

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.89-008.45-02:616.366-089.87

SEVERIN GHENADIE

**DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE ÎN CHIRURGIA
ABDOMINALĂ: FACTORI DE RISC ȘI PREVENIRE**

321.19 – ANESTEZIOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Adrian Belî
doctor habilitat în științe medicale
profesor universitar

Conducător științific în cotutelă:

Constantin Bodolea
doctor în științe medicale
conferențiar universitar
UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj Napoca, România

Autor:

Ghenadie Severin

CHIȘINĂU, 2020

© Severin Ghenadie, 2020

CUPRINS

Adnotare.....	5
Summary.....	6
Аннотация.....	7
Lita tabelelor	8
Lista figurilor.....	10
Lista abrevierilor.....	11
Introducere.....	13
1. Disfuncția cognitivă postoperatorie: date actuale, controverse, probleme nesoluționate și perspective (revista literaturii).....	23
1.1 Influența anesteziei și intervenției chirurgicale asupra sistemului nervos central.....	23
1.2 Teoriile patogenetice ale disfuncției cognitive postoperatorii.....	27
1.3 Disfuncția cognitivă postoperatorie prin prisma medicinei bazate pe dovezi.....	30
1.4 Predictorii și factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	35
1.5 Metode de cuantificare și evaluare a disfuncției cognitive postoperatorii.....	40
1.6 Analiza critică a metodologiilor de studiu ale disfuncției cognitive postoperatorii din publicații.....	45
1.7 Consecințele tardive ale DCPO și impactul lor asupra calității vieții pacienților.....	46
1.8 Strategii preventive și terapeutice pentru DCPO: actualități și perspective.....	47
1.9 Sinteza capitolului 1.....	50
2. Metodologia cercetărilor și a analizei statistice.....	52
2.1 Design-ul general al cercetărilor și fluxul pacienților.....	52
2.2 Instrumentele utilizate pentru evaluarea stării cognitive și a calității vieții pacienților.....	59
2.3 Metodologia de validare a factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	66
2.4 Descrierea analizei statistice.....	66
2.5 Sinteza capitolului 2.....	68
3. Stabilirea și argumentarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției cognitive postoperatorii..	70
3.1 Identificarea valorilor de departajare „rezultat normal – rezultat anormal” ale testelor neurocognitive aplicate.....	70
3.2 Fundamentarea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie, în baza valorilor de departajare ale testelor neurocognitive aplicate.....	77
3.3 Estimarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții pe abdomen.....	82
3.4 Sinteza capitolului 3.....	85

4.	Factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie și calitatea vieții la 6 luni după intervenția chirurgicală.....	89
4.1	Stabilirea factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	89
4.2	Calitatea vieții pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenția chirurgicală.....	110
4.3	Argumentarea măsurilor preventive pentru disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen.....	112
4.4	Sinteza capitolului 4.....	116
	Concluzii și recomandări.....	118
	Bibliografie.....	121
	Anexa 1. Testele cognitive utilizate în lucrare.....	135
	Anexa 2. Acte de implementare și certificate de inovator.....	149
	Declarația privind asumarea răspunderii.....	155
	Curriculum vitae.....	156

ADNOTARE

Severin Ghenadie. „Disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală: factori de risc și prevenire”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020.

Structura tezei: Teza este compusă din: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 166 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 13 figuri și 24 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: disfuncție cognitivă postoperatorie, testare neurocognitivă, chirurgie abdominală.

Scopul lucrării: Elaborarea criteriilor de diagnostic, identificarea factorilor de risc, a măsurilor preventive specifice în disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală miniminvazivă la tineri.

Obiectivele cercetării: (1) De a identifica valorile de departajare „normal-anormal” prin testare neurocognitivă pre- și postoperatorie, cu elaborarea criteriilor de diagnostic la tinerii cu disfuncție cognitivă postoperatorie. (2) De a estima prevalența și persistența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen. (3) De a stabili factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorii la pacienții tineri în intervențiile chirurgicale miniminvazive pe abdomen. (4) De a evalua calitatea vieții pacienților tineri cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenția chirurgicală miniminvazivă pe abdomen, cu argumentarea strategiilor preventive și gestionarea factorilor de risc în disfuncția cognitivă postoperatorie.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost identificate și argumentate valorile de departajare „rezultat normal vs. anormal” pentru 5 teste cognitive studiate. Au fost stabilite criteriile de diagnostic ale DCPO la pacienții tineri, după intervenții chirurgicale minim invazive pe abdomen. A fost estimată prevalența DCPO, au fost identificați factorii de risc specifici și elaborate măsuri preventive.

Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea problemei științifice importante în teză: Constă în argumentarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției cognitive postoperatorii, fapt care a permis demonstrarea că DCPO se poate manifesta și la tineri după 4-7 de zile de la intervenția minim invazivă pe abdomen, are o durată de persistență de până la 6 luni, cu afectarea calității vieții timp de 6 luni.

Semnificația teoretică: Constă în elaborarea metodologiei testării neurocognitive, cu identificarea valorilor anormale ale testului, fapt ce a permis elaborarea criteriilor de diagnostic pentru DCPO.

Valoarea aplicativă: În baza criteriilor și metodologiei diagnostice elaborate, medicul practician poate identifica factorii de risc specifici și stabili diagnosticul de DCPO. Aplicarea strategiilor preventive recomandate reduce probabilitatea instalării disfuncției cognitive postoperatorii sau reduce din durata și intensitatea ei.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetării au fost implementate în practica clinică a Institutului de Medicină Urgentă și a Spitalului Clinic Municipal nr. 1 din Chișinău, precum și în activitatea didactică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

SUMMARY

Severin Ghenadie. "Postoperative cognitive dysfunction in abdominal surgery: risk factors and prevention". Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2020.

Structure of the thesis: The thesis is composed of: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 166 titles, 2 annexes, 120 basic text pages, 13 figures and 24 tables. The obtained results are published in 13 scientific papers.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, neurocognitive testing, abdominal surgery.

Purpose of the study: Elaboration of diagnostic criteria, identification of risk factors, specific preventive measures in postoperative cognitive dysfunction in minimally invasive abdominal surgery in young people.

Research objectives: (1) To identify cut-off values (normal vs. abnormal) by pre- and postoperative neurocognitive testing, with the development of diagnostic criteria in young people with postoperative cognitive dysfunction. (2) To estimate the prevalence and persistence of postoperative cognitive dysfunction in young patients after minimally invasive surgery on the abdomen. (3) To establish risk factors for postoperative cognitive dysfunction in young patients in minimally invasive abdominal surgery. (4) To evaluate the quality of life of young patients with postoperative cognitive dysfunction at 6 months after minimally invasive surgery on the abdomen, arguing preventive strategies and managing risk factors in postoperative cognitive dysfunction.

Scientific novelty and originality: Were identified cut-off values (normal vs. abnormal) for 5 studied ncognitive tests. The diagnostic criteria for POCD in young patients were established after minimally invasive surgery on the abdomen. The prevalence of POCD was estimated, specific risk factors were identified and preventive measures were developed.

The result obtained that contributes to solving the important scientific problem in the thesis: It consists in arguing the diagnostic criteria for postoperative cognitive dysfunction, which allowed the demonstration that POCD can occur in young people after 4-7 days after minimally invasive intervention on the abdomen, has a persistence till 6 months, affecting the quality of life for 6 months.

Theoretical significance: It consists in the elaboration of the neurocognitive testing methodology, with the identification of test cut-off values, wich led to argumentation of diagnostic criteria for POCD.

Applicative value: Based on the criteria and diagnostic methodology developed, the practitioner can identify specific risk factors and establish the diagnosis of POCD. The application of recommended preventive strategies reduces probability of POCD or reduces its duration and intensity.

Implementation of scientific results: The research results were implemented in the clinical practice of the Institute of Emergency Medicine and the Municipal Clinical Hospital no. 1 from Chisinau, as well as in the didactic activity of *Nicolae Testemitanu* SUMPh.

АННОТАЦИЯ

Северин Геннадий. «Послеоперационная когнитивная дисфункция в абдоминальной хирургии: факторы риска и профилактика». Диссертация к.м.н., Кишинев, 2020.

Структура диссертации: Диссертация состоит из: введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 166 наименований, 2 приложений, 120 страниц основного текста, 13 рисунков и 24 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 13 научных статьях.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, нейрокогнитивное тестирование, абдоминальная хирургия.

Цель работы: Разработка диагностических критериев, выявление факторов риска, специфических профилактических мер при послеоперационной когнитивной дисфункции в малоинвазивной абдоминальной хирургии у молодых людей.

Задачи исследования: (1) Определить пороговые значения (нормальные или ненормальные) с помощью до- и послеоперационного нейрокогнитивного тестирования, с разработкой диагностических критериев у молодых людей с послеоперационной когнитивной дисфункцией. (2) Оценить распространенность и продолжительность ПОКД у молодых пациентов после малоинвазивных операций на брюшной полости. (3) Установить факторы риска ПОКД у молодых пациентов при минимально инвазивной абдоминальной хирургии. (4) Оценить качество жизни молодых пациентов с ПОКД через 6 месяцев после малоинвазивной операции на брюшной полости, аргументируя профилактические стратегии и управляя факторами риска.

Научная новизна и оригинальность: Были определены пороговые значения (нормальный или ненормальный) для 5 изученных когнитивных тестов, также установлены диагностические критерии ПОКД у молодых пациентов, после малоинвазивных операций на брюшной полости. Оценена распространенность ПОКД, определены специфические факторы риска и разработаны меры профилактики.

Полученный результат, который способствует решению важной научной проблемы в диссертации: Состоит в обосновании диагностических критериев ПОКД, что позволило продемонстрировать, что она может возникать у молодых людей через 4-7 дней после малоинвазивного вмешательства на брюшной полости, имеет продолжительность до 6 месяцев и снижает качество жизни в течение 6 месяцев.

Теоретическая значимость: Заключается в разработке методологии нейрокогнитивного тестирования с определением пороговых значений теста, что привело к аргументации диагностических критериев для ПОКД.

Практическая значимость: На основе разработанных критериев и методологии диагностики практикующий врач может определить конкретные факторы риска и установить диагноз ПОКД. Применение рекомендованных профилактических стратегий снижает вероятность ПОКД или сокращает его продолжительность и интенсивность.

