен ден)

БОМК тест	пол		p value
	жени n (%)	мажи n (%)	
седми постоперативен ден (ориентација)			
0	36 (97,3)	63 (100)	Fisher exact, p=0,37
3	1 (2,7)	0	
седми постоперативен ден (меморија)			
0	27 (72,97)	60 (95,24)	Z=3,22 p=0,0013**
2	3 (8,11)	2 (3,17)	
3	3 (8,11)	0	
4	4 (10,81)	1 (1,59)	
седми постоперативен ден (концентрација)			
0	30 (81,08)	62 (98,41)	Z=3,08 p=0,002**
1	5 (13,51)	1 (1,59)	
2	2 (5,41)	0	
седми постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)			
0	27 (72,97)	60 (95,24)	Z=3,25 p=0,001**
2	1 (2,7)	1 (1,59)	
3	3 (8,11)	1 (1,59)	
4	3 (8,11)	1 (1,59)	
5	1 (2,7)	0	
6	1 (2,7)	0	
9	1 (2,7)	0	

Z (Mann-Whitney test) *p<0,05 **p<0,01

Слика 21. Резултати од БОМК спрема пол седми постоперативен ден



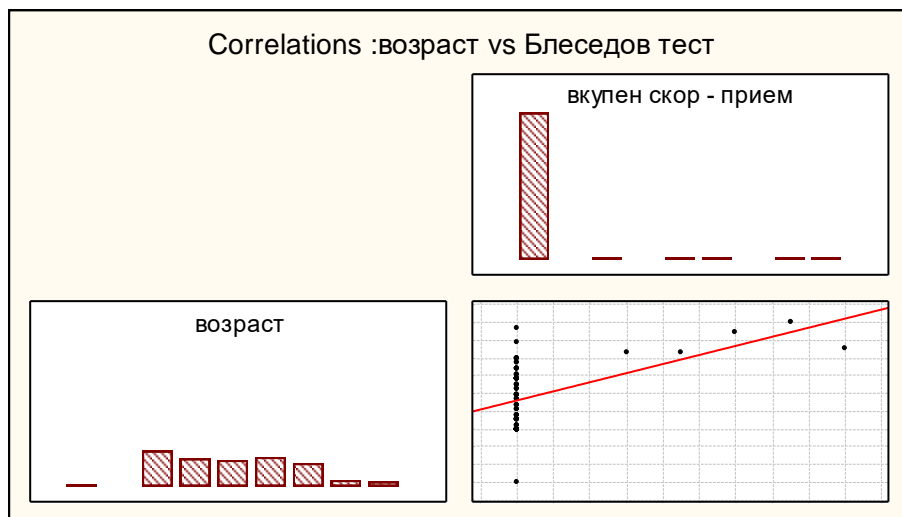
5. 4. 3. Влијание на возраста врз појавата на ПОКД

Во истражувањето беше анализирана поврзаноста на возраста на пациентите со вкупниот скор од Блеседовата скала. Во сите временски точки беше регистрирана сигнификантна корелација меѓу возраста и вкупниот скор ($p=0,00015$, $p=0,0004$, $p=0,000002$, $p=0,000005$ консеквентно). Вредноста на Spearman-овиот коефициент на ранк корелација од $R=0,369$ на прием, $R=0,346$ првиот ден по интервенцијата, $R=0,452$ вториот ден по интервенцијата, и $R=0,439$ седмиот ден по интервенцијата, покажува дека овие два параметри корелираат меѓу себе позитивно, односно директно, односно, со зголемување на возраста расте вкупниот скор од БОМК тестот (Табела 28).

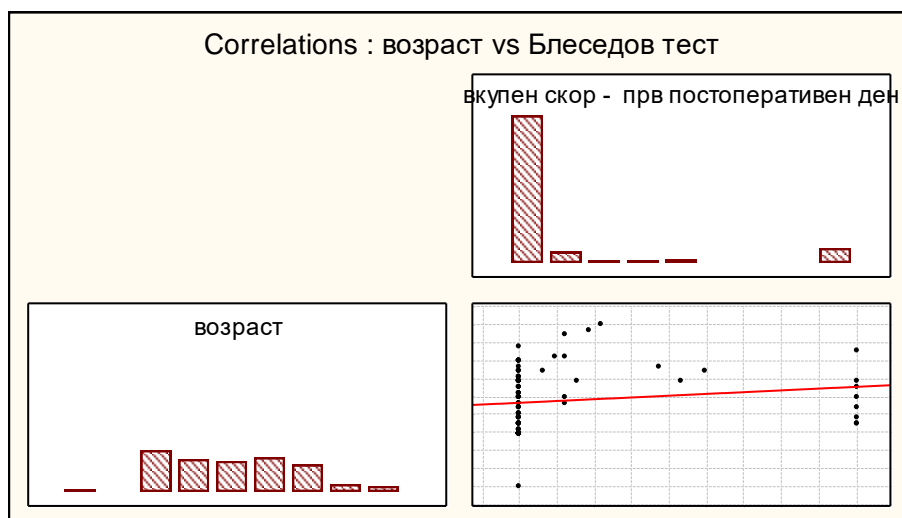
Табела 28. Вкупен скор од БОМК во корелација спрема возраст

Корелација на возраст со вкупен Блеседов скор:	Spearman R	t-test	p-value
предоперативно	0,369	3,9	0,00015**
прв ден постоперативно	0,346	3,6	0,0004**
втор ден постоперативно	0,452	5,01	0,000002**
седми ден постоперативно	0,439	4,8	0,000005**

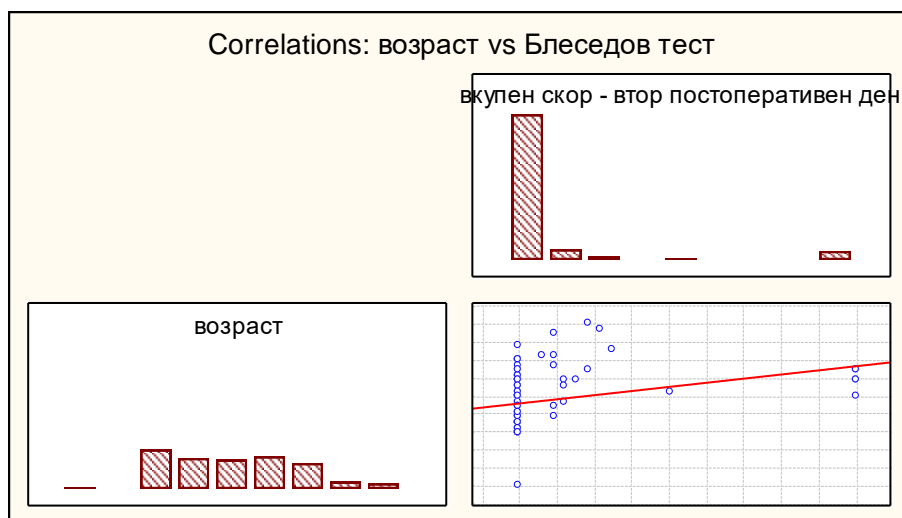
Слика 22. Корелација на возраст со БОМК на прием



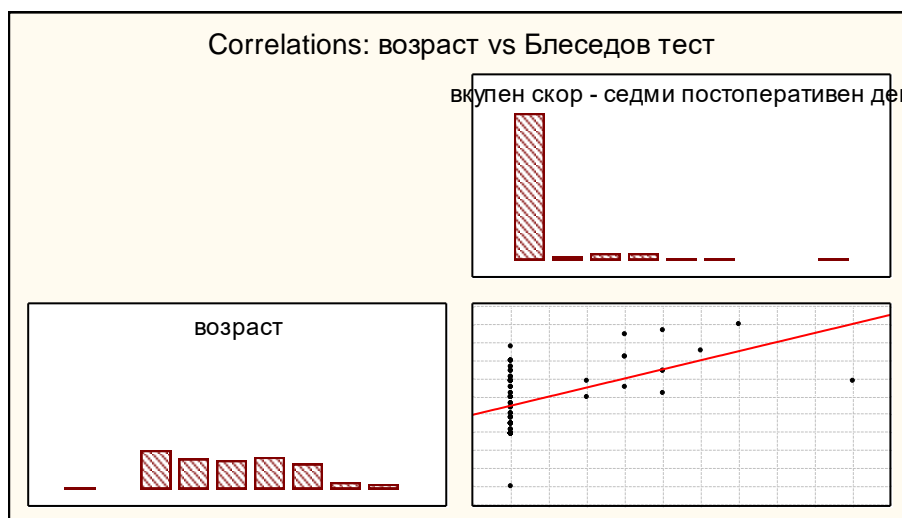
Слика 23. Корелација на возраст спрема БОМК прв постоперативен ден



Слика 24. Корелација на возраст спрема БОМК втор постоперативен ден



Слика 25. Корелација на возраст спрема БОМК седми постоперативен ден



Испитаниците кои имаа вкупен Блеседов скор поголем од 10, еден и седум дена по оперативната интервенција беа несигнификантно постари од испитаниците со вкупен скор помал од 10.

Просечната возраст на пациентите со нарушени когнитивни функции еден ден по интервенцијата беше $73,09 \pm 4,7$, а оние со очувани когнитивни функции беа просечно стари $70,95 \pm 5,8$ ($p=0,25$).

Просечната возраст пак на пациентите со нарушени когнитивни функции седум дена по интервенцијата беше $74,83 \pm 2,0$, а оние со очувани когнитивни функции беа просечно стари $70,95 \pm 5,8$ ($p=0,11$)(Табела29).

Табела 29. БОМК резултати спрема скор 10 прв и втор постоперативен ден

БОМК Тест	n	возраст (години)		p-value
		mean \pm SD	min - max	
прв ден постоперативно				
< 10	89	$70,95 \pm 5,8$	55 – 86	t = 1,16 p=0,25
≥ 10	11	$73,09 \pm 4,7$	67 – 81	
втор ден постоперативно				
< 10	94	$70,95 \pm 5,8$	55 – 86	t = 1,6 p=0,11
≥ 10	6	$74,83 \pm 2,0$	67 – 81	

t (Student t-test)

5. 4. 4. Влијание на степенот образование врз појавата на ПОКД

Дистрибуцијата на степенот на образование на испитаниците во однос на видот на анестезија е прикажана во табелата 30. Општа анестезија почесто беше применета кај испитаниците со средно и високо образование (66,67% vs 33,33%, 83,33% vs 16,67% консеквентно), додека со регионална анестезија почесто беа оперирани испитаниците со оформено основно образование и завршено 4-то одделение (55% vs 45%, 81,82% vs 18,18% консеквентно).

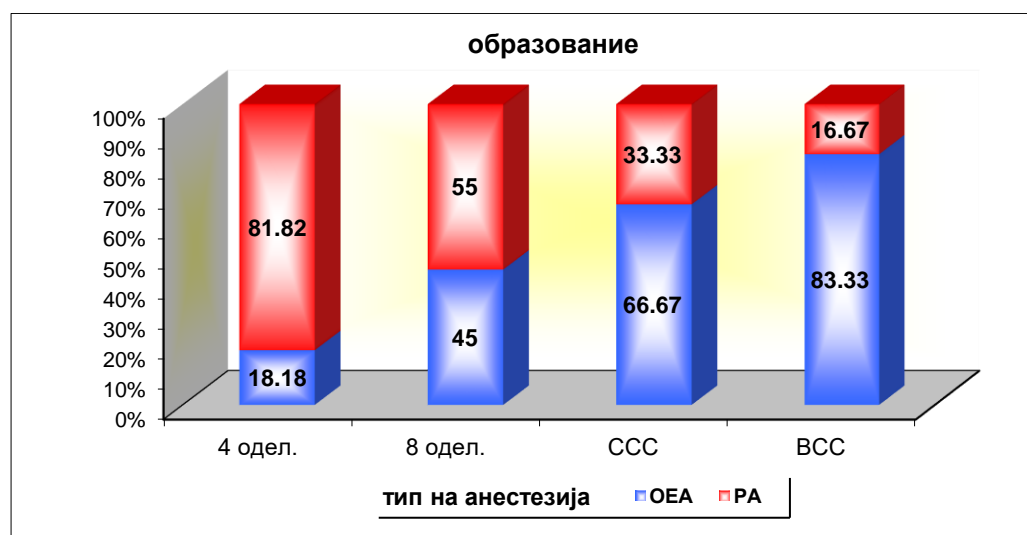
Опишаните разлики во степенот на образование меѓу пациентите оперирани со општа и регионална анестезија и статистички се потврдија како сигнификантни ($p=0,019$) (Табела 30, Слика 26).