Внедрение научных результатов: Результаты исследований внедрены в клиническую практику НИИ скорой помощи и Городской клинической больницы №1 из Кишинева, а также в дидактической деятельности ГУМФ Николае Тестемицану.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1.	Factorii de risc ai disfuncției cognitive postoperatorii.....	39
Tabelul 2.1.	Interpretarea rezultatelor testului MMS.....	61
Tabelul 2.2.	Descrierea chestionarului SF-36 după conținut și domenii.....	64
Tabelul 3.1.	Caracteristica generală demografică a lotului de studiu (n=148).....	70
Tabelul 3.2.	Tipul intervențiilor chirurgicale, efectuate la pacienții din studiu (n=148)...	70
Tabelul 3.3.	Rezultatele generale, populaționale, ale testării cognitive preoperatorii și postoperatorii.....	71
Tabelul 3.4.	Valorile absolute ale testelor neurocognitive, corespunzătoare devierii de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD, care vor fi testate pentru relevanța diagnostică a disfuncției cognitive postoperatorii.....	77
Tabelul 3.5.	Pacienții care au înregistrat devieri ≥ 1 SD de la medie în testele neurocognitive.....	79
Tabelul 3.6.	Pacienții care au înregistrat devieri $\geq 1,5$ SD de la medie în testele neurocognitive.....	80
Tabelul 3.7.	Pacienții care au înregistrat devieri ≥ 2 SD de la medie în testele neurocognitive.....	81
Tabelul 3.8.	Valorile-prag anormale ale scorurilor testelor neurocognitive studiate....	82
Tabelul 4.1.	Aprecierea factorilor potențiali de risc pentru DCPO prin prisma testului DCT.....	90
Tabelul 4.2.	Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai spectrului psihoemoțional) pentru DCPO prin aplicarea testului DSST.....	91
Tabelul 4.3.	Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului DSST.....	93
Tabelul 4.4.	Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai spectrului psihoemoțional) pentru scorul MMS postoperator vs preoperator.....	94
Tabelul 4.5.	Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru scorul MMS postoperator vs preoperator..	95
Tabelul 4.6.	Evaluarea factorilor potențiali de risc (spectrul parametrilor psiho-emoționali) pentru DCPO prin aplicarea testului 1 al RCST.....	96
Tabelul 4.7.	Evaluarea factorilor potențiali de risc (parametrii procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului 1 al RCST.....	97

Tabelul 4.8.	Evaluarea factorilor potențiali de risc (parametrii spectrului psiho-emoțional) pentru DCPO prin aplicarea testului 2 al RCSP.....	98
Tabelul 4.9.	Evaluarea factorilor potențiali de risc (spectrul de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului 2 al RCSP.....	99
Tabelul 4.10.	Determinarea factorilor potențiali de risc (parametrii spectrului psiho-emoțional) pentru DCPO utilizând testul Wechsler.....	100
Tabelul 4.11.	Determinarea factorilor potențiali de risc (parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO utilizând testul Wechsler.....	101
Tabelul 4.12.	Lista factorilor de risc identificați pentru DCPO în funcție de testul cognitiv aplicat.....	103
Tabelul 4.13.	Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni postoperator (scorul SF-36)...	111

LISTA FIGURILOR

Fig. 2.1.	Design-ul cercetărilor.....	52
Fig. 2.2.	Structura validată a SF-36, model din două componente, conform Ware J. <i>et al.</i> [141].....	65
Fig. 3.1.	Identificarea valorilor de departajare (engl. „ <i>cut-off values</i> ”) a scorului MMS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	73
Fig. 3.2.	Identificarea valorilor de departajare (engl. „ <i>cut-off values</i> ”) a scorului DCT, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	74
Fig. 3.3.	Identificarea valorilor de departajare (engl. „ <i>cut-off values</i> ”) a scorului DSS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	74
Fig. 3.4.	Identificarea valorilor de departajare (engl. „ <i>cut-off values</i> ”) a scorului Wechsler, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	75
Fig. 3.5.	Identificarea valorilor de departajare (engl. „ <i>cut-off values</i> ”) pentru testul Redley de interferență a culorilor (engl. <i>Redley Colour Stroop Test, RCST</i>), separat pentru componentele cu culori identice, culori diferite și efectul propriu-zis de interferență), utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	76
Fig. 3.6.	Etapele stabilirii diagnosticului de DCPO în baza rezultatelor testării neurocognitive.....	78
Fig. 3.7.	Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1 SD față de valorile medii preoperatorii.....	83
Fig. 3.8.	Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1,5 SD față de valorile medii preoperatorii.....	83
Fig. 3.9.	Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >2 SD față de valorile medii preoperatorii.....	84
Fig. 3.10.	Repartizarea cazurilor de DCPO, diagnosticate conform criteriilor elaborate în funcție de categoriile de vârstă.....	84
Fig. 4.1.	Raportul de verosimilitate pentru unele condiții identificate în cadrul testării neurocognitive postoperatorii în diagnosticarea disfuncției cognitive postoperatorii.....	105

LISTA ABREVIERILOR

AEP	– potențial auditiv evocat
AF	– fibrilație atrială
AG	– anestezie generală
AINS	– antiinflamatoare nesteroidiene
ALR	– anestezie loco-regională
APOE	– apolipoproteina E
ASA	– Societatea Americană de Anesteziologie
ATCD	– antecedente
A β	– beta-amiloid
BIS	– index bispectral
BMDM	– macrofagi derivați din măduva osoasă
CGA	– evaluare geriatrică completă
CI	– interval de încredere (al mediei)
COX-2	– ciclooxigenază
CPB	– by-pass cardiopulmonar
CRC	– cancer colorectal
DAMP	– tipare moleculare asociate cu leziunea
DCPO	– disfuncție cognitivă postoperatorie
DCT	– testul de conectare al numerelor
DS	– deviere standard
DSST	– testul de substituie al simbolurilor cu numere
DST	– testul de anvergură a numerelor (memorizate)
ER	– recuperare consolidată
ERAS	– recuperare rapidă după intervenție chirurgicală
GABA	– acid gama aminobutiric
IL	– interleukină
IOP	– intraoperator
IOT	– intubație oro-traheală
IRS	– scorul imunoreactivității
ISPOCD	– studiul internațional al disfuncției cognitive postoperatorii

LCR	– lichid cefalo-rahidian
LR	– raport de verosimilitate
MCP-1	– proteina chemoatractantă a monocitelor -1
MMP	– metaloproteinază matriceală
MMSE	– testul de examinare a statutului minimental
NF	– factor nuclear
NMDA	– N-metil-D-aspartat
NSE	– enolaza neuron-specifică
NYHA	– Asociația Newyorkeză a Inimii
PaCO ₂	– presiunea parțială arterială a bioxidului de carbon
PaO ₂	– presiunea parțială arterială a oxigenului
POP	– postoperator
PTPS	– sindromul durerii post-toracotomie
RAGE	– receptorul pentru produse terminale avansate de glicozilare
RCST	– testul Reedley de interferență al culorilor
RR	– risc relativ
SAA	– ser cu activitate anticolinergică
SF-36	– forma scurtă a testului de evaluare a calității vieții
SNC	– sistem nervos central
sVCAM-1	– forma solubilă a moleculei vasculare de adeziune celulare -1
TIVA	– anestezie intravenoasă totală
TLRs	– receptori toll-like
TNF	– factorul de necroză tumorală
UTI	– unitatea de terapie intensivă
VAP	– ventilație artificială pulmonară
VAS	– scor vizual analogic
VPN	– valoare predictivă negativă
VPP	– valoare predictivă pozitivă

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

După intervenția chirurgicală, mulți pacienți trec prin experiența unei dificultăți de memorare, diminuare a atenției, a vitezei de procesare a informației, a capacității de organizare, planificare și secvențializare a acțiunilor și evenimentelor. Această deteriorare subtilă a capacității intelectuale și celei cognitive a fost observată fie de pacient însuși, fie de anturajul lui intim, care observau schimbări în calitatea și conținutul lucrului, activității cotidiene etc., după suportarea unei intervenții chirurgicale și revenirii la domiciliu.

Generic, fenomenul respectiv a fost denumit „*disfuncție cognitivă postoperatorie*” (DCPO). Prin noțiunea de „*disfuncție cognitivă postoperatorie*” se tinde, actualmente, de a asambla numeroase elemente, deocamdată insuficient clarificate sau aflate înafara unui consens, dar care ar permite o definiție clară și o aplicabilitate clinică a entității date, cu scopul ameliorării rezultatelor postoperatorii, revenirii mai rapide la homeostazie și evitării cheltuielilor sporite pentru sistemul de sănătate.

Cu toate că o tulburare a capacităților cognitive și a celor intelectuale după intervenția chirurgicală și trezirea din anestezie a fost observată și descrisă începând cu anii 1950, la acel timp, aceste tulburări nu erau prioritare pentru cercetători (Bedford P., 1955) [1]. La ordinea zilei era, pe atunci, problema supraviețuirii după o intervenție mai amplă, elaborarea noilor tehnici operatorii, dar și anesteziice, se proiectau și se construiau noi dispozitive medicale, se contura, abia, specialitatea de anestezie și terapie intensivă în sensul ei modern. Timp de mulți ani, studierea disfuncției cognitive postoperatorii era raportată ocazional, fiecare cercetător o descria prin prisma unei viziuni și metodologii proprii (Savageau J., 1982; Shaw P., 1986) [2, 3]. Ceea ce era clar, încă de la început, că DCPO este ceva diferit de starea de delir, de stările confuzionale după evenimente acute sau tratamente, de demență (Lopez O., 2003) [4].

Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare

Bazele cercetării contemporane ale DCPO au pus-o studiile multinaționale, multicentrice, ISPOCD 1 și ISPOCD 2 (Moller J., 1998; Rasmussen L., 2001) [5, 6]. Aceste studii au generat zeci de articole în cele mai prestigioase reviste medicale din lume care, la rândul lor, au fost citate de sute de ori de către alte echipe de cercetare. De atunci (1998) și până în prezent, au fost acumulate masive de date, care au permis o avansare semnificativă în cunoașterea a ceea ce este numit „*disfuncție cognitivă postoperatorie*”.

Astfel, dacă în 1974, în baza de date „*PubMed*” nu era înregistrată nicio publicație, care să fie identificată de motorul de căutare în baza cuvântului-cheie „*postoperative cognitive dysfunction*”, iar în următoarele 2 decade – în sumă doar câteva zeci, apoi, din anul 1998, numărul lor a crescut exponențial, actualmente (anul 2019) atingând cifra de cca 4000 de articole. Analiza celor mai importante publicații dintre ele a permis identificarea și sistematizarea celor mai importante lacune, care pot fi atribuite termenului de „*disfuncție cognitivă postoperatorie*”. O parte dintre aceste lacune au reprezentat scopul și sarcinile prezentei teze, care a contribuit, într-o anumită măsură, la completarea bagajului de cunoștințe.

Lipsa unei definiții consensuale pentru DCPO

Conform DSM-5 (*Manualul de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mentale*, l. engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), în disfuncția neurocognitivă perioperatorie, PND (l. engl. *perioperative neurocognitive disorder*), s-ar putea încadra următoarele condiții clinice: NCD – disfuncția neurocognitivă ușoară sau severă (l. engl. *neurocognitive disorder, mild or major*), cu mențiunea „postoperatorie”, dacă se diagnostică în intervalul de 30 de zile – 12 luni postoperatoriu; sNCR – recuperare neurocognitivă întârziată (l. engl. *delayed neurocognitive recovery*), dacă criteriile pentru NCD se manifestă în primele 30 de zile după intervenția chirurgicală și anestezie, cu excepția delirului postoperator. În această publicație, pentru DCPO este rezervată situația aplicării testelor neurocognitive specifice, în special, în scopuri de cercetare, fără utilizarea criteriilor clinice și/sau funcționale (Mahanna-Gabrielli E. *et al.*, 2019) [7].