Табела 30. Вид на анестезија и вид на образование

Образование	тип на анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
4 одел.	2 (18,18)	9 (81,82)	X ² =14,92 df=3 p=0,0019**
8 одел.	9 (45)	11 (55)	
ССС	34 (66,67)	17 (33,33)	
ВСС	15 (83,33)	3 (16,67)	

X² (Chi-square test) **p<0,01

Слика 26. Вид на анестезија и вид на образование



Во табела 31, прикажана е дистрибуцијата на скоровите за Блеседовата скала предоперативно, во зависност од степенот на образование на испитаниците.

Како што може да се забележи, сите испитаници со завршено основно, средно и високо образование имаа скор 0 за меморија, концентрација и вкупен скор за Блеседовата скала.

Во групата пациенти со неоформено основно образование, односно завршено 4-то одделение, вкупен скор 0 имаа 6 испитаници, а вкупен скор 2, 3, 4, 5 и 6 имаше по еден испитаник (Табела 31).

Табела 31. Резултати од БОМК спрема образование на прием

БОМК тест е	образование			
	4 – то одд. n (%)	основно n (%)	ССС n (%)	ВСС n (%)
предоперативен ден (меморија)				
0	5 (45,45)	20 (100)	51 (100)	18 (100)
2	3 (27,27)	0	0	0
3	1 (9,09)	0	0	0
4	2 (18,18)	0	0	0
предоперативен ден (концентрација)				
0	7 (63,64)	20 (100)	51 (100)	18 (100)
1	3 (27,27)	0	0	0
2	1 (9,09)	0	0	0
предоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
0	6 (54,55)	20 (100)	51 (100)	18 (100)
2	1 (9,09)	0	0	0
3	1 (9,09)	0	0	0
4	1 (9,09)	0	0	0
5	1 (9,09)	0	0	0
6	1 (9,09)	0	0	0

Првиот ден по оперативната интервенција беше регистрирана несигнификантна разлика меѓу пациентите со различен степен на образование, а во однос на скорот за ориентација ($p=0,57$), а сигнификантна за меморија концентрација ($p<0,001$).

Сигнификантна разлика беше регистрирана меѓу пациентите со завршено 4-то, основно, средно и високо образование и во однос на вкупниот скор за Блеседовата скала, првиот ден по интервенцијата ($p<0,001$).

Максимален вкупен БОМК скор од 28 имаа 2/11 пациенти со завршено 4-то одделение, 2/20 со завршено основно образование, 3/51 со средно образование и 1/18 со високо образование. Скор 0 во вкупната Блеседова скала имаа само 2 (18,18%) испитаници со завршено 4-то одделение, наспроти 16 (80%) со основно, 46 (90,2%) со средно и 16 (88,89%) со високо образование.

Резултатите од истражувањето покажаа дека отстапувања во когнитивните функции еден ден по интервенцијата почесто беа детектирани кај пациентите со понизок степен на образование. Вкупен скор поголем од 10 првиот постоперативен ден најчесто беше регистриран кај пациентите со завршено 4-то одделение – 3/11 (27,27%) компарирано со пациентите со повисок степен на образование. Но, разликата во дистрибуција на пациенти со вкупен скор помал и поголем од 10, а во зависност од степенот на образование не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0,2$) (Табела 32, Слика 27,28).

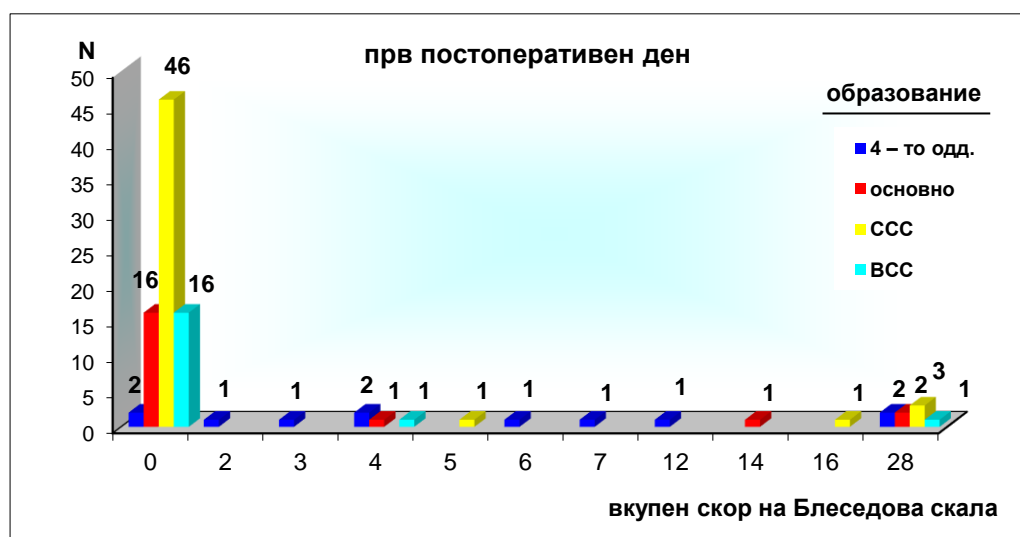
Табела 32. БОМК резултати и образование прв постоперативен ден

БОМК тест	образование				p value
	4 – то одд. n (%)	основно n (%)	ССС n (%)	ВСС n (%)	
прв постоперативен ден (ориентација)					
0	9 (81,82)	17 (85)	47 (92,16)	17 (94,44)	H=2,1 p=0,57
3	0	1 (5)	1 (1,96)	0	
7	2 (18,18)	2 (10)	3 (5,88)	1 (5,56)	
прв постоперативен ден (меморија)					
0	2 (18,18)	16 (80)	46 (90,2)	16 (88,89)	H=25,1 p<0,001
2	4 (36,36)	0	0	0	
3	0	0	0	1 (5,56)	
4	2 (18,18)	1 (5)	1 (1,96)	0	
8	1 (9,09)	1 (5)	0	0	
10	0	0	1 (1,96)	0	
12	2 (18,18)	2 (10)	3 (5,88)	1 (5,56)	
прв постоперативен ден (концентрација)					
0	3 (27,27)	17 (85)	46 (90,2)	16 (88,89)	H=22,8 p<0,001
1	1 (9,09)	0	1 (1,96)	1 (5,56)	
2	3 (27,27)	0	0	0	
3	2 (18,18)	1 (5)	1 (1,96)	0	
10	2 (18,18)	2 (10)	3 (5,88)	1 (5,56)	
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)					
0	2 (18,18)	16 (80)	46 (90,2)	16 (88,89)	H=26,05 p<0,001
2	1 (9,09)	0	0	0	
3	1 (9,09)	0	0	0	
4	2 (18,18)	1 (5)	0	1 (5,56)	
5	0	0	1 (1,96)	0	

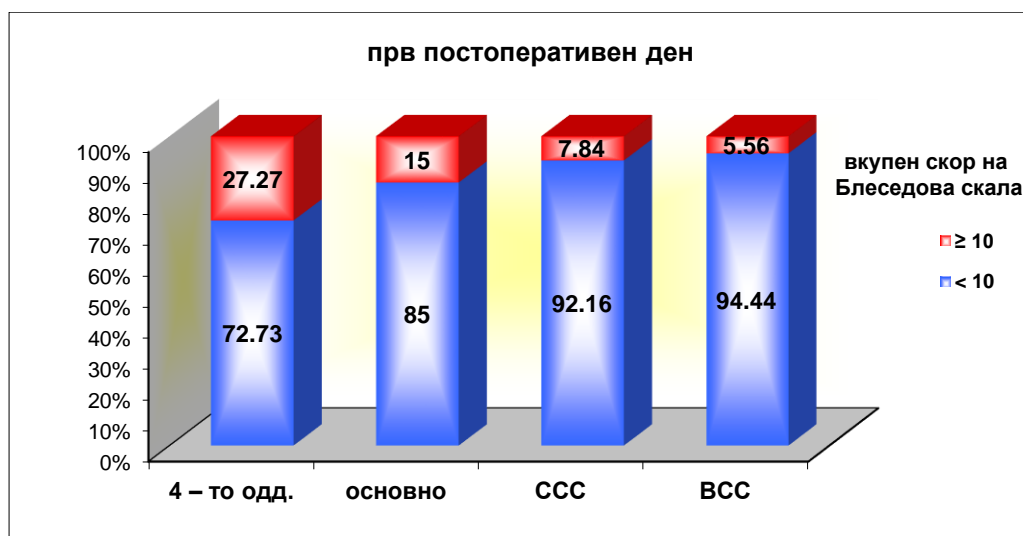
6	1 (9,09)	0	0	0	
7	1 (9,09)	0	0	0	
12	1 (9,09)	0	0	0	
14	0	1 (5)	0	0	
16	0	0	1 (1,96)	0	
29	2 (18,18)	2 (10)	3 (5,88)	1 (5,56)	
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала код)					
< 10	8 (72,73)	17 (85)	47 (92,16)	17 (94,44)	Fisher exact, p=0,2
≥ 10	3 (27,27)	3 (15)	4 (7,84)	1 (5,56)	

H (Kruskal-Wallis test)

Слика 27. БОМК-результати спрема образование прв постоперативен ден



Слика 28. Вкупен скор од БОМК спрема образование прв постоперативен ден



Вториот постоперативен ден пациентите со завршено 4-то одделение, завршено 8-мо одделение, со средно и високо образование, несигнификантно се разликуваа во однос на Блеседовиот скор за ориентација ($p=0,9$), а сигнификантно за меморија и концентрација и за вкупниот скор ($p<0,001$).

Во оваа временска точка максималниот регистриран вкупен скор поголем од 10, што зборува за нарушени когнитивни функции беше одреден кај 1 пациент од групата со завршено 4-то одделение, 2 од групата со основно, 2 од групата со средно образование, и 1 пациент од групата со високо образование (Табела 33, Слика 28, 29).

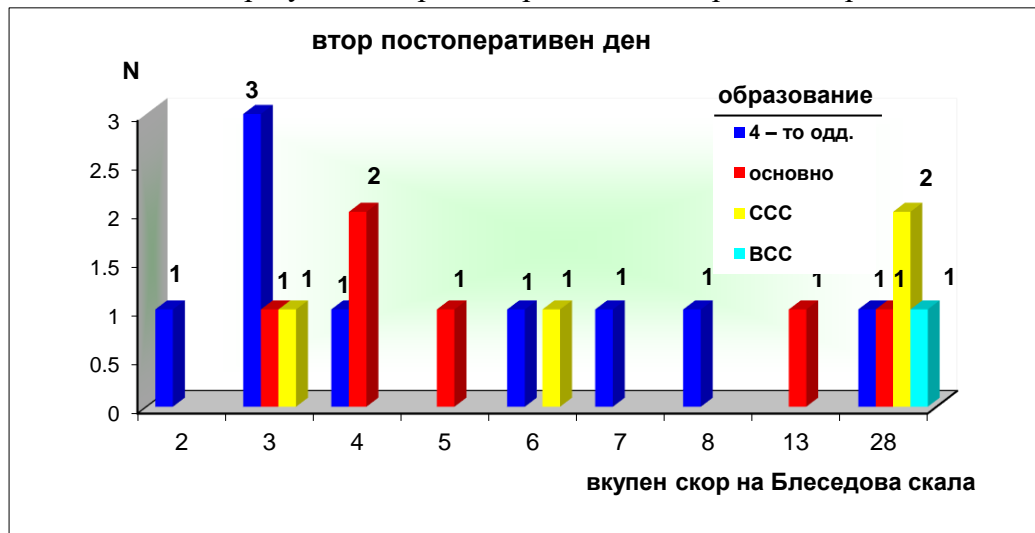
Табела 33. БОМК резултати спрема образование втор постоперативен ден