Lipsa unor criterii clare de diagnostic pentru DCPO

Lipsa definiției consensuale pentru DCPO determină, la rândul ei, lipsa unor criterii clare de diagnostic, aplicabile, cu predilecție, în practica clinică. Aspectele luate în discuție țin de momentul instalării DCPO, momentul testării stării cognitive, durata, gravitatea, reversibilitatea, numărul de teste aplicate, numărul de teste cu devieri și magnitudinea devierilor respective.

Problema factorilor de risc și markerilor biologici specifici

Identificarea factorilor de risc specifici, în special, celor gestionabili, orientează spre înțelegerea mai bună a mecanismelor instalării DCPO și argumentează organizarea măsurilor preventive. Cu toate că se cunosc o serie de factori de risc asociați cu DCPO (de ex., hipoxemia, hipotensiunea, vârsta înaintată, infecția, durerea, tulburările metabolice, deshidratarea, subnutriția, o serie de medicamente, hipoglicemia, tulburările electrolitice etc.), niciunul dintre ei nu este îndeajuns de specific stării date.

Probleme metodologice în testarea neurocognitivă

Este evident că o disfuncție cognitivă poate fi identificată prin aplicarea unor teste neurocognitive specifice. Însă, o serie de limitări metodologice induc, deseori, un bias semnificativ în identificarea devierii și stabilirii diagnosticului de DCPO. Este vorba de efectul de învățare, efectul plafon, momentul testării postoperatorii, influența medicamentelor și a mediului, relevanța testului ales, sensibilitatea testului în identificarea devierii dorite, pierdere follow-up-ului. Toți acești factori de bias necesită a fi diminuați prin măsuri speciale: selectarea minuțioasă a testelor, care sunt adaptate scopului propus, evitarea testării după după administrarea medicamentelor sau postoperatoriu prea precoce etc. (Newman S., 1989; Jonhson T., 2002) [8, 9].

Variabilitatea prevalenței DCPO

Numeroase studii au abordat prevalența DCPO în funcție de tipurile de intervenții chirurgicale și de vârsta pacienților. Primele au fost cercetările DCPO la persoanele în vârstă, după intervenții pe cord deschis, care au demonstrat o incidență medie de 26% la ziua 7 și de 10% la 3 luni postoperator (Moller J., 1998) [5]. Însă, incidența exactă a DCPO postoperatoriu precoce (4-7 zile) rămâne, deocamdată, necunoscută, iar rezultatele raportate de 13 spitale, participante în studiul ISPOCD 1 și 2 sunt foarte eterogene. Rămân absolut necunoscute datele referitoare la DCPO pentru pacienții de vârstă medie (Moller J., 1998, Rasmussen, 2001) [5, 6]. Disfuncția cognitivă postoperatorie este o complicație comună la pacienții care au beneficiat de chirurgia cardiacă, însă, care nu a fost, practic, studiată la pacienții care au beneficiat de chirurgia noncardiacă (Newmann M., 2001; Monk T., 2008, Selnes O., 2009) [10, 11, 12].

Problema interpretării rezultatului testării cognitive

O problemă importantă și nerezolvată rămâne a fi metoda de identificare și estimare a gravității DCPO (Moller J., 1998, Rasmussen, 2001) [5, 6]. Recomandările privind cuantificarea DCPO s-au dovedit a fi cu lacune semnificative (Murkin J., 1995; Mahanna-Gabrielli E., 2019) [7, 8]. De asemenea, sunt extrem de eterogene datele de literatură privind motivul constatării DCPO: după depășirea pragului de 1 seviere standard (DS) în 1 test; 1 DS în 2, sau 3 teste sau deviere de 25% în rezultatele a 1 sau 2 teste etc. (Rasmussen L., 2001) [6].

În aceeași ordine de idei, nu au fost studiați nici factorii de risc specifici pentru DCPO; cei raportați în literatură sunt comuni pentru numeroase complicații postoperatorii precoce și tardive, care au mecanisme diferite de survenire. Respectiv, în lipsa unor factori de risc parametrizați, suficient de specifici pentru DCPO, este dificil de argumentat și de asigurat măsuri preventive adaptate pentru reducerea probabilității și impactului asupra sănătății a disfuncției cognitive postoperatorii.

Scopul lucrării

Elaborarea criteriilor de diagnostic, identificarea factorilor de risc, a măsurilor preventive specifice în disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală miniminvazivă la tineri.

Obiectivele cercetării

- 1) De a identifica valorile de departajare „normal-anormal” prin testare neurocognitivă pre- și postoperatorie, cu elaborarea criteriilor de diagnostic la tinerii cu disfuncție cognitivă postoperatorie.
- 2) De a estima prevalența și persistența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen.
- 3) De a stabili factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorii la pacienții tineri în intervențiile chirurgicale miniminvazive pe abdomen.
- 4) De a evalua calitatea vieții pacienților tineri cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenția chirurgicală miniminvazivă pe abdomen, cu argumentarea strategiilor preventive și gestionarea factorilor de risc în disfuncția cognitivă postoperatorie.

Ipoteza de cercetare

Disfuncția cognitivă postoperatorie, o complicație descrisă la pacientul vârstnic în perioada postoperatorie după intervenții de amploare pe diferite terenuri, s-ar putea manifesta și la pacientul tânăr, după intervenții chirurgicale miniminvazive; DCPO ar avea un impact cuantificabil asupra calității vieții la 6 luni postoperatoriu. Având în vedere eterogenitatea rezultatelor testării neurocognitive, descrise în literatura științifică de profil, lipsa unor criterii standardizate de stabilire a diagnosticului clinic de disfuncție neurocognitivă postoperatorie, a fost necesar, mai întâi, de a le elabora.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

Analiza comparativă a rezultatelor testării neurocognitive, a traiectoriilor individuale ale valorilor preoperatorii și postoperatorii au permis identificarea și argumentarea valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru fiecare dintre cele 5 teste neurocognitive studiate. Combinarea rezultatelor anormale de la unul până la 5 teste a permis argumentarea criteriilor de diagnostic ale DCPO la pacienții tineri, după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen. În baza criteriilor de diagnostic stabilite, a devenit posibilă atât estimarea prevalenței entității clinice respective, cât și durata persistenței acesteia. Odată prevalența, durata de persistență și criteriile de diagnostic pentru DCPO devenite cunoscute, a

fost posibil de identificat și de parametrizat factorii specifici de risc, cu fundamentarea, în consecință, a măsurilor preventive.

Problema științifică importantă soluționată în teză

Cercetarea efectuată a permis, în premieră, identificarea valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru 5 teste neurocognitive, aplicabile în perioada perioperatorie, precum și formularea unor criterii clare de diagnostic a disfuncției cognitive postoperatorii. A fost demonstrat că disfuncția cognitivă postoperatorie se întâlnește nu doar la pacienții vârstnici sau doar după intervenții chirurgicale majore, ci și după intervenții chirurgicale miniminvasive efectuate la pacienți tineri. A fost stabilit, că disfuncția cognitivă postoperatorie se poate instala în următoarele 5-7 zile postoperatoriu și are o durată de persistență de până la 6 luni, fiind o condiție clinică reversibilă.

Importanța teoretică a cercetării

Metoda de determinare a valorilor de departajare „normal-anormal”, utilizată în prezenta lucrare a permis argumentarea și elaborarea criteriilor de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie, bazată pe cele 5 teste neurocognitive, utilizate și analizate. Metoda respectivă de determinare a valorilor de departajare „normal-anormal” poate fi utilizată și pentru alte teste neurocognitive sau pentru teste psihometrice. Identificarea factorilor de risc, înregistrați în perioada perioperatorie și asociați cu disfuncția cognitivă postoperatorie permit teoretizarea asupra mecanismelor posibile de instalare și evoluție a DCPO, care completează teoriile existente. Lucrarea extinde paradigma noțiunii de disfuncție cognitivă postoperatorie de la persoanele vârstnice și intervenții majore până la persoanele tinere, beneficiare de intervenții miniminvasive.

Valoarea aplicativă a lucrării

Cercetarea științifică de față oferă un instrument de diagnostic al disfuncției cognitive postoperatorii, bazat pe 5 teste neurocognitive, care poate fi utilizat pentru pacienți de diverse vârste, profiluri și care beneficiază de intervenții chirurgicale de diferit grad de complexitate. Stabilirea valorilor de departajare „normal-anormal” ale testelor neurocognitive studiate permite medicului clinicist să stabilească cu exactitate diagnosticul de DCPO. Factorii de risc identificați permit aplicarea strategiilor preventive înainte de declanșarea disfuncției cognitive postoperatorii, reducând substanțial riscul instalării ei și, în consecință, a urmărilor la distanță.

Aprobarea rezultatelor științifice

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la:

- Congresul III Internațional al Societății de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău, 2012;
- Conferința Științifică anuală a Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, Chișinău, 2012 și 2014;
- Al 38-lea și cel de-al 40-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, România, 2012 și, respectiv, 2014;
- Conferința Științifică a Studenților, Rezidenților și Tinerilor Cercetători „*In Memoriam, Valeriu Ghereg*”, Chișinău, 2012 și 2014;
- Congresul IV Internațional al Studenților și Tinerilor Doctori „*MedEspera*”, 2012, Chișinău;
- Cursul Național de Ghiduri și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara, România, 2014 și 2015;
- Conferința anuală a tinerilor specialiști ai Institutului de Medicină Urgentă „*Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale*”, Chișinău, 2015;
- Congresul IV Internațional al Societății de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău, 2015;
- Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „*Nicolae Anestiadi*” și al III-lea Congres de Chirurgie Miniinvazivă și Ultrasonografie „*V. M. Guțu*” din Republica Moldova, Chișinău, 2019;

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul:

- Ședinței comune a Catedrelor de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” și nr. 2 ale USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 15 din 04.06.2019);
- Ședința Seminarului Științific de Profil „Anesteziologie și Terapie Intensivă” (procesul verbal nr. 8 din 13 noiembrie 2019).

Publicații la tema tezei

Materialele tezei au fost reflectate în 13 publicații, inclusiv, 2 lucrări fără coautori, 1 articol în revistă internațională recunoscută, 4 articole în reviste naționale și 6 teze ale comunicărilor naționale și internaționale, 2 obiecte de proprietate intelectuală.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este compusă din: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 166 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 13 figuri și 24 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări științifice.

Cuvinte cheie

Disfuncție cognitivă postoperatorie, testare neurocognitivă, chirurgie abdominală.