БОМК тест	образование				p value
	4 – одд n (%)	8 – одд n (%)	ССС n (%)	ВСС n (%)	
втор постоперативен ден (ориентација)					
0	10 (90,91)	18 (90)	49 (96,08)	17 (94,44)	Fisher exact, $p=0,9$
3	0	1 (5)	0	0	
7	1 (9,09)	1 (5)	2 (3,92)	1 (5,56)	
втор постоперативен ден (меморија)					
0	2 (18,18)	14 (70)	47 (92,16)	17 (94,44)	H=30,7 $p<0,001$
1	1 (9,09)	0	0	0	
2	2 (18,18)	1 (5)	0	0	
3	1 (9,09)	1 (5)	1 (1,96)	0	
4	2 (18,18)	2 (10)	1 (1,96)	0	
5	2 (18,18)	0	0	0	
8	0	1 (5)	0	0	
12	1 (9,09)	1 (5)	2 (3,92)	1 (5,56)	
втор постоперативен ден (концентрација)					
0	4 (36,36)	15 (75)	48 (94,12)	17 (94,44)	Fisher exact, $p<0,001$
1	4 (36,36)	3 (15)	0	0	
2	0	1 (5)	1 (1,96)	0	
3	2 (18,18)	0	0	0	
10	1 (9,09)	1 (5)	2 (3,92)	1 (5,56)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)					
2	1 (11,11)	0	0	0	H=30,7

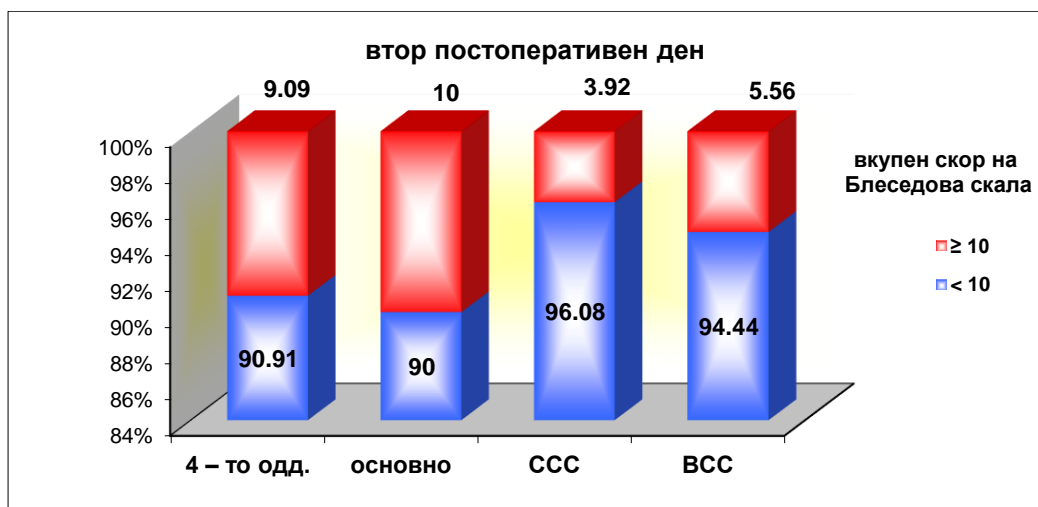
3	3 (33,33)	1 (16,67)	1 (25)	0	p<0,001
4	1 (11,11)	2 (33,33)	0	0	
5	0	1 (16,67)	0	0	
6	1 (11,11)	0	1 (25)	0	
7	1(11,11)	0	0	0	
8	1 (11,11)	0	0	0	
13	0	1 (16,67)	0	0	
29	1 (11,11)	1 (16,67)	2 (50)	1 (100)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала код)					
< 10	10 (90,91)	18 (90)	49 (96,08)	17 (94,44)	Fisher exact, p=0,65
≥ 10	1 (9,09)	2 (10)	2 (3,92)	1 (5,56)	

H (Kruskal-Wallis test)

Слика 28. БОМК резултати спрема образование втор постоперативен ден



Слика 29. Вкупен скор БОМК спрема образование втор постоперативен ден



Во табела 34, е прикажана дистрибуцијата на пациентите со различен степен на образование, а во однос на резултатите од Блеседовата скала, седум дена по интервенцијата.

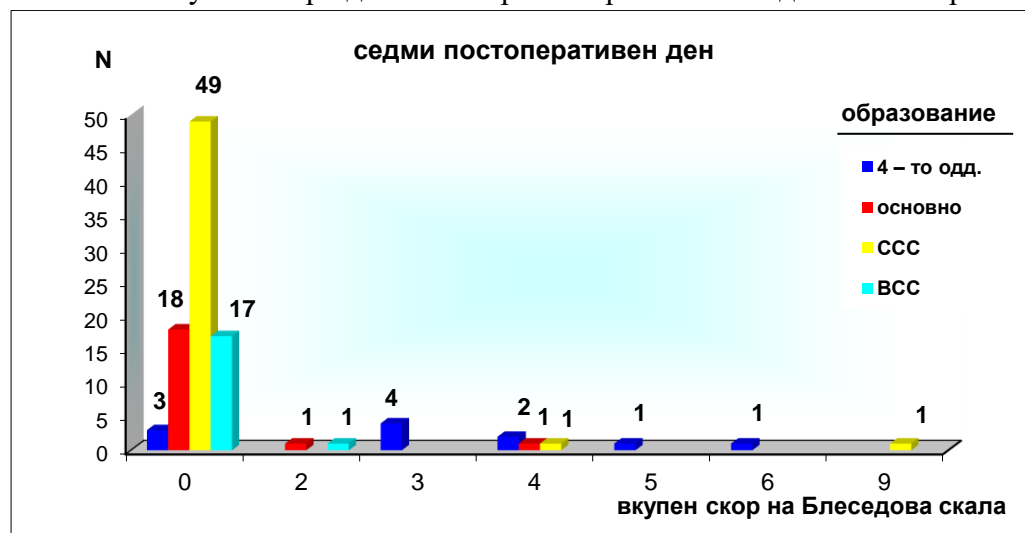
Пациентите со завршено 4-то одделение почесто имаа повисоки вкупни скорови за скалата. Со скор 0 беа регистрирани 3 (27,27%) пациенти со завршено четврто одделение, 18 (90%) со завршено осмо одделение, 49 (96,08%) со средно образование и 17 (94,44%) со завршено високо образование (Табела 34, Слика 30).

Табела 34. БОМК резултати спрема образование седми постоперативен ден

БОМК тест	Образование				p value
	4 – одд n (%)	8 – одд n (%)	ССС n (%)	ВСС n (%)	
седми постоперативен ден (ориентација)					
0	11 (100)	20 (100)	50 (98,04)	18 (100)	
3	0	0	1 (1,96)	0	
седми постоперативен ден (меморија)					
0	3 (27,27)	18 (90)	49 (96,08)	17 (94,44)	H=37,87 p<0,001
2	3 (27,27)	1 (5)	0	1 (5,56)	
3	3 (27,27)	0	0	0	
4	2 (18,18)	1 (5)	2 (3,92)	0	
седми постоперативен ден (концентрација)					
0	4 (36,36)	20 (100)	50 (98,04)	18 (100)	H=50,5 p<0,001
1	6 (54,55)	0	0	0	
2	1 (9,09)	0	1 (1,96)	0	
седми постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)					
0	3 (27,27)	18 (90)	49 (96,08)	17 (94,44)	H=39,2 p<0,001
2	0	1 (5)	0	1 (5,56)	
3	4 (36,36)	0	0	0	
4	2 (18,18)	1 (5)	1 (1,96)	0	
5	1 (9,09)	0	0	0	
6	1 (9,09)	0	0	0	
9	0	0	1 (1,96)	0	

H (Kruskal-Wallis test)

Слика 30. Вкупен скор од БОМК спрема образование седми постоперативен ден



5. 4. 5. Влијание на должината на оперативната интервенција врз когнитивните функции

Должината на оперативната интервенција и анестезија се смета како еден од тригерите за развивање на постоперативните нарушувања во когницијата. На следната Табела 35, се прикажани видот на анестезија и времетраењето на оперативната интервенција каде се забележува сигнификантна зависност меѓу нив ($t=0,00015$).

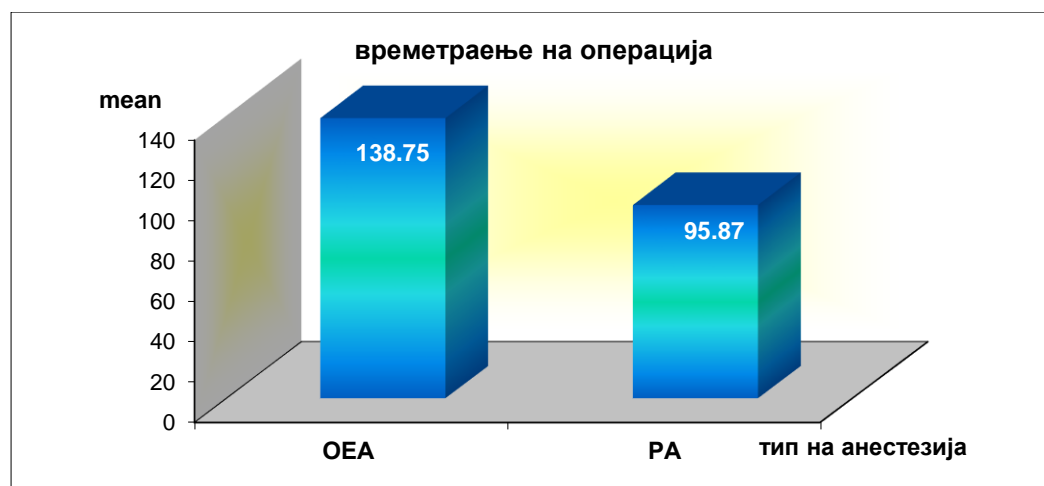
Сигнификантно подолго траење на оперативната интервенција беше регистрирано во групата испитаници со општа анестезија, компарирано со групата испитаници со регионална анестезија ($138,75 \pm 62,6$ vs $95,9 \pm 30,4$) (Табела 35, Слика 31).

Табела 35. Вид на анестезија и времетраење на операции

тип на анестезија	N	времметраење на операција		p value
		mean \pm SD	min - max	
ОЕА	60	138,75 \pm 62,6	45 – 420	t=4,02
РА	40	95,87 \pm 30,4	45 – 165	p=0,0001**

t (Student t-test) **p<0,01

Слика 31. Вид на анестезија и времетраење на операции



Времетраењето на оперативната интервенција и резултатите од БОМК тестот се прикажани табеларно. Се забележува дека кај испитаниците кои имаа првиот постоперативен ден вкупен Блеседов скор помал од 10, оперативната интервенција просечно траела $119,05 \pm 45,8$ минути, додека кај испитаниците со вкупен Блеседов скор поголем од 10, односно со нарушени когнитивни функции првиот ден по интервенцијата, истата траела во просек несигнификантно подолго и тоа $142,27 \pm 110,3$ ($p=0,2$).

Статистички несигнификантно подолга беше должината на интервенцијата во групата испитаници со вкупен Блеседов скор 10 или поголем од 10, во однос на оние со вкупен Блеседов скор помал од 10 и вториот постоперативен ден ($127,5 \pm 32,5$ vs $121,22 \pm 57,4$) ($p=0,25$) (Табела 36).

Табела 36. БОМК резултати според времетраењето на операцијата

БОМК тест	времетраење на операција			p value
	n	mean \pm SD	min - max	
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
< 10	89	$119,05 \pm 45,8$	45 – 300	t=1,3 p=0,2
≥ 10	11	$142,27 \pm 110,3$	45 – 420	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
< 10	94	$121,22 \pm 57,4$	45 – 420	t=0,26 p=0,8
≥ 10	6	$127,5 \pm 32,5$	90 – 180	

t (Student t-test)

5. 4. 6. Влијание на типот на оперативната интервенција врз постоперативната когниција

Кај пациентите вклучени во оваа студија, за уролошки, ортопедски и дигестивни хируршки интервенции постои статистички значајна разлика во видот на анестезија ($p < 0,0001$).