Sumarul capitolelor tezei

În **Introducere** este reflectată și argumentată actualitatea temei de cercetare, trecute în revistă aspectele, deocamdată, necunoscute ale problemei abordate. Sunt definite problema de cercetare, ipoteza studiului, formulate scopul și obiectivele lucrării. Este descrisă noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor științifice obținute.

Capitolul 1 „Disfuncția cognitivă postoperatorie: date actuale, controversate, probleme nesoluționate și perspective (revista literaturii)”. Conform Bordului American de Anestezilogie (2004), definiția actuală a anestezilogiei și medicinei perioperatorii este: „o continuitate a asistenței medicale, acordate pacientului, care implică evaluarea preoperatorie, asistența intraoperatorie și cea postoperatorie, precum și gestionarea sistemelor și resurselor umane, care întrețin activitățile date” [14].

În prezent, pe lângă reușita tehnică a intervenției chirurgicale și evitarea complicațiilor cu risc vital, se atrage o atenție din ce în ce mai sporită siguranței și confortului pacientului pe durata spitalizării, cu prevenirea sau reducerea probabilității survenirii a numeroase complicații postoperatorii precoce și tardive [15].

În ultimii 20 de ani, au fost descrise o serie de complicații tardive, cu mecanism incomplet elucidat, dar cauzate, în mod sigur, de actul anestezico-chirurgical, în colaborare cu antecedentele, particularitățile socio-demografice și ambianța pacientului: durerea cronică postoperatorie, accidentele vasculare cerebrale asociate cu profunzimea anesteziei, recidivarea și metastazarea tumorală, disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO).

Cu toate că ceva asemănător („nebulia postanestezică”) a fost descris încă în 1887 de George H. Savage în *British Medical Journal*, comunicările despre tulburările cognitive postoperatorii au fost sporadice până în anul 1998, când au fost raportate rezultatele primului studiu multicentric internațional ISPOCD-1 [6]. De atunci, numărul de publicații care au abordat diferite aspecte ale DCPO a crescut exponențial.

Principala teorie despre mecanismele disfuncției cognitive postoperatorii este cea *neuroinflamatorie*. Conform Li R. și coaut. [16], inflamația produsă în plaga operatorie de intervenția chirurgicală este „exportată” spre sistemul nervos central prin intermediul mediatorilor inflamatori (IL-1 β , IL-6, TNF, NF-kB etc.) și al moleculelor tiparului de leziune celulară (DAMP). Aceștia din urmă permeabilizează bariera hemato-encefalică și activează, ulterior, astrocitele, care devin inițiatorii unei inflamații neurogene fie în zonele cu activitate metabolică neuronală intensă (ex., hipocamp), fie în zonele cu perfuzie cerebrală diminuată din varii motive. Pe fundal inflamator, se activează și mecanismele stresului oxidativ și al peroxidării lipidelor.

O altă teorie este cea a *disbalanței de mediatori*, care este, mai curând, o completare a primei teorii enunțate. Kalb A. și coaut., au demonstrat că rețelele neuronale colinergice au un rol important în suprimarea răspunsului inflamator: administrarea de inhibitori ai acetilcolinesterazei a redus neurodegenerarea din cortex și hipocamp [17].

Teoria genetică accentuează rolul polimorfismului genelor în populație, care determină particularitățile individuale de reglare a inflamației, metabolismului lipidic, hemostazei, reactivității microvasculare etc. La pacienții cu DCPO, au fost identificate asocieri semnificative cu anumite alele ale genelor (de ex, alela APOE ϵ 4 a apolipoproteinei a fost asociată cu o frecvență sporită de delir postoperator, iar varietatea genetică a proteinei C-reactive și a P-selectinei – cu declinul cognitiv după intervenții pe cord [18, 19].

Aceste mecanisme sunt foarte asemănătoare celor descrise și în cazul cronicizării durerii postoperatorii, cu atât mai mult că a fost găsită o asocieră strânsă dintre durere și DCPO. În acest caz, se poate de evocat și implicarea unui alt fenomen, mai rar menționat în literatura dedicată DCPO – *neuroplasticitatea maladaptivă*, proces influențat, în mare măsură, de starea persistentă de anxietate, depresie, durere, profil de personalitate hipervigilentă, condiționare negativă, disreflexie vegetativă etc [20].

Cele 4 mecanisme, descrise anterior (neuroinflamația, disbalanța de mediatori, neuroplasticitatea maladaptivă și polimorfismul genetic) se pot materializa în disfuncție cognitivă postoperatorie doar după o intervenție chirurgicală (efectuată, bineînțeles, cu anestezie), cu concursul unor factori de risc specifici.

Referitor la factorii de risc, se poate menționa faptul că ei sunt similari pentru diferite patologii, complicații, stări, însă parametrii care-i caracterizează (rația Odds, riscul relativ, valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă, raportul de verosimilitate) sunt foarte diferiți ca și valoare. Cu toate că factorii de risc, în cazul DCPO, au fost stabiliți pentru diferite tipuri de intervenții chirurgicale (preponderent, majore) și la diferite contingente de pacienți (de ex., pacienți vârstnici, femei însărcinate sau persoane după accident vascular cerebral), aceștia nu

au fost descriși și parametrizați pentru pacienții tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen. Dat fiind faptul că inducerea DCPO este multifactorială, factorii de risc pot proveni, inclusiv, din perioada preoperatorie, intraoperatorie și cea postoperatorie. Deoarece pacienții chirurgicali au, deseori, comorbidități, antecedente personale și de sănătate, particularități socio-demografice, antropometrice, psihoemoționale, pentru care primesc o medicație specifică de lungă durată, cumulează și factorii de risc specifici pentru condițiile anterior menționate [21].

În contextul managementului perioperator contemporan al pacientului chirurgical, cele mai bune rezultate le-a oferit conceptul de reabilitare postoperatorie accelerată [22]. Conceptul dat se bazează pe o atitudine proactivă, standardizată, care constă în informarea și instruirea pacientului, condiționarea lui pozitivă, mobilizare postoperatorie rapidă, lipsa medicației anxiolitice preoperatorii, un bun control al durerii perioperatorii, utilizarea preponderentă a tehnicilor locoregionale de anestezie, alimentare postoperatorie precoce, evitarea plasării de drenaje și sonde, precum și pe stratificarea și gestionarea eficientă a factorilor de risc modificabili. Aceste măsuri, luate împreună, au determinat reducerea semnificativă a duratei de spitalizare, a incidenței și severității complicațiilor postoperatorii precoce și tardive. Această strategie se înscrie perfect în cadrul abordat al lucrării de față: diagnosticarea și prevenirea DCPO (la pacienții tineri, operați pe abdomen) [22].

Capitolul 2 „Metodologia cercetărilor și a analizei statistice” descrie în detaliu metodologia cercetării din cadrul tezei. Este prezentat designul cercetării, este relatat amănunțit procesul de evaluare a pacienților incluși în studiu. Este explicată modalitatea de aplicare a testelor neurocognitive selectate pentru testarea neurocognitivă a pacienților înrolați. Sunt prezentate criteriile de includere, non includere și excludere.

Tot în capitolul dat, este menționat fluxul pacienților, înrolați în cercetare. Este argumentat calculul numărului necesar de pacienți pentru testarea ipotezei științifice înaintate. Este menționată metodologia de validare a factorilor de risc pentru DCPO. Sunt descrise testele statistice aplicate la analiza datelor primare. Sunt menționați factorii de bias, neajunsurile metodologice, punctele forte și cele slabe ale cercetării realizate.

Capitolul 3 „Stabilirea și argumentarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției cognitive postoperatorii” sunt prezentate rezultatele obținute în urma aplicării metodei elaborate de identificare a valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” ale testelor neurocognitive aplicate.

Sunt menționate, totodată, diverse metode de cuantificare și evaluare a disfuncției cognitive postoperatorii pentru multe tipuri de intervenții chirurgicale, utilizate de alți autori,

preponderent, la pacienți de vârstă înaintată. Standardizarea modalității de testare, a criteriilor diagnostice este o misiune dificilă, deoarece performanța cognitivă a fiecărei persoane în parte este diferită, acest fapt fiind dependent de nivelul educației, rezervelor proprii neuronale, factorilor ambientali și sociodemografici, precum și de diferite condiții în care se află persoana în momentul testării (oboseală, insomnie, stres, durere, incertitudine, griji etc).

Sunt prezentate rezultatele generale, populaționale, ale testării cognitive preoperatorii și postoperatorii. Este fundamentată metoda de diagnostic a DCPO, în baza valorilor de departajare ale testelor neurocognitive aplicate în cercetare. Au fost estimate prevalențele DCPO la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen. Este trasat algoritmul de diagnostic al DCPO. Capitolul se finalizează cu o sinteză a rezultatelor obținute.

Capitolul 4 „Factorii de risc pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie și calitatea vieții la 6 luni după intervenția chirurgicală”. În capitolul dat, a fost testată calitatea de factor de risc (testare-screening) pentru 68 de parametri unici, care reprezentau date sociodemografice, comorbidități, evenimente perioperatorii, antecedente, tratamente, statut psihoemoțional etc., prin prisma celor 5 teste neurocognitive utilizate în cercetare. Totodată, factorii de risc pentru DCPO identificați în urma propriilor cercetări, sunt comparați cei cu literatura în specialitate de domeniu. Astfel, au fost identificați noi factori de risc, în mare parte – gestionabili. Rezultatele cu teste statistice semnificative sau la limita semnificației sunt prezentate detaliat în tabelele.

Partea a doua a capitolului 4 prezintă rezultatele evaluării calității vieții pacienților tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen la distanță de 6 luni postoperatoriu (comparativ, cu și fără disfuncție neurocognitivă postoperatorie. S-a constatat că, cel mai mult au avut de suferit percepția stării de sănătate generală, capacitatea de socializare, suferința emoțională, suferința fizică. Această constatare conferă o importanță suplimentară măsurilor preventive pentru instalarea DCPO, descrise și argumentate în partea a treia a Capitolului 4.

Lucrarea se finalizează cu prezentarea concluziilor generale și a recomandărilor practice de nivel național, instituțional și al locului de muncă.

1. DISFUNCTIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE: DATE ACTUALE, CONTROVERSE, PROBLEME NESOLUȚIONATE ȘI PERSPECTIVE (REVISTA LITERATURII)

1.1 Influența anesteziei și intervenției chirurgicale asupra sistemului nervos central

1.1.1. *Fundamentele structural-funcționale ale disfuncției cognitive: dincolo de ariile Brodmann*

Cortexul cerebral are un rol cheie în memorie, atenție, conștientizare perceptuală, gândire, limbaj și conștiință. Din însăși denumirea de „*disfuncție cognitivă postoperatorie*”, se poate deduce că entitatea patologică respectivă implică cortexul cerebral, care include, în linii mari, zone motorii, senzoriale și asociative. Zonele senzoriale primesc și procesează informația de la simțuri (vizual, gustativ, auditiv, tactil), iar zonele motorii ghidează mișcările voluntare. Funcțiile cognitive sunt localizate și asociate cu regiuni specifice ale creierului. Încă de la începutul secolului XX (1909), neurologul german Dr. Korbinian Brodmann, a descris 43 de regiuni (arii) ale cortexului cerebral uman și al maimuțelor, care se deosebesc una de alta după morfologia celulară și modul de organizare al conexiunilor. El a fost pionierul cartografierii structurale a creierului [23]. Chiar și în prezent, aceste hărți corticale sunt luate drept referință pentru a suprapune activarea cerebrală funcțională la (micro)structura anatomică, cu toate că datele recente demonstrează o neconcordanță dintre ele [24].

Noile posibilități ale opticii computaționale și ale cartografierii probabilistice, dar și ale marcării moleculare, au demonstrat complexitatea extremă a organizării structural-funcționale a creierului chiar și în interiorul clasicelor arii Brodmann. Datele actuale au impus redefinirea conceptului de „arie cerebrală” și abordarea paradigmei „creierului ca un tot-întreg”, cu includerea distribuirii spațiale 3D a fibrelor neuronale și a conectivității structurale. În prezent, au fost elaborate noi hărți de cito- și mieloarhitectonică cerebrală în baza cercetărilor lui Voghts, care a descris 185 de arii cerebrale distincte [25].

Din câte se constată, chiar și aceste performanțe reprezintă doar primul pas în studierea organizării structural-funcționale a creierului (actualmente, pentru o descriere exactă a tuturor conexiunilor cerebrale, posibilitățile computaționale contemporane se limitează la volumul unui creier de muscă). Fără a avea scopul explicit de trece în revistă citoarhitectura cerebrală în viziune contemporană, ne vom limita la următorul concept: conexiunile sinaptice cerebrale (cu neuromediatorii corespunzători, receptorii corespunzători și patternurile moleculare corespunzătoare), de o densitate anumită, au o distribuție și o conectivitate tridimensională

foarte exactă. Împreună cu rețeaua astrocitară cerebrală și a interacțiunii funcționale neuron-astrocit-endoteliocit, asigură continuu mecanismele stării de conștiență, cu toate componentele cogniției. Influențele interne și externe, perceptuale și nonperceptuale, modifică continuu arhitectura și conectivitatea cerebrală (densitate sinaptică, receptori, neuromediatorii, canale ionice, enzime), realizând, astfel, mecanismele de neuroplasticitate și remodelare cerebrală. Aceste fenomene au fost descrise în special, în cazul tumorilor cerebrale, a maladiilor neurodegenerative sau al durerii cronice.

În mod analogic, disfuncția neurocognitivă (postoperatorie, în cazul dat), neapărat va afecta elementele menționate, inducând manifestări detectabile fie la testare neurocognitivă, fie observabile clinic, cu consecințe tranzitorii sau permanente, precoce sau la distanță. Însă, acest bloc de cunoștințe va fi foarte utilă în înțelegerea mecanismelor disfuncției cognitive postoperatorii.

1.1.2. Influența anestezicelor și a profunzimii anesteziei asupra creierului

Anestezia generală în medicina contemporană s-a dezvoltat vertiginos, fapt ce a permis realizarea intervențiilor chirurgicale la pacienți de vârste extreme și cu comorbidități severe. Cu toate acestea, anestezicele utilizate în timpul anesteziei generale au acțiune centrală care, probabil, nu este lipsită de consecințe. În anul 2000, cercetătorii americani, Olney J. *et al.* [26], vin cu o publicație, în care sunt elucidate acțiunile nefaste ale unor agenți (*etanolul, ketamina, protoxidul de azot, barbituricele, benzodiazepinele, isofluranul și propofolul*) asupra SNC.

Aceste substanțe sunt în stare să distrugă un număr mare de neuroni ai creierului aflat în curs de dezvoltare. Mecanismul prin care se produce această injurie este interferența acțiunii neurotransmițătorilor glutamat și GABA la receptorii N-metil-D-aspartat (NMDA) și GABA-A în timpul perioadei de formare a sinapselor. Interferența acestor neurotransmițători în timpul sinaptogenezei din ultimul trimestru de sarcină și în primul an de viață, duce la moartea neuronală prin apoptoză. Utilizarea altor preparate în context medical, cu efect de sedare sau anticonvulsivant în anestezia pediatrică și cea obstetricală, de asemenea, duce la injuria creierului imatur [26].

În publicația efectuată de către Culley D. *et al* [27], sunt elucidate efectele toxice și neuro-degenerative ale anestezicelor generale asupra creierului. Autorul afirmă precum că agenții utilizați în anestezia generală ar avea o pondere mai mare asupra creierului în curs de dezvoltare și asupra creierului persoanelor vârstnice. Rezultate controversate găsim, însă, în studiul lui Zhu J. *et al.* [28], unde a fost demonstrat că *sevofluranul* are un efect protectiv asupra creierului și previne apariția injuriei cerebrale. Aceeași teorie o susține și Eckel B. *et al.* [29].

Astfel, în studiul său, a fost efectuată anestezia cu *isofluran* la șoareci, fără a interveni chirurgical. Rezultatele obținute demonstrează că performanța cognitivă a șoarecilor nu a fost afectată de anestezicul inhalator.

Acțiunea anesteziei generale este dată nu numai de componența chimică a preparatului, dar și de concentrația plasmatică a acestuia. În studiul prospectiv a lui Harmon D. *et al.* [30], care susține că manifestarea DCPO la pacienții cu by-pass coronarian a fost direct proporțională cu concentrația plasmatică (presiunea parțială) a *protoxidului de azot*. Rezultatele obținute demonstrează că 62% dintre pacienți suferă de disfuncție cognitivă postoperatorie la 4 zi postoperatoriu și 49% – la 3 luni.

Dressler I. *et al* [31], într-un studiu efectuat pe pacienții ce urmau o intervenție chirurgicală sub protecția anesteziei generale după obiectivul de concentrație plasmatică (tehnica TCI/AIVOC de anestezie), a urmărit funcțiile psihomotorii post anestezice, care au fost afectate în primele 24 de ore postoperator. Conform Heinke W. *et al.* [32], anesteziile produc schimbări în statutul comportamental al pacienților prin intermediul a două mecanisme: dozele specifice necesare pentru suprimarea neuronală în diferite tipuri de anestezie și întreruperea interactivității funcționale, cu redistribuirea rețelelor neuronale.

Neuroimagistica funcțională completează evaluările electrofiziologice și comportamentale ale activității creierului în timpul anesteziei, elucidând efectele de distrugere neuronală și ale rețelelor neuronale în timpul anesteziei, astfel, conduce la apariția disfuncției cognitive specifice.

Analizând acțiunea anesteziei generale prin prisma profunzimii anesteziei, descoperim publicația lui Jildenstal P. *et al.* [33], unde profunzimea anesteziei a fost ghidată cu ajutorul potențialului auditiv evocat. Monitorizarea potențialului auditiv evocat a permis micșorarea dozelor agenților anestezici, fapt ce a condus la o mai bună stabilizare cardiovasculară, cu micșorare intraoperatorie a necesarului de fluide și vasopresori.

Declinul cognitiv în chirurgia minoră oftalmică a fost de scurtă durată și fără sechele pe termen lung. Astfel, se poate susține că și managementul anesteziei își are rolul lui în influența asupra SNC. Într-o metaanaliză, efectuată de Kavanagh T. *et al.* [34], vine cu concluzii evidente că managementul anestezic poate exercita o serie de influențe asupra rezultatelor postoperatorii pe termen lung. Astfel, este demonstrat faptul că evitarea anesteziei generale la vârstnici reduce DCPO pe termen lung, iar evitarea anesteziei generale la copii reduce efectele secundare neurocognitive pe termen lung asupra creierului imatur.

1.1.3. Definind entitatea clinică de „disfuncție cognitivă postoperatorie”

Dezvoltarea progresivă a chirurgiei și asistenței anestezice a condus la posibilitatea acordării asistenței medicale pacienților de vârste extreme [35]. Din păcate, vulnerabilitatea creierului în cazul vârstelor extreme față de stresul chirurgical poate afecta negativ atât speranța de viață, cât și calitatea vieții. Astfel, s-a constatat că declinul cognitiv este observat la mulți pacienți după intervenții chirurgicale [1]. Performanța cognitivă ilustrează activitatea mentală care implică atenția, percepția și memoria.

Disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO) descrie deteriorarea acestor funcții corticale fundamentale, care se manifestă după procedura chirurgicală. Disfuncția cognitivă postoperatorie este un sindrom multifactorial, observat, îndeosebi, la pacienții vârstnici, mai ales după intervenții chirurgicale majore și este caracterizat printr-un declin în atenție, percepție, memorie, gândire, abilitate de prelucrare a informației, precum și prin dereglarea ciclului somn-veghe după actul chirurgical [5].

În ultimul deceniu, anesteziștii, chirurgii, geriatrii și specialiștii în terapie intensivă par să fie din ce în ce mai implicați în studiul DCPO [5]. În intervențiile cardiace, ortopedice, și ale chirurgiei generale, DCPO se numără printre problemele clinice cele mai răspândite și dificile. Diagnosticul implică testarea neurocognitivă pre- și postoperatorie [38].

DCPO se manifestă, în mod obișnuit, în câteva săptămâni sau luni și persistă timp îndelungat. În consecință, pacienții își pot pierde locurile de muncă, autonomia socială, ceea ce ar putea afecta grav calitatea vieții acestora. Din păcate, studiile metodologice ale trăsăturilor și cauzelor apariției DCPO au fost demarate abia în ultimul timp, din motivul numărului tot mai mare de proceduri chirurgicale la vârstnici, care este categoria de populație cu cel mai mare risc pentru această afecțiune [39].

Unul dintre primele studii ale DCPO a inițiat-o George H. Savage, inspector medical, medic-rezident și lector în anomalii mentale la Spitalul Guy, Londra. În lucrarea sa, intitulată „*Insanity following the use of anesthetics in operations*”, publicată de *British Medical Journal* în 1887, autorul a ilustrat o serie de cazuri în care „nebunia postanestezică” (asemănătoare cu DCPO) apare ca urmare a utilizării anesteziei [40]. Savage a explicat tulburarea cognitivă observată prin efectele medicamentelor, a factorilor predispozanți chirurgicali, a particularităților individuale ale pacienților.

Utilizarea cloroformului, eterului sau belladonei în inducție a determinat o stare de manie, deliriu sau pierderea memoriei, îndeosebi la vârstnici. Alte studii au fost inițiate pentru a demonstra geneza patogenetică a DCPO, ca o consecință a utilizării anesteziei, alterărilor

hemodinamice perioperatorii, tulburărilor de oxigenare și a altor factori declanșatori, asociați perioadei perioperatorii, cum ar fi utilizarea benzodiazepinelor, prezența cancerului și altor comorbidități neurovasculare sau neurodegenerative [41].