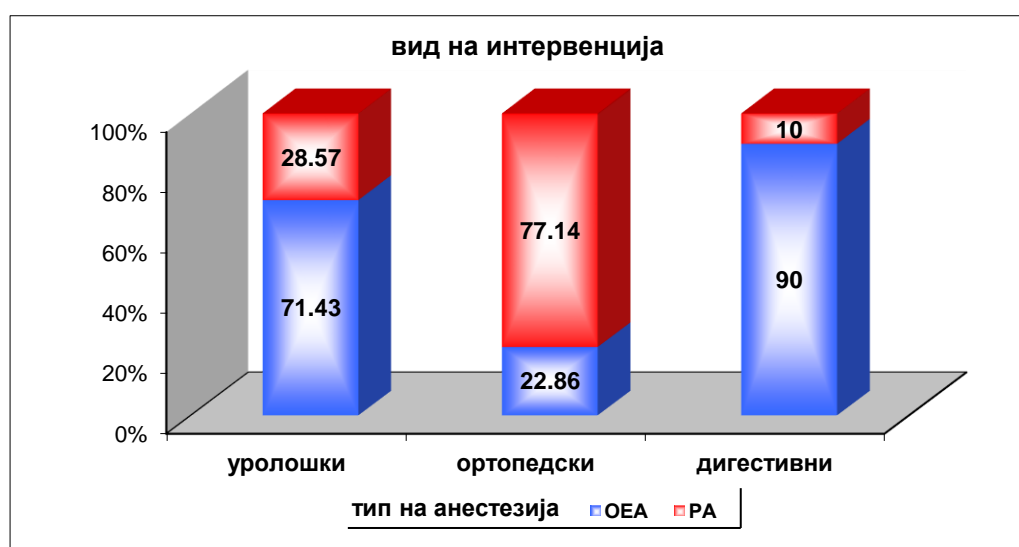
Почесто општа анестезија беше применета кај уролошките и дигестивни интервенции (71,43% vs 28,57%, 90% vs 10% консеквентно), додека регионална беше применета кај ортопедските интервенции (77,14% vs 22,86%) (Табела 37, Слика 32).

Табела 37. Вид на анестезија и вид на операции

вид на интервенција	тип на анестезија		p value
	ОЕА n (%)	РА n (%)	
Уролошки	25 (71,43)	10 (28,57)	$X^2=33,27$ df=2 $p < 0,00001$
Ортопедски	8 (22,86)	27 (77,14)	
Дигестивни	27 (90)	3 (10)	

X^2 (Chi-square test)

Слика 32. Вид на анестезија и вид на операции



Статистичката анализа покажа дека првиот постоперативен ден, БОМК скоровите за ориентација, меморија и концентрација несигнификантно се разликуваа меѓу пациентите со уролошка, ортопедска и дигестивна интервенција ($p=0,98$, $p=0,2$, $p=0,46$ консеквентно).

Не се потврди сигнификантна разлика меѓу групата со уролошка, ортопедска и дигестивна интервенција првиот постоперативен ден, и во вкупниот скор за Блеседовата скала ($p=0,2$).

Максималниот регистриран скор за БОМК тестот беше 28, и беше регистриран кај 3 (8,57%) пациенти кај кои е извршена интервенција на уринарниот систем, кај 2 (5,71%) пациенти кај кои е извршена ортопедска интервенција, и кај 3 (10%) пациенти со интервенција на дигестивниот систем.

Вкупен скор поголем од 10, што е еквивалент на нарушени когнитивни функции, беше регистриран кај 5 (14,29%) пациенти со уролошка операција, кај 3 (8,57%) пациенти со ортопедска и кај 3 (10%) пациенти со дигестивна операција.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со вкупен Блеседов скор помал и поголем од 10, а во зависност од видот на интервенција беше статистички несигнификантна ($p=0,98$). Видот на интервенција несигнификантно влијаеше на когнитивните функции на пациентите еден ден по интервенцијата (Табела 38, Слика 32, 33, 34).

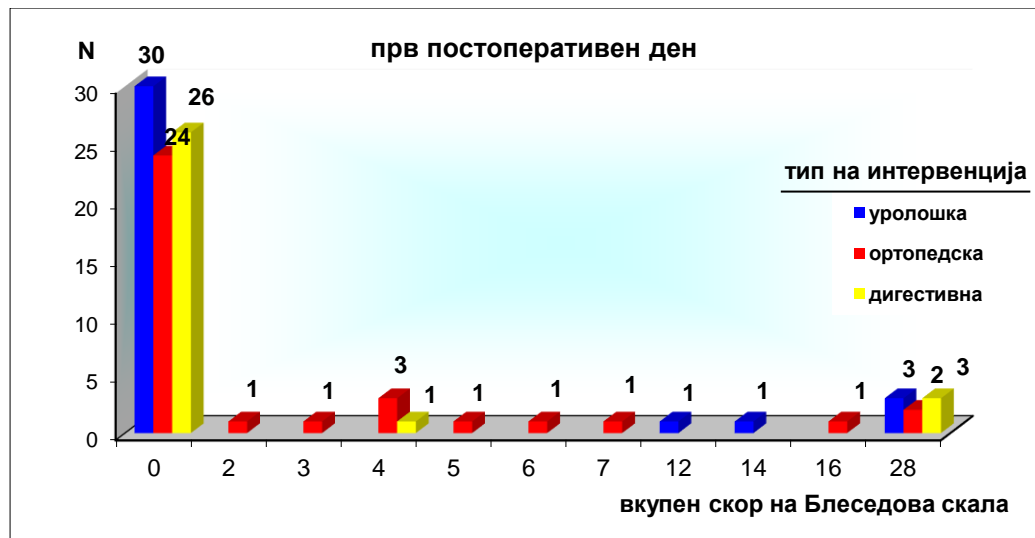
Табела 38. БОМК резултати спрема тип на интервенции прв постоперативен ден

БОМК Тест	тип на интервенција			p value
	уролошка n (%)	ортопедска n (%)	дигестивна n (%)	
прв постоперативен ден (ориентација)				
0	31 (88,57)	32 (91,43)	27 (90)	Fisher exact $p=0,98$
3	1 (2,86)	1 (2,86)	0	
7	3 (8,57)	2 (5,71)	3 (10)	

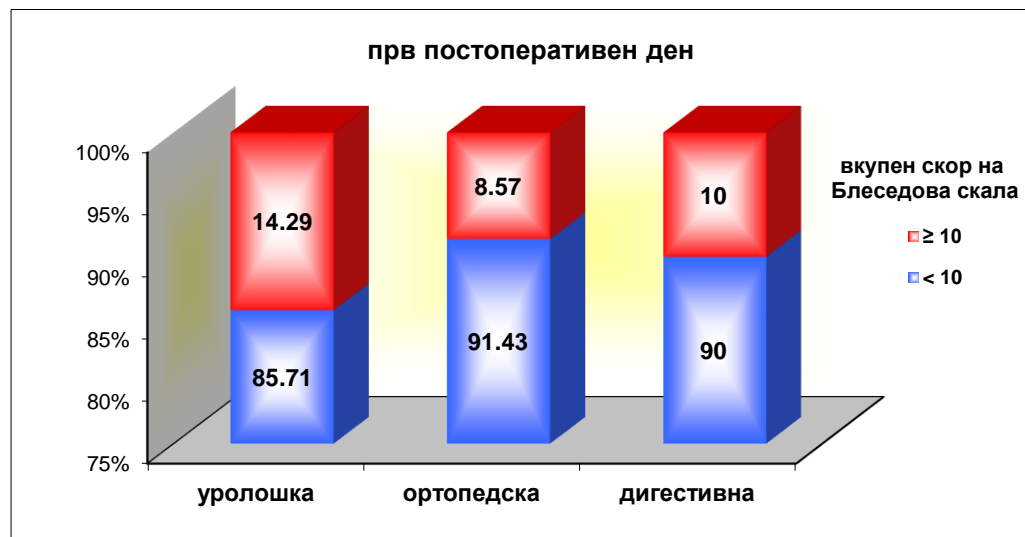
прв постоперативен ден (меморија)					
0	30 (85,71)	24 (68,57)	26 (86,67)	H=3,1 p=0,2	
2	0	4 (11,43)	0		
3	0	0	1 (3,33)		
4	0	4 (11,43)	0		
8	2 (5,71)	0	0		
10	0	1 (2,86)	0		
12	3 (8,57)	2 (5,71)	3 (10)		
прв постоперативен ден (концентрација)					
0	30 (85,71)	26 (74,29)	26 (86,67)	H=1,5 p=0,46	
1	0	2 (5,71)	1 (3,33)		
2	0	3 (8,57)	0		
3	2 (5,71)	2 (5,71)	0		
10	3 (8,57)	2 (5,71)	3 (10)		
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)					
0	30 (85,71)	24 (68,57)	26 (86,67)	H=3,1 p=0,2	
2	0	1 (2,86)	0		
3	0	1 (2,86)	0		
4	0	3 (8,57)	1 (3,33)		
5	0	1 (2,86)	0		
6	0	1 (2,86)	0		
7	0	1 (2,86)	0		
12	1 (2,86)	0	0		
14	1 (2,86)	0	0		
16	0	1 (2,86)	0		
28	3 (8,57)	2 (5,71)	3 (10)		
прв постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)					
< 10	30 (85,71)	32 (91,43)	27 (90)		Fisher exact p=0,98
≥ 10	5 (14,29)	3 (8,57)	3 (10)		

H (Kruskal-Wallis test)

Слика 33. БОМК резултати спрема тип на интервенции прв постоперативен ден



Слика 34. Вкупен БОМК скор спрема тип на операција спрема пресек пресек 10



Во табелата 39, прикажана е дистрибуцијата на скоровите од БОМК тестот, два дена по извршената интервенција, во групата со уролошка, ортопедска и дигестивна оперативна интервенција.

Разликата во Блеседовиот скор за ориентација беше статистички несигнификантна меѓу трите групи ($p=0,77$), додека Блеседовиот скор за меморија и концентрација беше статистички сигнификантна ($p=0,027$, $p=0,024$ консеквентно).

Испитаниците со различен тип на интервенција сигнификантно се разликуваа и во однос на Блеседовиот вкупен скор два дена по оперативната интервенција ($p=0,024$). Повисоки вкупни скорови за Бледовиот тест беа регистрирани во групата пациенти со ортопедска оперативна интервенција.

Вкупен Блеседов скор поголем од 10, односно знаци за депресија имаше еден (2,86) пациент со уролошка интервенција, 3 (8,57%) пациенти со ортопедска и 2 (6,67%) пациенти со дигестивна оперативна интервенција. Разликата меѓу трите групи испитаници, а во однос на вкупен Блеседов скор помал и поголем од 10, не беше статистички сигнификантна ($p=0,67$) (Табела 39, Слика 35, 36).

Табела 39. БОМК резултати спрема тип на операции втор постоперативен ден

БОМК тест	тип на интервенција			p value
	уролошка n (%)	ортопедска n (%)	дигестивна n (%)	
втор постоперативен ден (ориентација)				
0	34 (97,14)	32 (91,43)	28 (93,33)	Fisher exact $p=0,77$
3	0	1 (2,86)	0	
7	1 (2,86)	2 (5,71)	2 (6,67)	
втор постоперативен ден (меморија)				
0	29 (82,86)	23 (65,71)	28 (93,33)	H=7,2 $p=0,027^*$
1	0	1 (2,86)	0	
2	1 (2,86)	2 (5,71)	0	
3	2 (5,71)	1 (2,86)	0	
4	2 (5,71)	3 (8,57)	0	
5	0	2 (5,71)	0	
8	0	1 (2,86)	0	
12	1 (2,86)	2 (5,71)	2 (6,67)	
втор постоперативен ден (концентрација)				
0	32 (91,43)	24 (68,57)	28 (93,33)	H=8.8 $p=0,012^*$
1	2 (5,71)	5 (14,29)	0	
2	0	2 (5,71)	0	
3	0	2 (5,71)	0	
10	1 (2,86)	2 (5,71)	2 (6,67)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
2	0	1 (8,330)	0	H=7,4

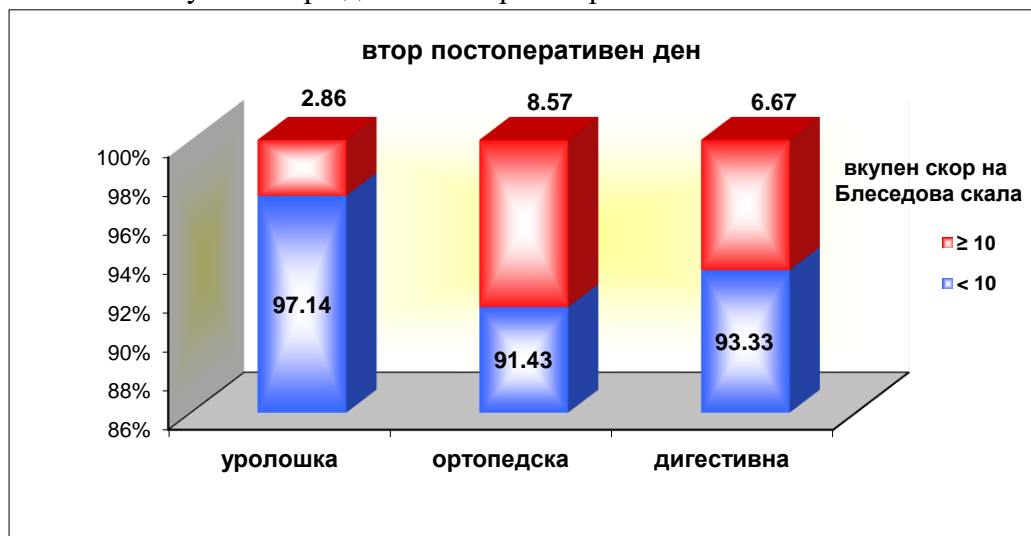
3	3 (50)	2 (16,67)	0	p=0,024*
4	1 (16,67)	2 (16,67)	0	
5	1 (16,67)	0	0	
6	0	2 (16,67)	0	
7	0	1 (8,33)	0	
8	0	1 (8,33)	0	
13	0	1 (8,33)	0	
28	1 (16,67)	2 (16,67)	2 (100)	
втор постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала код)				
< 10	34 (97,14)	32 (91,43)	28 (93,33)	Fisher exact
≥ 10	1 (2,86)	3 (8,57)	2 (6,67)	p=0,67

H (Kruskal-Wallis test) *p<0,05

Слика 35. БОМК резултати спрема тип на операции втор постоперативен ден



Слика 36. Вкупен скор од БОМК спрема пресек 10



Седум дена по оперативната интервенција, кај пациентите со различни оперативни интервенции беа регистрирани статистички несигнификанти различни скорови за Блеседовата скала за ориентација ($p=1,0$), а сигнификантни за Блеседовата скала за меморија и концентрација ($p=0,0002$, $p=0,0003$ консеквентно).

Вкупниот скор за Блеседовата скала беше сигнификантно различен кај испитаниците со уролошка, ортопедска и дигестивна интервенција, по една недела од интервенцијата ($p=0,0002$), но и во трите групи не беше регистриран вкупен скор за Блеседовата скала повисок од 10, односно не беше регистрирано нарушување на когнитивниот статус (Табела 40, Слика 37).

Од прикажаните резултати се гледа дека групата пациенти со извршена ортопедска оперативна интервенција имаа повисоки вкупни скорови за Блеседовата скала од останатите две групи пациенти.

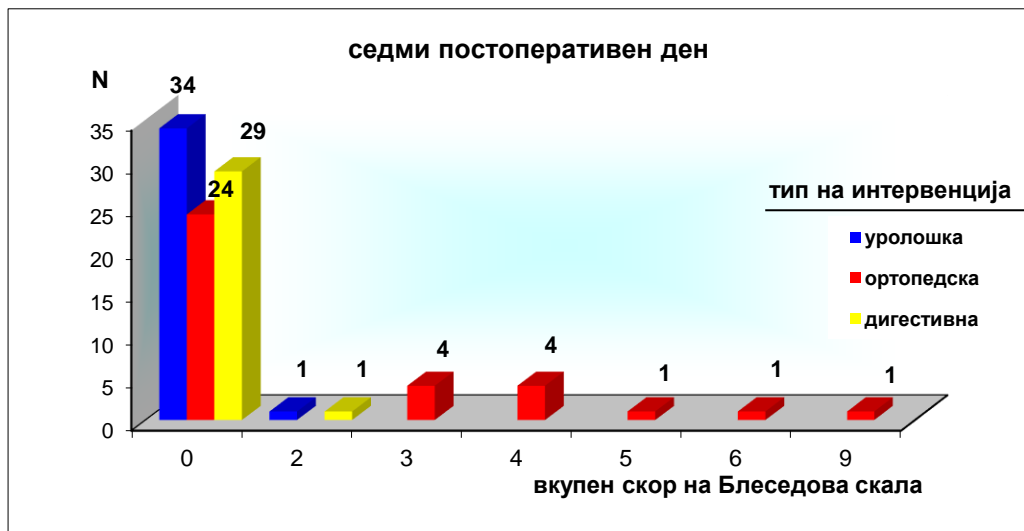
Табела 40. БОМК резултати спрема тип на операции седми постоперативен ден

БОМК тест	тип на интервенција			p value
	уролошка n (%)	ортопедска n (%)	дигестивна n (%)	
седми постоперативен ден (ориентација)				
0	35 (100)	34 (97,14)	30 (100)	Fisher exact $p=1,0$
3	0	1 (2,86)	0	
седми постоперативен ден (меморија)				
0	34 (97,14)	24 (68,57)	29 (96,67)	H=16,7 $p=0,0002^{**}$
2	1 (2,86)	3 (8,57)	1 (3,33)	
3	0	3 (8,57)	0	
4	0	5 (14,29)	0	
седми постоперативен ден (концентрација)				
0	35 (100)	27 (77,14)	30 (100)	H=16 $p=0,0003^{**}$
1	0	6 (17,14)	0	
2	0	2 (5,71)	0	
седми постоперативен ден (вкупен скор на Блеседова скала)				
0	34 (97,14)	24 (68,57)	29 (96,67)	H=17,1

2	1 (2,86)	0	1 (3,33)	p=0,0002**
3	0	4 (11,43)	0	
4	0	4 (11,43)	0	
5	0	1 (2,86)	0	
6	0	1 (2,86)	0	
9	0	1 (2,86)	0	

H (Kruskal-Wallis test) **p<0,01

Слика 37. Вкупен скор од БОМК спрема тип на операции седми постоперативен ден



6. ДИСКУСИЈА

Во оваа клиничка студија го анализираме влијанието на видот на анестезијата (ОЕА и РА) на когнитивните функции и центрите во мозокот кои се одговорни за нив, кај пациентите постари од 60 години, кои подлежат на оперативни интервенции во некардијалната хирургија.

Во истражувањето партиципираат 100 пациенти кои се хоспитализирани во ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“ со индикации за оперативен третман во некардијалната хирургија во временски период од една година, во периодот од мај 2015 до мај 2016 година.

Покрај употребата на едноставни параметри од типот на возраст, АСА статус, вид на операција, вид на анестезија, степен на образование на пациентот, пад на крвен притисок, процент на сатурација, постоперативна болка како можни предиктори за појава на менталните дисфункции, во оваа клиничка студија ги анализираме и етиолошките фактори кои придонесуваат за промена на когнитивната функција.

Анализирани се социо-демографските и клиничките карактеристики на пациентите употребувајќи нормална распределба на податоци со помош на т-тестови, х-квадрат и непараметриски податоци, а за соодветен тест за испитување на когнитивните дисфункции употребен е Блеседовиот тест за ориентација, меморија и концентрација (БОМК) (6-item short Blessed test).

Нашиот интерес во раниот постоперативен тек, во првите седум дена, беше насочен кон воочување на ПОД и ПОКД кои во голем број на студии заеднички се анализираат, иако постои разлика во манифестацијата на клиничката слика и времето на јавување на симптомите по анестезија и хируршката интервенција.

Промените во когнитивната функција се чести и сериозни кај повозрасната популација, но често остануваат незабележливи или пак се потценуваат. Тие можат да бидат причина за хоспитализација или пак, се случуваат во текот на хоспитализацијата по анестезија и одредена оперативна интервенција.

Преваленцата и инциденцата варираат од студија до студија, а можна причина е примената на различни превентивни и тераписки стратегии, или различни дијагностички критериуми кои се менуваат.

Се смета дека 5-10 % од болните при прием во болница имаат некој скриен симптом или пореметување на когнитивните функции, додека 10 до 50 % се јавуваат во текот на хоспитализацијата. Почесто се јавуваат кај ортопедските болни дури и до 60%, кај акутните фрактури, а нешто пониски, до 27% кај дегенеративните процеси на колк.

Кренк и сор. во нивното истражување укажуваат дека ПОД и ПОКД може да се јават на било која возраст на пациентите но, имаат тенденција да траат подолго и влијаат врз секојдневниот живот и враќањето на работа почесто кај пациентите над 60 годишна возраст. Монк и сор. го документираат присуството на ПОКД при излегување од болница во 41,4% кај пациентите во некардијалната хирургија на возраст над 60 години, а три месеци подоцна кај 12,7% од пациентите сеуште имале ПОКД. Кај помладите пациенти од 18 до 39 години овој процент се движи околу 36,6%, а кај хируршките пациенти на возраст од 40 до 59 години, промените на когнитивните функции е 30,4% при излегување од болница. Кај пациентите кои имале ПОКД при излегување од болница, Монк и сор. откриле поголем ризик од смрт во текот на првата година од хируршката интервенција [73,125].

Резултатите на новите истражувања на големата меѓународна мултицентрична проспективна студија ИСПОКД (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) покажале дека инциденцата на ПОКД најголема е во кардиохирургијата до 80%, а во другите гранки на хирургија значително пониска. Минливите ПОКД кои се повлекле по една недела дена се јавиле кај 25,8% болни, а кај 9,9 % возрасни пациенти постоеле симптоми до три месеци, но кај 1% болни тие траеле до две години [126].

Возраста на пациентите во ова истражување се движеше од 60 до 86 години, со просечна старост од $71,19 \pm 5,7$ години. Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 37% женски и 63% машки пациенти.

Околу 50% од испитаниците имаа оформено средно образование, 11% од нив имаа завршено 4-то одделение, 20% имаа завршено 8-мо одделение, а 18% беа со високо образование.

Во студијата беа вклучени 85 пациенти со АСА скор 2 и 15 со АСА скор 1.

Според видот на дадената анестезијата, структурата на пациентите ја сочинуваа 60 пациенти кај кои хируршката интервенција беше изведена во ОЕА, а кај 40 пациенти во РА. Кај 35 пациенти беше извршена уролошка оперативна интервенција, кај 35 ортопедска интервенција, а кај 30 пациенти интервенција од дигестивната хирургија.

Анализирајќи го времетраењето на оперативната интервенција како можен фактор за појава на когнитивните дисфункции, имавме најкратко траење на интервенцијата од 45 минути, а максималното регистрирано траење на интервенцијата беше 420 минути, па просечното времетраење на интервенцијата беше $121,6 \pm 56,1$ минути.

Анализирајќи го притисокот и пулсот предоперативно и во текот на интервенцијата ги добивме следните резултати, предоперативно вредностите на систолниот крвен притисок беше $139,8 \pm 17,1$ просечниот дијастолен притисок беше $80,3 \pm 1,9$ додека срцевата фреквенција просечно изнесуваше $74,6 \pm 12$.

Вредностите на систолниот и дијастолен притисок, како и пулсната фреквенција ги анализиравме и по вовед во анестезија и на крај на анестезијата. По вовед во анестезија систолниот притисок беше $112,5 \pm 16,1$ а на крајот беше измерен просечен систолен притисок $129 \pm 14,9$. Вредностите на дијастолниот притисок по вовед на анестезија $67,1 \pm 10,2$ и на крај на анестезија просечниот дијастолен притисок беше $74,64 \pm 8,5$.

Во областа на клиничкото истражување и тестирање на когнитивните функции проектирањето на соодветни инструменти има голема важност за првичната проценка на истите, а со тоа и навременото воочување на дисфункциите доколку ги има. Во литературата се познати поголем број на тестови кои помагаат во диференцијалната дијагноза: Confusion Rating Skala,

Mini Mental Skala Examination, Delirium Skala, The Confusion Assessment Method, The Delirium Symptom Interview и други .

Во овој докторски труд за испитување на отстапувањата од когнитивните функции кај пациентите кои имаат потреба од некардијална хирургија, користевме пет инструменти-прашалници кои обезбедија квалитетни информации во добро категоризирана клиничка група од 100 пациенти постари од 60 години.