DCPO are o incidență bimodală, care reprezintă un regres cognitiv reversibil pe parcursul perioadei postoperatorii și un regres cognitiv întârziat cu 3-5 ani, care poate fi un simptom relevant pentru demență. Conform grupului *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction* (ISPOCD), incidența DCPO la pacienții vârstnici, care au suferit o intervenție chirurgicală majoră non-cardiacă, a fost de 25,8% la o săptămână postoperator și de 9,9% – după 3 luni de zile. În cazul chirurgiei cardiace, aceasta a atins o incidență mai înaltă, ajungând la 40% [5].

Prevalența DCPO la pacienții care au suportat intervenții chirurgicale electiv pentru protezarea de șold este de 22% [5]. Mai multe studii privind DCPO au încercat, de asemenea, să stabilească dacă această condiție este auto-limitantă sau progresivă și, totodată, au interpretat evoluția DCPO în perioada postoperatorie, care poate fi, în mare parte, reversibilă și rar persistă pe termen lung [5].

1.2 Teoriile patogenetice ale disfuncției cognitive postoperatorii

1.2.1. Teoria neuroinflamatorie

Riedel B. *et al.* [42] vine cu o analiză a datelor recente în a înțelege fiziopatologia DCPO. Datele sugerează că apariția DCPO este mediată de răspunsul neuroinflamator, care este în strânsă legătură cu intervenția chirurgicală. Bariera hemato-encefalică este un strat de endoteliu specializat, care este foarte sensibil la injuria inflamatorie. Prin urmare, sindromul neurocognitiv, de asemenea, este caracterizat prin neuroinflamație. Schimbările inflamatorii pot permeabiliza bariera hemato-encefalică, facilitând, astfel, migrația macrofagilor în creier, care afectează sinapsele și neuronii, iar ca urmare, duce la apariția DCPO. Apare întrebarea de relație de cauzalitate între procesul inflamator, disfuncția endotelială și DCPO. Evaluările disfuncției endoteliale pot fi făcute indirect, prin constatarea inflamației sistemice, care poate indica și la o disfuncție cerebrală, inclusiv delir și DCPO.

Inițierea periferică a inflamației și exportul de inflamație. Este binecunoscut faptul că trauma chirurgicală aseptică provoacă inflamație la locul inciziei, care este amplificată de citokinele pro-inflamatorii. Celulele deteriorate din locul leziunii chirurgicale eliberează în mod pasiv mici molecule, cunoscute drept *tipare moleculare asociate leziunii* (DAMP-uri) [16]. În particular, un „membru” DAMP, cunoscut sub numele de *grupul de mobilitate înaltă a box-*

proteinei de tip 1 (l. engl. *high mobility group box protein-1*, HMGB1) este eliberat în urma traumelor chirurgicale și se leagă de *receptorii Toll-like* (TLRs) și receptorul pentru *producții finali cu glicozilare avansată* (l. engl. *advanced glycation end-products*, RAGE) de pe membrana celulară a macrofagelor derivate din mădura osoasă (l. engl., *bone-marrow-derived macrophage*, BMDM) [16, 44].

Studiile efectuate la om au arătat că nivelurile plasmatice ale HMGB1 sunt corelate cu nivelul inflamației atât în chirurgia non-cardiacă, cât și în stările inflamatorii non-chirurgicale. Când sunt legați prin HMGB1, TLR-4 și RAGE activează *factorul nuclear kappa B* (NF-κB), un factor de transcripție, care reglează exprimarea citokinelor proinflamatorii. În mod normal, NF-κB citosolic este legat la inhibitorul *NF-κB IκB*, fiind într-o stare inactivă. Totuși, atunci când IκB este fosforilat de kinaza IκB (IKK), NF-κB este eliberat și intră în nucleu, provocând o reglare pre-inflamatorie a citokinei. Odata activate de NF-κB, citokinele proinflamatorii *interleukina-1 beta* (IL-1β), IL-6 și *factorul de necroza tumorală alfa* (TNFα) cauzează eliberarea ulterioară a HMGB1 în modalitate tip feed-back pozitivă, amplificând, astfel, răspunsul inflamator [45]. În plus, IL-1 și TNFα pot provoca activarea în continuare a NF-κB, rezultând reglarea crescătoare a izoenzimei ciclooxygenazei (COX-2). Există o asociere puternică între creșterile citokinelor proinflamatorii serice și POCD [46].

Citokinele proinflamatorii periferice perturbă permeabilitatea barierei hemato-encefalice prin intermediul metaloproteinazelor de up-reglare COX-2 și al metaloproteinazelor matriceale (MMP), permițând intrarea citokinelor proinflamatorii în SNC. În mod obișnuit, bariera hemato-encefalică este alcătuită din joncțiuni strânse, care se rețin împreună cu proteinele transmembranare (occludine, claudine, molecule de adeziune joncțională) între celulele endoteliale neurovasculare [47]. Cu toate acestea, citokinele pro-inflamatorii IL-1 și TNFα pot amplifica expresia COX-2 în celulele endoteliale neurovasculare, ceea ce promovează sinteza prostaglandinelor locale și perturbă bariera hemato-encefalică [48]. TNFα, IL-1p și IL-6 s-au găsit, toate, în lichidul cefalo-rahidian uman după trauma chirurgicală [49].

Creșterea citokinelor în SNC a fost, de asemenea, asociată cu disfuncția cognitivă la om. Aceste date sugerează că permeabilizarea barierei hemato-encefalice este asociată cu afluxul de citokine și cu insuficiența cognitivă. Totuși, această dovadă nu exclude posibilitatea ca elevația citokinei să poată fi generată local în SNC.

Dovezi recente din studiile pe animale și la om sugerează că stresul oxidativ, în mod independent, poate contribui la instalarea disfuncției cognitive postoperatorii. Neuronii hipocampali sunt metabolic foarte activi și sunt unii dintre cei mai sensibili neuroni la stresul

oxidativ. Rezultă că leziunile hipocampice din stresul oxidativ pot avea efecte profunde asupra memoriei și a orientării în spațiu [50].

Răspunsul inflamator sistemic, în combinație cu modificările endocrinologice, metabolice și imunologice, are un rol esențial în recuperarea și vindecarea rănilor. Cu toate acestea, studiile recente arată că statutul inflamator este asociat cu rezultate perioperatorii negative. Prin urmare, intervențiile care modulează răspunsul inflamator, intervenția chirurgicală, anestezia și preparatele farmacologice, pot spori atât viteza de recuperare, cât și reduce din complicațiile postoperatorii. Conform cercetărilor lui Nicholson G. *et al.* asupra fiziologiei plăgilor, polimorfismul genetic este important în determinarea răspunsului inflamator sistemic. Întrucât majoritatea studiilor au fost efectuate în chirurgia cardiacă, pentru a reflecta predominarea lor în practica clinică, sunt necesare mai multe studii în chirurgia generală [51].

1.2.2. Teoria disbalanței de mediatori

Ultimele studii tot mai mult tind a demonstra sau depista relația dintre apariția DCPO ca urmare a disbalanței mediatorilor. Citokinele activate de careva factori în timpul intervenției chirurgicale sunt capabili să afecteze sistemul de operare a memoriei. Interleukina (IL)-1 β este unul dintre mediatorii importanți care duce la dezvoltarea răspunsului inflamator în creier. Efectele IL-1 β , sunt de ordin local, dependente de concentrație și, anume, acționează la nivel de hipocamp și cooperează cu memoria. Lipopolizaharidele, unul din componentele membranei externe a bacteriilor gram negative, sunt un trigger puternic al răspunsului inflamator. Confirmarea acestor date le găsim în publicațiile lui Fidalgo A. *et al.* [52].

Calea antiinflamatorie colinergică este un mecanism neuro-umoral, care joacă un rol important în suprimarea răspunsului inflamator. Utilizarea inhibitorilor acetilcolinesterazei crește transmisia colinergică, prin urmare, poate acționa ca o abordare potențială pentru a preveni neuroinflamația. Kalb A. *et al.* [17] utilizează modelul animal pentru a ajunge la rezultatele în care utilizarea intraoperatorie a inhibitorilor acetilcolinesterazei duce la micșorarea răspunsului pro-inflamator, precum și neurodegenerarea în cortex și hipocamp.

1.2.3. Teoria polimorfismului genelor

Apolipoproteina E (APOE). APOE este o lipoproteină cu masa moleculară mică, sintetizată, preponderant, în ficat, care are menirea de a urmări metabolismul colesterolului. Există 3 tipuri de APOE: E2, E3, E4, fiind codificate ca alele e2, e3, e4. Conform Gerdes *et al.*

[54], alela e4 este cea care corelează cu patologii specifice, precum ateroscleroza și boala Alzheimer. Deținătorii acestei alele au o restabilire dificilă după injuria cerebrală.

Tardiff B. *et al.* [55], în studiul efectuat pe 65 de pacienți operați pe cord, a dozat concentrația plasmatică a APOE (anume, alela e4). Analizând datele preoperatorii a setului de teste neuropsihologice, vârsta și nivelul educației, găsește o asociere semnificativă dintre APOE e4 și DCPO la o distanță de 6 săptămâni după intervenția chirurgicală.

În anul 2007, Leung J. *et al.* [18], afirmă că APOE alela e4 este factorul predispozant în apariția tardivă a delirului postoperator. Rezultate controversate ne oferă Abildstrom H. *et al.* [57] în urma cercetărilor efectuate pe un lot de 976 de pacienți în vârstă de 40 de ani, după chirurgie noncardiacă. Echipa relevă faptul că DCPO nu este asociată cu prezența APOE alela e4. La aceeași concluzie ajunge și McDonagh D. *et al.* [58], afirmând că prezența pacienților cu genotipul respectiv al APOE nu corelează cu DCPO în chirurgia non-cardiacă.

Teoria polimorfismului genetic în reglarea biologică inflamatorie, adeziunea celulară, sistemul de coagulare, metabolismul lipidic și reactivitatea vasculară este ținta ipotezei lui Mathew J. *et al.* în apariția disfuncției cognitive postoperatorii [59]. Autorii și-au propus să urmărească 37 de nucleotide unice, asociate cu declinul cognitiv la 6 săptămâni postoperatoriu. Varietatea genetică a proteinei C-reactive și a P-selectinei au fost acele, care au avut interferență cu declinul cognitiv după intervențiile chirurgicale cardiace. Prin urmare, prezența la pacienți a variabilității genetice date poate fi considerată drept factor de risc care ar necesita o strategie antiinflamatorie perioperatorie.