Недостатокот од консенсус од тоа која скрининг алатка е најдобра, слабото познавање на скрининг инструментите, а сепак да биде брз, сигурен, временски ограничен, валиден со пристојна осетливост и чувствителност, Блеседовиот тест го привлече нашето внимание да го употребиме за нашето испитување. Посебно е интересен поради фреквенцијата на хирургија. БОМК е едноставен, краток во времетраење од 5-10 минути, бара минимална обука, па е посебно корисен за когнитивен скрининг во секундарното здравство. Тој е вербален тест, може да го користат и лица со попречен вид, пациенти со проблеми со горните екстремитети, се прави без пенкало. Има важност како скрининг алатка кај хоспитализираните пациенти со можност за помала грешка во однос на други тестови, но и во зависност со каков скор е пресекот кој укажува на когнитивни промени.

За евалуација на когнитивните промени кај пациентите по анестезија го користевме овој тест, според кој критериум за постоење на транзиторни когнитивни промени е земен скорот 10 бода. Компарирајќи ги резултатите од повеќе студии каде е користен овој тест во споредба со други тестови за когнитивен скрининг, БОМК има супериорна специфичност од 65% (во зависност од тестовите со кои се компарира) и повеќе, се поклопува со резултатите од ММСЕ (mini mental status examination) кој во некои држави е земен како критериумски стандард. Има и други студии каде скорот е помал од 9 или 8 па се менува специфичноста и сензитивноста на тестот. Во ретроспективна студија вредностите се подобри од ММСЕ, сензитивноста и специфичноста биле 82,5 и 90,9 за пресек 10/11, а 90,2 и 83,3 за пресек 9/10 [127,128,129].

Во студијата на Квеали и сор. исто така се тестирани 74 пациенти за двата теста, а поголема прифатливост и успех имал Блеседовиот тест. Во студија која вклучува 163 пациенти во САД со средна возраст 78 години, демонстрирана е одлична чувствителност до 95% и специфичност 65%, но овој резултат е постигнат за помали исклучувања на 4/5 точки. Истражувањата продолжуваат за овој когнитивен инструмент кој покажува потенцијал и ветување за когнитивен скрининг, бидејќи сè уште нема стандаризирани тестови [130].

Евалуацијата на когнитивниот статус ја анализираме во строго ограничен временски период предоперативно, првиот ден, втор ден и седмиот ден постоперативно.

Предоперативно кај ниту еден пациент не регистриравме вкупен скор поголем од 10, односно сите пациенти беа со очувани ментални функции. Пациентите беа селективно бирани со АСА скор 1 и 2 се со цел да се намали влијанието на коморбидитетите и попрецизно да се следи влијанието на анестезијата. Вредноста на АСА скорот не беше сигнификантно асоциран со видот на анестезијата. ОЕА почесто беше применета кај пациентите со АСА скор 2 (63,53% vs 40%), додека РА кај пациентите со АСА скор 1 (60% vs 36,47%).

Структурата на пациентите ја сочинуваа 60 пациенти кај кои хируршката интервенција беше изведена во ОЕА, наспроти 40 пациенти во РА. Видот на анестезијата сигнификантно се разликуваше кај машките и женски пациенти ($p=0.0088$). Општата ендотрахеална анестезија сигнификантно почесто беше применета кај машките пациенти (69,84 vs 43,245) додека регионалната анестезија сигнификантно почесто кај беше применета кај пациентите од женски пол (56,76 vs 30,16).

Возраста на пациентите немаше сигнификантно влијание врз видот на примената анестезија ($p=0,11$). Испитаниците од групата со ОЕА беа несигнификантно помлади во просек, во однос на испитаниците од групата со РА ($70,4 \pm 5,5$ vs $72,3 \pm 5,9$).

Разликите во степенот на образование меѓу пациентите оперирани со ОЕА и РА и статистички се потврдија како сигнификантни ($p=0,019$). Испитаниците со

средно и високо образование почесто беа оперирани во ОЕА (66,67% vs 33,33%, 83,33% vs 16,67%), додека во РА почесто беа оперирани испитаниците со оформено осмо образование и завршено 4-то одделение (55% vs 45%, 81, 82% vs 18,18% консеквентно).

Должината на оперативната интервенција сигнификантно зависеше од видот на анестезијата ($t=0.00015$). Подолго беше времетраењето на оперативната интервенција кај групата испитаници со ОЕА, компарирано со групата испитаници со РА ($138,75 \pm 62,6$ vs $95,9 \pm 30,4$), што е и логично заради лимитираното времетраење на локалниот анестетик.

Пациентите кај кои беа извршени уролошки, ортопедски и дигестивни интервенции примаа сигнификантно различен вид на анестезија ($p=0,0001$). Општата анестезија беше почесто применета на пациентите со уролошки и дигестивни интервенции (71,43% vs 28,57%, 90% vs 10% консеквентно), додека РА почесто кај пациентите со ортопедски интервенции (77,14% vs 22,86%).

Резултатите од статистичката анализа не потврдија сигнификантно влијание на видот на анестезија на вредностите на сатурацијата на кислород SpO_2 ($p=0,22$), систолниот притисок ($p=0,11$), дијастолниот притисок ($p=0,59$) и срцевата фреквенција ($p=0,31$).

Анализата на резултатите од Блеседовиот тест предоперативно укажа дека вкупниот скор не беше сигнификантно различен меѓу двете групи пациенти, поделени според видот на анестезијата ($p=0.49$). Во предоперативниот период добивме сигнификантно различни резултати за меморија ($p=0,029$), а несигнификантни разлики за концентрација ($p=0,62$).

Статистичката анализа за првиот постоперативен ден покажа дека БОМК скорите за ориентација, меморија и концентрација несигнификантно се разликуваат меѓу пациентите со општа и регионална анестезија ($p=0,97$, $p=0,22$, $p=0,4$, $p=0,4$ консеквентно). Вкупниот скор поголем од 10, што е еквивалент за нарушени когнитивни функции беше регистриран кај 6 (10%) пациенти со општа анестезија и кај 5 (12,5%) пациенти со регионална анестезија. Според ова тестирана разлика во дистрибуција на пациентите според скорот, а во зависност

од видот на анестезијата, може да заклучиме дека видот на анестезијата несигнификантно влијаеше врз когнитивните функции на пациентите еден ден по интервенцијата. Застапеноста на когнитивната дисфункција беше поголема во групата пациенти со општа анестезија споредбено со групата со регионална анестезија, но разликата не беше доволна и за статистичка сигнификантност.

На вториот постоперативен ден разликата во Блеседовиот скор за ориентација беше статистички несигнификантна меѓу групите ($p=0,084$), додека скорот за меморија и концентрација беше статистички сигнификантен ($p=0,02$, $p=0,003$ консеквентно). Испитаниците со општа и регионална анестезија несигнификантно се разликуваа и во однос на вкупниот Блеседов скор два дена по оперативната интервенција ($p=0,34$). Вкупниот Блеседов скор поголем од 10, односно промени во когнитивниот статус имаа 3 (5%) пациенти од групата со општа анестезија, и 3 (7,5%) пациенти со регионална анестезија. Сподед овие резултати видот на дадената анестезија немаше сигнификантно влијание врз појавата на когнитивното нарушување.

Седум дена по извршената интервенција, според вкупниот скор од БОМК тестот, забележавме дека постои статистичка сигнификантна разлика меѓу групите испитаници со општа и регионална анестезија ($p=0,0034$), но немаше ниту еден пациент со вкупен скор поголем од 10, односно една недела по интервенцијата немаше пациенти со нарушени когнитивни функции, независно од типот на анестезијата.

Истражувањата кои сакаат да укажат на евентуалната врска помеѓу анестезиолошките техники и големината или моделот на постоперативното когнитивно нарушување се разликуваат. Постојат тврдења дека РА скоро и да не предизвикува ПОКД, освен кај старите пациенти во непосредниот постоперативен период, но и такви тврдења дека почесто се јавува постоперативен делириум после регионалната анестезија. Анализираниа е и појавата на ментални дисфункции во РА со длабока и плитка седација. Кај пациентите со плитка седација кај кои е користен мидазоламот, а во компарација со претходните студии, а и познатата поврзаност на лекот со постоперативниот делириум, почесто се јавуваат ментални дисфункции.

Во други студии, почесто когнитивно нарушување е утврдена кај ОЕА. Меѓутоа и овде многу е важно кои анестетици се користени, која метода на аналгезија е користена (континуирана, сукцесивна), кои инхалациони гасови. Модерниот концепт за периоперативно управување го форсираат истражувањето за употреба на ксенонот за кој се покажало дека има невропротективни ефекти, но не може да се користи како единечен анестетик во ОЕА, а и не постои поголема разлика во инциденцата на ПОКД наспроти пациентите анестезирани со пропофол или севофлуран [131,132].

Истражувањата на Хол (Hole) и сор. (споредување на ОЕА и епидуралната анестезија кај старите лица) и Чанг (Chung) и сор. (споредување на ОЕА и РА кај старите лица) покажале дека менталните функции кај поголем број на болни се вратиле во основната состојба петиот ден по операцијата и дека и после три месеци немало разлики во степенот на менталните пореметувања измеѓу болните кои биле водени било во ОЕА или регионална анестезија. Нашите резултати се во согласност со овие истражувања [65,66,133].

Испитувањата на пациенти со различен вид оперативни интервенции во првиот постоперативен ден, покажуваат дека вкупниот скор од Блеседовата скала не потврдува сигнификантна разлика меѓу групите. Максимум регистриран скор од БОМК беше 28 и беше регистриран кај 3 (8,5%) пациенти од уролошките интервенции, кај 2 (5,71%) пациенти со ортопедски и 3 (10%) пациенти од дигестивните интервенции. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациентите со вкупен Блеседов скор помал и поголем од 10, во зависност од типот на интервенции беше статистички несигнификантен ($p=0,98$). Се покажа дека видот на оперативните интервенции во првиот постоперативен ден влијаеше врз когнитивните функции.

На вториот постоперативен ден вкупниот Блеседов скор со пресек 10 не беше статистички сигнификантен ($p=0,67$). Поголем скор од 10 постоеше само кај еден (2,86) пациент од урологија, 3 (8,75%) пациенти од ортопедија и 2 (6,67%) пациенти од дигестивна хирургија. Разликата за вкупниот скор за ориентација беше статистички несигнификантна меѓу трите групи ($p=0,77$), додека

вкупниот скор за меморија и концентрација беше статистички сигнификантна ($p=0,027$, $p=0,024$ консеквентно).

Седум дена по оперативната интервенција кај пациентите од трите групи, беа регистрирани статистички несигнификантни разлики во скоровите од Блеседовата скала за оријентација ($p=1.0$) а сигнификантни за меморија и концентрација ($p=0,0002$, $p=0,0003$ консеквентно).

Интраоперативната хипотензија како фактор за појава на промена на менталните функции ја анализиравме во нашата студија. Нагол пад на артерискиот крвен притисок не беше регистриран. Анализирајќи ги резултатите од литературата, хипотензијата дури и ако е во прашање контролираната хипотензија (натриум нитропрусид, инхалациона анестезија) истражувањата покажале дека нема нарушувања во когнитивната функција и покрај длабоката (<56%) хипотензија.

Ефектот на хипотензијата врз ПОКД ја испитувале Вилијамс-Русо и сор. кај постарите хируршките пациенти кои биле подложени на регионална анестезија. Тие добиле слична инциденца со оние пациенти кои одржувале нормална тензија, па гледано заедно, сепак заклучиле дека не постои супериорен вид на анестезија или техника за минимизирање на ПОКД (134).

Во нашето истражување ја анализиравме поврзаноста на возраста на пациентите со вкупниот скор од Блеседовата скала, како и нејзиното значење како предиктор за појава на когнитивни нарушувања. Во сите временски точки беше регистрирана сигнификантна корелација меѓу возраста и вкупниот скор ($p=0,00015$, $p=0,0004$, $p=0,000002$, $p=0,000005$ консеквентно).

Статистичката анализа покажа дека овие два параметри корелираат меѓу себе позитивно, односно директно, така што зголемување на возраста расте вкупниот скор од БОМК тестот. Милер (Miller) и соработниците ја истражувале поврзаноста на возраста и когнитивните дисфункции, докажале постоење на промени во свеста кај пациентите по оперативната интервенција кај 30% од пациентите постари од 80 години, но поради придружните тригер фактори не можеле да ја издвојат староста како причина [135,136].