1.3 Disfuncția cognitivă postoperatorie prin prisma medicinei bazate pe dovezi

1.3.1. DCPO în chirurgia cardiacă și vasculară

Primele cercetări în a demonstra prezența DCPO au fost efectuate în chirurgia cardiacă; ulterior, o varietate mare de studii au fost realizate. Complicațiile cerebrale sunt consecința frecventă a chirurgiei cardiace. Conform lui Rasmussen L *et al.*, incidența DCPO în chirurgia cardiacă variază de la 30% până la 80% în prima săptămână postoperatorie și până la 60% după câteva luni [60]. Studiul recent, efectuat de către Toeg H. *et al.* [61], confirmă prezența DCPO în chirurgia cardiacă la circa 38% din cazuri la externare și la 19% – la 3 luni postoperatoriu. Disfuncția cognitivă, apărută în urma intervențiilor cardiace, are o pondere crescută la pacienții vârstnici, cu o incidență de până la 80,7%, conform Tournay-Jetté E. *et al.* [62].

Manifestarea plenară a DCPO anume în chirurgia cardiacă este legată de o combinație a trei factori, care sunt, adesea, asociați cu bypassul cardiopulmonar (CPB), care produce încărcătură embolică, hipoperfuzie și răspuns inflamator. Cu toate acestea, astfel de factori și

consecințele lor cerebrale potențiale nu sunt exclusive doar pentru CPB, dar se pot întâlni și în intervenții minore, cum ar fi angiografia transcutanată.

DCPO a fost documentată în diferite tipuri de intervenție chirurgicală. Astfel, Evered L. *et al.* [63] a realizat o cercetare, având drept scop de a compara diferite tipuri de intervenții chirurgicale, în urma cărora a fost depistată DCPO. Evered L. a inclus pacienții ce au suportat angiografie coronariană cu sedare, artoplastie totală de șold și by-pass coronarian, toate – sub protecția anestezie generale. Ca urmare, la 7 zi postoperatorie, DCPO a fost mai frecventă la pacienții ce by-pass coronarian, dar după 3 luni, la reexaminarea pacienților nu au fost detectate diferențe între cele 3 tipuri de intervenții chirurgicale.

Newman M. *et al.* [10] a comunicat că trei sferturi dintre pacienții ce au suportat un by-pass coronarian suferă de disfuncție cognitivă la externare și circa o treime – la 6 luni postoperator. Apoi, tot Newman M. a revenit cu un studiu asupra pacienților peste 5 ani postoperator, pentru a evalua persistența disfuncției cognitive postoperatorii pe termen lung. Manifestarea DCPO la 5 ani a fost similară cu cea de la externare. Predictorii persistenței DCPO pe termen lung a fost prezența declinului cognitiv la externare, astfel, este justificată inițierea unui tratament precoce pentru DCPO. Un studiu similar, efectuat de către Knipp S *et al.* [65], reconfirmă rezultatele expuse anterior.

Prezența disfuncției cognitive la pacienții ce au suportat un by-pass coronarian la o distanță de 5 ani, a fost studiată și de către Dijk D. *et al.* [66]. Deteriorarea cognitivă, depistată de către autori, a fost legată mai mult de schimbările de vârstă decât de intervenția chirurgicală. Această teorie este susținută și de către Selnes O. *et al.* [12]. Comparând cu pacienții care nu au suportat vreo intervenție chirurgicală și, anume, pacienții fără patologii vasculare, schimbările depistate în cogniție au fost asociate cu patologii vasculare care apar sau progresează odată cu înaintarea în vârstă.

Cu rezultate contrare vine, însă, Rosengart T. *et al.* [67]: studiul, efectuat pe pacienții ce urmau un by-pass coronarian, în comparație cu lotul de control nu a identificat o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic. Această discrepanță dintre studiile menționate anterior și studiul lui Rosengart T. a fost explicată prin faptul metodologiei diferite de evaluare și de analiză statistică a datelor. Aceleași afirmații le găsim și în studiul lui Sweet J. *et al.* [68], unde prezența unei DCPO ca urmare a intervențiilor chirurgicale cardiace și, anume, by-pass-ul coronarian nu sunt confirmate.

1.3.2. DCPO în chirurgia toracică

Durerea după toracotomie provine din traficul nociceptiv în sistemul nervos somatic și cel visceral, care contribuie la persistența durerii și la instalarea sindromului de durere post-toracotomie (PTPS). Studiile publicate anterior au arătat o asociere strânsă între durerea cronică și disfuncția cognitivă. Fenomenul de neuroplasticitate permite neuronilor să compenseze parțial leziunile și să ajusteze activitatea neuronală ca răspuns la durere, rezultând în rewiring-ul sau reorganizarea neuronală, care interferează cu funcția cognitivă normală.

Prin urmare, mediile neurochimice, eliberate în timpul durerii cronice, pot avea un efect advers asupra procesării cognitive. În chirurgia toracică, utilizarea analgeziei cu un bloc regional și administrarea sistemică sunt cele două abordări principale ale controlului durerii după toracotomie. Ropivacaina este frecvent utilizată în cadrul blocului nervos intercostal, dar efectele ei asupra disfuncției cognitive postoperatorii (DCPO) nu au fost investigate anterior.

Ulterior, a fost inițiat un studiu cu menirea de a evalua efectele utilizării ropivacainei în cadrul blocului nervos intercostal asupra DCPO precoce, analgeziei postoperatorii și inflamației la pacienții care au suportat o toracotomie pentru cancerul esofagian. Un total de 100 de pacienți cu cancer esofagian în vârstă de 20-60 de ani au fost înrolați în acest studiu. În final, s-a concluzionat că utilizarea blocului nervos intercostal cu ropivacaină a redus disfuncția cognitivă postoperatorie precoce, posibil prin inhibarea răspunsului inflamator. Aceste efecte benefice ale ropivacainei pot determina ameliorarea și accelerarea reabilitării postoperatorii a pacienților după toracotomie [69].

1.3.3. DCPO în chirurgia noncardiacă (chirurgie minoră și majoră)

Pacienții beneficiari de chirurgie noncardiacă majoră au fost studiați tot în cadrul proiectului ISPOCD-1 (1998). Rezultatele demonstrează că circa 26% dintre ei dezvoltă DCPO la o săptămână distanță și circa 10% – la 3 luni postoperator. Cu aceleași concluzii vine și Monk T. *et al.* [11], unde constată prezența DCPO la pacienții care au suportat o intervenție majoră noncardiacă, cu un impact semnificativ asupra letalității pacienților la un an postoperatoriu.

Studiul Internațional privind Disfuncția Cognitivă Postoperatorie -2 (ISPOCD-2) a demonstrat prezența DCPO la 14,3% dintre pacienți după anestezie generală și la 13,9% – după anestezia regională la 3 luni. La un an, Ballard *et al.* [70] a demonstrat că 11,2% dintre pacienți au prezentat DCPO, comparativ cu 3,8% în lotul de control, fără intervenții chirurgicale. Abildstrom *et al.* [57] a demonstrat o incidență de 10,3%, iar McDonagh *et al.* [58] au descoperit că 46,1% dintre indivizi au dezvoltat DCPO după o intervenție chirurgicală non-cardiacă. DCPO

este asociată cu creșterea morbidității, mortalității, cu pierderea independenței funcționale și cu creșterea costurilor de asistență medicală.

Newman S. *et al.* [38] afirmă ca apariția DCPO în primele săptămâni după chirurgia noncardiacă este semnificativă și procentual crește odată cu înaintarea în vârstă. Persistența DCPO la 6 luni este foarte rară, documentată doar în cazuri particulare.

DCPO în chirurgia majoră noncardiacă a fost studiată și de Dijkstra J. *et al.* [71]. Prezența DCPO a fost depistată în prima săptămână postoperatorie. La 3 luni, pacienții au avut rezultate bune, iar prezența unor cazuri cu schimbări cognitive au fost cauzate de situații particulare (stare de depresie, vârstă înaintată), independente de factorul chirurgical.

1.3.4. Chirurgia colorectală

Cancerul colorectal este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, prevalența lui crescând odată cu vârsta. Peste 50% dintre pacienții cu cancer colorectal nou-diagnosticați au vârsta peste 70 de ani. Din acest motiv, precolul dezvoltării unei DCPO postoperatorii este înalt. S-a constatat că factorii de risc pentru DCPO la pacienții cu cancer colorectal au inclus diabetul zaharat, timpul lung de repaus după intervenția chirurgicală și valoarea înaltă a scorului imunologic (IRS) în a doua zi după intervenția chirurgicală [72, 73].

1.3.5. Disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții vârstnici

Îmbunătățirea tendințelor în domeniul asistenței medicale globale a determinat o creștere constantă a populației geriatrice. Cu toate acestea, pe măsură ce populația îmbătrânește, intervenția chirurgicală are tangențe inevitabile anume cu această categorie a populației, care presupune asocierea unui număr mare de comorbidități. Un procent semnificativ de pacienți vârstnici dezvoltă un delir postoperatoriu tranzitoriu după o intervenție chirurgicală, fie o disfuncție cognitivă postoperatorie persistentă. Strategiile de prevenire a DCPO țințesc factorii chirurgicali și, nu în ultimul rând, parametrii proprii ai pacientului. Aplicarea protocoalelor de reabilitare postoperatorie accelerată ameliorează rezultatele postoperatorii la vârstnici.

Agenții farmacologici, cum ar fi inhibitorii de acetilcolinesterază, promit să aibă un rol vital în gestionarea disfuncției cognitive postoperatorii, dar prezintă efecte secundare. Intervențiile pentru reducerea stresului oxidativ și a neuroinflamării ar putea fi benefice. Strategiile preventive, recunoașterea precoce și gestionarea factorilor de risc perioperatori pare a fi, de departe, cea mai bună modalitate de a trata DCPO.

Pentru prima dată, DCPO la pacienții vârstnici a fost descrisă încă din anul 1955 de către Bedford [1]. Astfel, Bedford dă startul unei noi tendințe de a demonstra, descoperi, de a cerceta

o noua ramură a patologiilor care interferează cu intervenția chirurgicală și anestezia. Studiul ISPOCD-1 confirmă dezvoltarea disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții vârstnici [4].

Tournay-Jetté E. *et al.* [62] atenționa despre numărul enorm de pacienți vârstnici cu declin cognitiv postoperator în chirurgia cardiacă. Chirurgia majoră este frecvent asociată cu DCPO la pacienții vârstnici. Prezența DCPO în chirurgia minoră o găsim în publicațiile lui Canet J. *et al.* [74]. Incidența DCPO la pacienții vârstnici în chirurgia minoră ajunge până la 9,7%. Comparativ cu studiile anterioare ale lui Canet J. în chirurgia majoră, în cea minoră rata DCPO este mult mai mică.

Imageria prin rezonanță magnetică nucleară este utilizată în monitoringul bolii Alzheimer încă din fazele presimptomatice pentru a depista mai devreme fazele simptomatice. Astfel, Kline R. *et al.* [75], utilizând datele rezonanței magnetice nucleare din patologia Alzheimer, a încercat să demonstreze ipoteza precum că intervenția chirurgicală ar avea un impact negativ asupra structurilor creierului, cu o progresie a demenței postoperatorii.