Во однос на половата структура, групата ја сочинуваа 37% жени и 63% мажи. Полот не влијаеше врз инциденцата на појава на когнитивните нарушувања кај пациентите. Кај пациентите од женски пол почесто беше применета регионална анестезија, додека општата анестезија сигнификантно почесто беше применета кај мажи. Вкупниот скор на првиот постоперативен ден незначајно беше повеќе кај женските пациенти (13.51% vs 9.52%) ($p=0.54$). На вториот постоперативен ден 4 (10.81%) женски и 2 (3.17%) машки пациенти покажаа повисок скор, но тестираната разлика статистички беше несигнификантна ($p=0.19$)

Направени се истражувања според кои, авторот и сор. утврдиле постоперативнио делириум повеќе се јавува кај жени, додека кај мажите имаме полесни когнитивни нарушувања [137].

Многу често спомнуван тригер фактор за појава на ПОД и ПОКД во литературата, а во нашето истражување од субјективни причини немаме резултати за консумацијата на алкохолот. Во рандомизирана студија Hudetz et al. покажале дека пациентите со историја на злоупотреба на алкохол биле со полошо когнитивно оштетување по операција од пациентите без таква историја, дури и ако престанале да пијат пет недели предоперативно.

Субјективното чувство на пациентите за постоперативната болка како предиктор за појава на когнитивни нарушувања, беше испитувано со визуелната аналогна скала - скала за самооценување на пациентот за интензитетот на болка во распон од 1 до 10. Кај пациентите во ОЕА скорот беше $5,2 \pm 1,5$, а кај групата испитаници оперирани во регионална анестезија беше $4,9 \pm 1,5$. Разликата беше статистички несигнификантна, $p=0,3$, односно пациентите во ОЕА постоперативната болка ја оцениле како незначајно посилна. На болката како фактор за појава на ПОКД се фокусираше и едно истражување од 225 пациенти на возраст постари од 65 години подложени на некардијална хирургија. На првиот постоперативен ден 13% од пациентите имале значителна болка и појава на промени во когнитивната сфера. Истражувачите потенцираат дека пациентите кај кои постоперативната болка ја контролирале со доза на морфиум $<10\text{mg}$ биле во поголем ризик од појава на ПОД и ПОКД, отколку оние пациенти

кои примале поголеми дози аналгетици. Radtke и сор. во ретроспективна студија откриле дека пониска инциденца на когнитивни дисфункции се јавува кај пациентите кои примале remifentanyl како аналгетик. Во друга студија, појавата на ПОД и ПОКД е поврзана со интензитетот на постоперативната болка без разлика на примената количина на аналгетик. Истражувачите потенцираат дека пациентите кај кои постоперативната болка ја контролирале со интравенски опиоиди биле во поголем ризик од појава на ПОКД, оние пациенти кои примале аналгезија преку уста. Алтернативно, употребата на орални наркотици може да биде показател за помалку болна состојба [138,139].

7. ЗАКЛУЧОК

Врз основа на добиените резултати од ова истражување се донесоа следните заклучоци:

1. Се покажа дека воведувањето на одредени инструменти-прашалници (Блеседов тест, КАМ скала, АСА класификација и др.), можат предоперативно со сигурност да укажат на базичната вулнерабилност и зголемениот ризик на пациентите од појава ПОКД.
2. Видот на анестезија не е предиктивен фактор за појава на ПОКД ($p > 0.05$). Општата ендотрахеална анестезија (ОЕА) споредена со регионалната анестезија (РА) нема предности од појава на постоперативен делириум и ПОКД, но и покрај тоа, сè почесто кај повозрасните се препорачува РА.
3. Највисока инциденца на разновидни промени во менталниот статус (ориентација, меморија и концентрација) настапуваат во првиот постоперативен ден (кај 26% од пациентите), а пониска во вториот постоперативен ден (20%). Претставено со вкупен скор од Блеседовата скала поголем од 10, евидентирани се промени кај 11% од испитаниците, додека вториот постоперативен ден 6% од испитаниците.
4. Со ова истражување се покажа дека причините за појавата на ПОКД се:
 - a. **врзани за пациентот:** возраст, пол и предоперативната когнитивна резерва - интелектуално ниво ($p < 0,05$). Когнитивните резерви кај нашите пациенти предоперативно не беа нарушени, но одредени промени во меморијата и концентрацијата се должеа на пониското интелектуално ниво на испитаниците ($p < 0,05$).
 - b. причини **врзани со хоспитализацијата и видот на хируршката интервенција.**
 - промени во виталните параметри (АКП, П/мин; pSO_2) не се причина за појава на ПОКД;

- присуството на **јака болка** во текот на првиот постоперативен ден е во висока корелација со појавата ПОКД;
- ПОКД незначително почесто се јавува кај пациентите од **ортопедија и урологија**, а нешто помалку при дигестивната хирургија;
- **должината** на оперативната интервенција е главна причина за појава на ПОКД ($t=0,00015$).

8. ПРИЛОЗИ

8.1. ГЛАВНИ НАУЧНИ ПРИДОНЕСИ ОД ОВА ИСТРАЖУВАЊЕ

Бројот на возрасните пациенти се повеќе се зголемува и до 2050 год. се претпоставува дека ќе се зголеми за 3 пати, особено бројот на пациентите над 85 години. Овие пациенти се повеќе се подложени на мали и големи оперативни интервенции во големата некардијална хирургија (ортопедија, урологија и дигестивна хирургија), а со самото тоа и на појава на ПОКД.

Со воведувањето на одредени инструменти-прашалници за утврдување на разликите кај пациентите можат да укажат на базичната волнерабилност на пациентите со зголемен ризик за настанување на делириум. На тој начин се подржува концептот за поголем ризик и појава на делириум кај вулнерабилните пациенти кај кои се присутни повеќе предиспонирачки фактори.

Мултиваријатен интердисциплинарен интервентен програм е значаен за намалување на инциденцата на когнитивните дисфункции и други несакани исходи.

Методот на лечење на болката, како и интензитетот на болката независно се поврзани со ПОД и ПОКД кај пациентите кои се изложени на елективни хируршки интервенции. Според резултатите на нашето истражување, постоперативната болка со поголем интензитет се појави кај пациентите од ортопедија, а поумерена кај пациентите од урологија и дигестивна хирургија. Познато е дека неправилното третирање на болката предоперативно и периоперативно е значаен предиктор за силна постоперативна болка. Мултифакторскиот интервентен програм за превенција на болката ја нагласува потребата за подобар постоперативен третман на болка.

8.2. ПРИМЕНЛИВОСТ НА НАОДИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

Предиктивен модел за стратификација на пациенти со мал, среден и голем ризик за појава на ПОД и ПОКД е во едноставноста на неговата примена во

клиничката пракса. Стратификацијата можат ефикасно да ја вршат медицинските сестри со користење на кратки прашалници без големо ангажирање на пациентот. Во предиктивниот модел, покрај основните карактеристики на пациентот, може да се воведат и други параметри како тип на операција, тип на анестезија и други постоперативни фактори. Тој би вклучувал анализа на причините за појава на ПОД и ПОКД за кои може да се интервенира како со адекватна оксигинација, одржување на флуидниот и електролитен баланс, адекватен третман на болката, редукција на психоактивните лекови, нутрицијата, адекватна терапија рана мобилизација и стимулирање од околината. Детекцијата, превенцијата и лечењето на периоперативните компликации влијаат на намалување на инциденцата на делириумот, должината на хоспитализацијата, морталитетот во првата година по операцијата, па на тој начин ќе се подобри и исходот на лечење на пациентите во некардијалната хирургија.

8.3. МОЖНИТЕ ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА

Во современата литература која се занимава со овој проблем се укажува на широка палета на етиолошки фактори за појавата на ПОКД. Истражувањата може да се прошират кон истражување на генетските фактори, невромедијаторите и имиџинг техниките со кои би се откриле можни предиспонирачки фактори за појава на ПОКД.

8.4. ОГРАНИЧУВАЊА

Во нашата студија, пациентите беа со АСА скор 1 и 2, се со цел да нема поголеми придружни болести кои би влијаеле на појавата на постоперативен делириум и ПОКД, а со тоа и на изборот на анестезија. Болката почесто се јавува кај пациентите со повисоко интелектуално ниво (средно и високо).

KORISTENA LITERATURA

1. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: *Anesthesiology*, 2007; 106:572-90.
2. European Academy of Anesthesiology. Editorial Postoperative cognitive deficits; more questions than answers. *Eur J Anesthesiol*, 2004; 21:85-8.
3. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest*, 2006; 130:869-78.
4. Ristic B, Ignjatovic-Ristic D, Milicic B, Obradovic Z. Faktori koji uticu na postoperacioni mortalitet kod bolesnika sa prelomom kuka. *Vojnosanit Pregl*, 2006; 63(1):49-53.
5. Cohen H J, Fenssner J R, Weinberger M, Carnes M, Hamdy R C, Hsien F. et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *Engl J MED*, 2002; 346-905-012.
6. Davidovic M, Kosanovic M, Barjaktarovic N, Trailov D. Starost i starenje u: gerijatrija. Davidovic, M. (ured) Medicinski Fakult, Univerzitet u Beogradu NT club, 1998: 3-22.
7. Resnick HM, Gerijatriska medicina U: Harisonova knjiga, nacela interne medicine: Bard-Fin & Romanov, 2004; 36-46 Homostaza fizioloska stanja u trecem dobu.
8. Zivanovic S. Polipragmazija kod starih, strucni rad uze specijalizacije iz Gerontologije. Medicinski fakultet u Beogradu, 2005.
9. Jones, R. Assessment and management of confused old people in general hospitals. IN: Barbagallo 56, Exton-Smith AH(eds) Aging and drug therapy. Plenum press, New York, 1984; 83-94.
10. Lalevic P. Anesteziologija Zavod za udzbenike I nastavna sretstva. Beograd, 1999.
11. Vojdanovski, B. Bang, Nojkov, J. Spinalna anestezija, 2004.
12. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al.: Cognitive dysfunction 1-2- years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 44:1246-51.

13. Kline RP, Pirralia E, Cheng H, et al. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology*, 2012; 116:603-12.
14. McGoldrick K E. The Graying of America: Anesthetic Implications for Geriatric Outpatients. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. Lippincott, Williams&Wilkins, 2005; 33:165-74.
15. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. (2003) Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003; 47:260-6.
16. Gardner H: *The mind's new science: A history of the cognitive revolution*. New York, NY, Basic Books Inc Publishers, 1985.
17. McCarthy RA, Warrington EK: *Cognitive neuropsychology, A clinical introduction*. London: Academic Press Inc, 1990.
18. Lezak MD: *Principles of neuropsychological assessment*, u Feinberg TE, Farah MJ(eds): *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York: McGraw-Hill, 1997; 43-54.
19. Strub RL, Bleck FW; *The mental status exam*, u Feinberg TE, Farah MJ(eds): *Behavioral neurology and neuropsychology*. New York: McGraw-Hill, 1997; 25-42.
20. Squire LR: *Memory and brain*. New York: Oxford University Press, 1987.
21. Erickson KR: Amnesic disorders-pathophysiology and patterns of memory dysfunction. *West J Med*, 1988; 152:159-166.
22. Tulving E: *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon Press, 1983.
23. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D: Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol*, 1989; 2:167-182.
24. Halstead WC, Wepman JM: The Halstead-Wepman aphasia screening test. *J Speech Hear Disord*, 1959; 14:9-15.
25. Lipowski, ZJ. Acute Confusional States (Delirium) in the elderly. In: Albert ML, Knoefel JE (eds). *Clinical Neurology of aging*, Second edition. Oxford University Press, New York, Oxford, 1994; 347-362.
26. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatric Clin North Am*, 1992; 15:335-46.

27. Lipowski Z.J. Delirium (Acute Confusional States). In: CopelandJRM, Abou-SalehR, BlazerDG(eds). Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, John Wiley & Sons Ltd, London, 1994; 257-60.
28. Bedford PD. Adverse cerebral affects of anesthesia on old people. Lancet, 1955; 269: 259-63.
29. Lipowski ZJ. Delirium: Acute confusional states. Oxford: Oxford University Press, 1990.
30. Deiner S, Silverstein JH. (2009) Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth, 2009; 103 (Suppl 1): i41-i46.
31. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th d. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.
32. Rudolph JL, Marcantonio ER. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. Anesthesia, 2008; 63: 941-7.
33. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. Palliative & Supportive Care, 2004; 2: 171-9.
34. Farrell TW, Dosa D. The assessment and management of hypoactive delirium. Medicine and Health Rhode Island, 2007; 90: 393-5.
35. SZO. ICD-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opisi I dijagnostička uputstva Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1992: 53-55.
36. Rasmusen LS. "Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention". Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2006; 20(2): 315-30.
37. Ancelin ML, De Roquefeul G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. Rev Epidemiol Sante Publique, 2000; 48:459-72.
38. Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. Arch Intern Med, 1995; 155:2459-64.
39. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. Age Ageing, 1999; 28:551-556.
40. Levkoff S, Cleary P, Lipotzin B, Evans, D. Epidemiology of delirium: An overview of research issues and findings. In: Miller N, Lipowski, ZJ, Lebowitz BD

(eds). *Delirium advances in the research and clinical practice*. Springer publishing company, New York, 1991; 149-165.

41. Van den Boogaard M, Peters SA, Van der Hoeven J G i sur. The impact of delirium on the prediction of in hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care*, 2010; 14: R146.

42. Milićević-Kalašić A, Jovanović L, Kovačević M.S., Kovačević M.I. Etiološki faktori delirijuma u starih osoba. *Halo* 94, 2000; V(16): 97-103.

43. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*, 2001; 27:1297-304.

44. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*, 2001; 23:84-89.

45. Dimitrijević I, Gacic N. Dijagnostički i terapijski pristup akutno alkoholisanim, predelirantnim i delirantnim pacijentima. *Psihijatrija danas*, 1992; 24(1-2):179-83.

46. Gacic N, Dimitrijević I, Cosić O, Sijacki A. Izbor i doziranje medikamenata kod akutno alkoholisanih pacijenata i hroničnih etilicara u urgentnoj hirurgiji: iskustva Urgentnog centra Univerzitetskog kliničkog centra. *Anesthesiol Jugoslav*, 1992; 17(3-4):7-10.

47. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology*, 2007; 106:423-30.

48. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman I, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, 1994; 272:1518-22.

49. Blagojević V, Milaković B. Anestezija u neurohirurgiji. In: Lalević P. *Anesteziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999; 351-75.

50. Antunović V, Milaković B. Anestezija u neurohirurgiji. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1995.

51. Breteler MM, ClusJJ, Grobbee DE, Hofman A: Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: The Rotterdam Study. *BJM*, 1994; 308:1604-8.

52. Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1982; 61:903.

53. Vujadinović D, Potparić O, Gačić N, Kaluđerović M, Bogdanović A. Naša iskustva u lečenju pacijenata sa teškom kranocerebralnom povredom udruženom sa povredom grudnog koša. *Acta Chirurg Jugoslav*, 1995; 41:149-5.
54. Ropper AH, Wechsler LR, Wilson LS. Carotid bruit and the risk of stroke in elective surgery. *N Engl J Med*, 1982; 307:1388.
55. Mahla M. Prolonged cognitive and psychomotor impairment. In: Gravenstein N. *Manuel of complications during anesthesia*. Philadelphia, NewYork, St. Louis, London, Sydney, Tokyo: J.B. Lippincott Company, 1991; 394-420.
56. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54:1578-89.
57. Gruber-Baldini AL, Marcantonio ER, Orwing D, et al. Delirium outcomes in a randomized trial of blood transfusion thresholds in hospitalized older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2013; 61:1286-95.
58. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*, 2001; 49:516-22.
59. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011; 24:201-16.
60. Moretti RJ, Hassan SZ, Goodman CI. Comparasion of ketamine and thiopental in healthy volunteers: Effects on mental status, mood, and personality. *Anesth Analg*, 1984; 63:1087.
61. Dressler I, Fritzsche I, Spies C, Cortina K, Rundshagen I. Psychomotor dysfunction after remifentani/propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 2007; 24:347-54.
62. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry*, 2001; 178:360-6.
63. Rasmussen LS, Larse K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anesthesiol Scand*, 2001; 45:275-89.
64. Nelson WR, Gelb AW, Casey JE, et al. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anaesthesia during arthroplasty in the ederly. *Anesthesiology*, 1990; 73:1103-9.

65. Hole A, Terjesen T, Breivik H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesth Scand*, 1980; 24:279.
66. Chung F, Meier R, Lautenschlager E, et al. General or spinal anesthesia: Which is better in the elderly? *Anesthesiology*, 1987; 67:422.
67. Wilson SL, Vaughn RW, Stephen CR. Awareness, dreams, and hallucinations associated with general anesthesia. *Anaesth Analg*, 1975; 54:609.
68. Blacher RS. On awakening paralyzed during surgery: A syndrome of traumatic neurosis. *JAMA*, 1975; 234:67.
69. Todorović-Kažić M, Dimitrijević N, Gvozdenović Lj. Prisustvo svesti, snova i halucinacija tokom opšte anestezije. *Anaesthesiol Jugoslav*, 2000; 23:77-9.
70. Robertsson B, Blennow K, Brane G, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001; 16:39-47.
71. Trzepacz P, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press, 2002; 51-90.
72. Puskas F, Gocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84:1467-33.
73. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van Der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008; 108:18-30.
74. Tune LE, Holland A, Folsrein MF, et al. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*, 1981; 26:651.
75. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F. M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in order medical inpatients. *Arch Intern Med*, 2001; 161:1099-105.
76. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2005; 20:213-9.
77. Avila J, Lucas JJ, Perez M I sur. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev*, 2004; 84:361-84.
78. Shaaban A, Harmer M, Vaughan R. S 100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2000; 85:287-98.

79. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anesthesia and surgery: a review. *Eur J Anesthesiol*, 2012; 29:409-22.
80. Trzepacz P, Van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. In: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press, 2002; 51-90.
81. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto, Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2003; 57:337-9.
82. Fink MR, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med*, 2002; 28:369-75.
83. Romano J, Engel GL. Delirium I: electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry*, 1944; 51:356-77.
84. Broadhurst C, Wilson K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry*, 2001; 179:288-9.
85. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 2001; 29:S99-106.
86. Robertsson B, Blennow K, Brane G, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001; 16:39-47.
87. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *BJA*, 2000; 85:109-117.
88. McCormick DA: Neurotransmitter action in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*, 1992; 39:337-338.
89. Lin C-S, Nicolelis MAL, Schneider JS, Chaopin JK: A major direct GABAergic pathway from zona incerta to neocortex. *Science*, 1990; 248:1533-1566.
90. Mesulam MM, Mufson EJ: Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (Ch4) in the rhesus monkey. *Brain*, 1984; 107:253-274.
91. Warburton DM: Drugs and the processing information, u Stahl SM, Inverson SD, Goodman EC (eds). *Cognitive neurochemistry*. New York: Oxford University Press, 1987; 111-134.

92. Calloway E, Halliday R, Naylor H. Cholinergic activity and constraints on information processing. *BiolPsychol*, 1992; 33:1-22.
93. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging? *Arch Neurol*, 1974; 30:113-121.
94. Levin ED, Decker MW, Butcher LL. Neurotransmitter interactions and cognitive function. Boston. Birkhauser, 1992.
95. Warburton DM, Revell A. The separate and combined effects of scopolamine and nicotine on human information processing. *Psychopharm*, 1984; 84:5-11.
96. Dunnett SB, Robbins TW. The functional role of mesotelencephalic dopamine systems. *Biol Rev*, 1992; 67:491-518.
97. Langlais PJ, Mair RG, Whalen PJ et al. Memory effect of DL-threo; 3,4-dihydroxyphenylserine (DOPS) in human Korsakoff's disease. *Psychopharm*, 1988; 95:250-254.
98. Altman HJ, Normile HJ. What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol Aging*, 1988; 9:627-638.
99. McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharm*, 1991; 103:143-149.
100. Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985; 9:97-94.
101. Lynch G, Baundry M. The biochemical basis of learning and memory. A new and specific hypothesis. *Science*, 1984; 224:1057-1063.
102. Vanderwolf Ch. Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev Neurobiol*, 1988 30:225-340.
103. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 2011; 70:986-95.
104. Bhat R, Rockwood K. Delirium as a disorder of consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007; 78:1167-70.
105. Cole MG. Delirium in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004; 12:7-21.
106. Inouye SK. Delirium in older persons. *New England Journal of Medicine*, 2006; 354:1157-65.

107. Lipowski ZJ. Delirium: How its concept has developed. In: Miller N, Lipowski ZJ, LebowitzBD(eds). *Delirium advances in the research and clinical practice*. Springer publishing company, New York, 1991; 115-120.
108. Roberts B. Screening for delirium in an adult intensive care unit. *Intensive Critical Care Nursing*, 2004; 20:206-13.
109. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute confusional states*. Oxford: Oxford University Press, 1990.
110. Godfrey A, Conway R, Leonard M, Meagher D, O'laighin GM. Motion analysis in delirium: a discrete approach in determining physical activity for the purpose of delirium motoric subtyping. *Med EngPhys*, 2010; 32:101-110.
111. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care*, 2005; 11:360-8.
112. Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, et al. Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000; 55:M527-34.
113. Gustafson Y, Lundström M, Bucht G, Edlund A. Delirium in old age can be prevented and treated. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2002; 122:810-14.
114. Gacic N, Dimitrijevic I, Dragojlovic J, Cosic O, Milosavljevic B. Mogucnosti tretmana predelirantnih i delirantnih bolesnika u ambulantnim i hospitalnim uslovima. *Anaesthesio lugoslav*, 1993; 18(3-4):18-20.
115. Jakob SM, Ruokonem E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2012; 307:1151-60.
116. Mo Y, Zimmermann AE. Role of Dexmedetomidine for the Prevention and Treatment of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Ann Pharmacother*, 2013.
117. Shukry M, Cain JG. Dexmedetomidine Prevents and Treats Agitation, Delirium, and Withdrawal. *International Trauma Care*, 2007; 17:24-6.
118. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedativeanalgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2001; 14:13–21.
119. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 2003; 98(2):428-36.

120. Rolfson D. The causes of delirium. In: Rockwood K, Lindesay J, Macdonald A. (Eds). *Delirium in old age*, 1st edition. Oxford, Oxford University Press, 2002; 101-122.
121. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*, 1968; 114(512):797-811.
122. Katzman R, Braun T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a Short Orientation Memory-Concentration Test, 1983; 140(6):734-9.
123. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg*, 2002; 4:1628-32.
124. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*, 2006; 96(6):747-53.
125. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta anaesthesiol Scand*, 2010; 54:951-6.
126. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*, 1998; 351:857-861.
127. Cagliarini A-M, Price HL, Livemore ST, Larner AJ: Will use of the Six Item Cognitive Impairment Test help to close the dementia diagnosis gap ? *Aging Health* 2013;9:563-566.
128. Dick JPR, Guiloff RJ, Stewart A, et al. Mini mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:496-9.
129. Anthony JC, Leresche L, Niaz U, et al. Limits of the Mini Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982;12:397-408.
130. Queally VR, Evans JJ, McMillan TM: Accuracy in scoring vignettes using the mini mental state examination and the short orientation memory concentration test. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:160-164.
131. Hoecker J, Stapelfeldt C, Leindecker J, et al.: Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery . *Anesthesiology* 2009;110:1068-76.

132. Coburn M, Baumert HJ, Roertgen D, et al.: Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anesthesia : a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anesthesia* 2007;98:756-62.
133. Chung F, Kayumov I, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM: What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology* 2005;103:951-6.
134. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA*, 1995; 274:44-50.
135. Miller HR, Psychiatric morbidity in elderly surgical patients. *Brit J Psychiat*, 1981; 138:17.
136. Radtke FM, Frenck M, Lorenz M. I sur. Remifentanyl reduces the incidence of postoperative delirium. *J Int Med Res*, 2010; 38:1225-32.
137. Cryns AG, Corey KM, Goldstein MZ. Effects of surgery on the mental status of older persons. A meta-analytic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1990; 3:184-91.
138. Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain in older adults. *J Pain Symptom Manag*, 1994; 9:19-27.
139. Frong HK, Sans L, Leung J. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients; A systemic review. *Anesth Analg*, 2006; 102:1255-66.