Rezultatele obținute au arătat că pacienții supuși intervenției chirurgicale, în timpul primului interval de reexaminare la 5-9 luni, dar nu ulterior, au avut crescute ratele de atrofie a materiei corticale, hipocampusului și cea a extinderii ventricolului lateral, în comparație cu grupul de control non-chirurgical. Testele neropsihologice aplicate acestor pacienți a elucidat prezența declinului cognitiv la pacienții din grupul chirurgical.

Deci, pacienții vârstnici, care au suportat o intervenție chirurgicală, au avut o rată sporită de atrofie cerebrală și un risc mai înalt de dezvoltare a disfuncției cognitive postoperatorii. În pofida acestui fapt, nu a fost identificată o corelație dintre atrofia cerebrală și disfuncția cognitivă postoperatorie imediată, dar cu progresia disfuncției cognitive, ulterior.

1.3.6. DCPO la pacienții de vârstă medie (chirurgie minoră și majoră)

Disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții de vârstă medie în chirurgia noncardiacă a fost comunicată de grupul de cercetători Johnson T. *et al.* [9] în anul 2002. DCPO după chirurgia noncardiacă este asociată cu înaintarea în vârstă. Pe de altă parte, pacienții de vârstă medie ar putea avea o incidență scăzută a disfuncției cognitive postoperatorii. Astfel, analiza bazată pe 463 de pacienți la o săptămână postoperator, indică la o incidență a DCPO de 19,2%, dar cu o descreștere semnificativă, până la 6,2%, la 3 luni postoperator. Abildstrom H. *et al.* [57] au raportat o incidență a disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții de vârstă medie de până la 11,7%.

1.3.7. DCPO la pacienții tineri (chirurgie minoră și majoră)

Dezvoltarea disfuncției cognitive postoperatorii de către pacienții tineri după intervenții chirurgicale minore practic, nu a fost raportată în literatură. Prezența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții majore a fost raportată de Monk T. *et al.* în anul 2008 [11]. Frecvența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri a fost mult mai mică decât la pacienții de vârstă medie și înaintată, iar rata de recuperare la pacienții tineri în perioada de 3 luni și 12 luni postoperator a fost mai bună decât în cazul altor grupuri de vârstă.

1.3.8. DCPO la gravide (chirurgie minoră și majoră)

Dezvoltarea și incidența disfuncției cognitive postoperatorii în obstetrică a fost foarte puțin studiată și raportată în literatură. Precum afirmă Subhamay G. [77], procedurile chirurgicale majore și cele minore sunt asociate cu schimbări la nivelul cogniției, prin pierderea memoriei și reducerea capacității de concentrare. În cazul în care nu a fost diagnosticată și tratată la timp, aceasta patologie ar putea avea urmări de o gravitate necunoscută. Autorul respectiv presupune că DCPO se poate dezvolta și în urma intervențiilor obstetricale, cum ar fi operația cezariană sau, chiar nașterea naturală, cu influență asupra mamei sau a copilului.

Incidența DCPO obstetricală-neonatală nu este cunoscută. Majoritatea studiilor efectuate au fost focalizate asupra factorilor de risc de tipul: tehnica anestezică aplicată, medicația utilizată, intervenția chirurgicală, starea de stres etc. Intervenția cezariană și analgezia peridurală în naștere devine tot mai răspândită, de aceea, nu este exclus că DCPO va acompania beneficiarele acestor măsuri terapeutice [77].

1.4 Predictorii și factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie

Predictorii și factorii de risc ai disfuncției cognitive postoperatorii nu sunt, deocamdată, descriși în detaliu, numeroase studii abordează, în continuare, această problemă. Dezvoltarea DCPO este, cel mai probabil, multifactorială. Toți factorii presupuși a fi de risc pot fi împărțiți în pre-, intra- și postoperatori.

1.4.1. Factorii preoperatori

Factorii preoperatorii sunt factorii care au fost prezenți până la intervenția chirurgicală. Dintre aceștia, pot fi menționați factorii genetici (alela APOEε4, polimorfismul genetic al proteinei C-reactive și al P-selectinei), factorii socio-demografici (vârsta, reședința, statutul marital, nivelul de studii etc.).

Vârsta este unul dintre cei mai controversați factori. Declinul cognitiv este, practic, inevitabil odată cu înaintarea în vârstă și atunci devine dificil de a concluziona, unde anume

nivelul cognitiv este normal, corespunzător vârstei și unde devine patologic, indus de intervenție sau simplul fapt al spitalizării.

Îmbătrânirea determină modificări degenerative ale creierului, care predispun la o DCPO persistentă postoperator. Referitor la nivelul de școlarizare, pacienții cu un nivel mai înalt de studii au o frecvență mai joasă de DCPO. Specific populației cu un nivel de școlarizare mai înalt, creierul acesteia este expus unor activități mentale continui, fapt care ar putea întârzia manifestările de demență prin utilizarea rezervelor neuronale și creșterea eficienței sinaptice în redirecționarea semnalelor, ocolind zonele afectate.

O construcție ipotetică, numită „*rezerva cognitivă*”, a fost utilizată pentru a descrie modelele de îmbătrânire cognitivă. Suportul social și calitatea îngrijirilor medicale sunt interdependente cu progresul de învățare. Creșterea gradului de conștientizare cu privire la beneficiile îmbătrânirii sănătoase, inclusiv, importanța menținerii agilității mentale, poate contribui mult la protejarea viitoarei populații geriatrice față de DCPO.

O abordare structurată a evaluării preoperatorii a pacientului geriatric, numită „*evaluare geriatrică completă*” (l. engl. *complete geriatric assessment*, CGA), este acum adoptată în practica clinică. Această abordare evaluează sistematizat comorbiditatea, rezerva cardio-respiratorie, fragilitatea și sănătatea, ca un tot-întreg. CGA permite o evaluare obiectivă pe mai multe domenii, atât medicale, cât și psiho-sociale. Evaluarea preoperatorie se limitează, adesea, la etapa de evaluare a riscului.

Majoritatea studiilor geriatrice au exclus persoanele vârstnice cu comorbidități multiple și depresie majoră sau tulburări cognitive, limitând, astfel, datele disponibile în sistemul de analiză multivariată. Chiar dacă testele neurocognitive rămân principala metodă pentru diagnosticarea DCPO, există un rol neexplorat pentru noii biomarkeri și tehnicile de neuroimagică pentru a identifica, în mod preferențial, pacienții cu risc sporit de declin cognitiv în perioada perioperatorie [37].

1.4.2. Factorii intraoperatori

Factorii intraoperatori sunt acei factori, care se pot produce odată cu începutul intervenției chirurgicale (poziționarea pe masa de operații și inducția în anestezie). Tot aici se pot afilia și starea de hipoxemie, hipoventilare, hipo-sau hipertensiune arterială etc.

Procedurile chirurgicale minore, efectuate în ambulatoriu sau cu durată de spitalizare minimă postoperatorie, au un risc scăzut la vârstnici pentru dezvoltarea DCPO. Pe măsură ce durata și complexitatea intervențiilor chirurgicale cresc, sporește incidența și severitatea DCPO. Motivul pentru această asocieră include eliberarea de molecule de leziune celulară, încărcătura

embolică pulmonară și cerebrală. Acestea stimulează eliberarea interleukinelor (citokinelor proinflamatorii), care sunt responsabile pentru răspunsul inflamator sistemic. Incidența leziunilor cerebrale după intervenția chirurgicală cardiacă a rămas relativ constantă de-a lungul anilor, în pofida îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale și a implementării unor strategii eficiente de protecție a creierului [3].

Conceptul de recuperare postoperatorie accelerată după intervenția chirurgicală (abordarea ERAS), cunoscut și sub denumirea de „fast-track”, a rezultat din ideea de a asigura o anestezie și o intervenție chirurgicală fără stres. Conceptul dat a fost propus de Henrick Kehlet la începutul anilor 1990 [78], promovat și dezvoltat în republica Moldova de Adrian Belî [22]. Protocoalele de recuperare postoperatorie accelerată (ERAS) reprezintă pachete de îngrijiri și tratamente, bazate pe dovezi științifice, care au un efect pozitiv asupra recuperării postoperatorii. Aceste protocoale includ componente preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii. Eficacitatea protocoalelor ERAS a fost demonstrată în numeroase studii (doar în baza Cochrane actualmente, sunt înregistrate peste 513) [79]. Există dovezi imbatabile că activitatea fizică moderată și implicarea socială au un rol pozitiv în îmbunătățirea funcțiilor cognitive la cei cu tulburări cognitive și că un pacient chirurgical geriatric imobilizat, deprimat și social izolat este mai susceptibil de a face complicații postoperatorii [80].

În ultimul timp, administrația sedativelor și anxioliticele în calitate de premedicație medicamentoasă a fost redusă substanțial. Tehnica anestezică cel mai frecvent practică este anestezia generală balansată, cu utilizarea opioizilor cu acțiune scurtă (remifentanil / fentanil). O strategie de prevenire importantă împotriva DCPO este monitorizarea profunzimii anesteziei, împreună cu cea a oxigenării cerebrale. Controlul profunzimii anesteziei reduce din riscul de disfuncție cognitivă postoperatorie.

În afară de profunzimea anesteziei, dimensiunea moleculei anestezicelor pare să aibă și ea o anumită importanță [81]. Agenții anestezici cu dimensiuni moleculare mai mici, cum ar fi izofluranul și desfluranul, pot determina o oligomerizare amiloidă mai mare. Anestezicele de dimensiuni moleculare mai mari, cum ar fi propofolul, atunci când sunt administrate concomitent cu agenți anestezici de dimensiuni moleculare mici, au condus, de asemenea, la oligomerizare, devenind, astfel, un factor predispozant pentru apariția DCPO.

Sevofluranul și desfluranul au fost privite ca și alternative securizate ale isofluranului. Sevofluranul, desfluranul, tiopentalul intravenos și perfuzarea continuă de propofol sunt agenți farmacologici preferați în prevenirea DCPO. Protoxidul de azot ar trebui de evitat, în special, dacă se preconizează a fi administrat în cadrul unei anestezii de durată lungă [81].

Intervențiile chirurgicale laparoscopice sunt preferate pentru a evita distensia intestinului, greața și vărsăturile postoperatorii. Se recomandă o ventilare pulmonară protectivă (volum tidal de 5-7 mL/kg), cu flux inspirator sporit. Administrarea postoperatorie de oxigen pe mască îmbunătățește fluxul sanguin la nivelul inciziei sau anastomozei și reduce riscul vindecării întârziate a plăgii chirurgicale [82].

1.4.3. Factorii postoperatori

O serie de factori de risc postoperatori, sistematizați în lucrarea lui Bodolea C. [21], este prezentată în tabelul 1.1. Perioada postoperatorie trebuie să includă abordarea analgezică multimodală, cu utilizarea prudentă a opioizilor, care tind să provoace greață, vărsături, somnolență și depresie respiratorie. Utilizarea anesteziei epidurale reduce răspunsul la stresul asociat cu intervenția chirurgicală și asigură o excelentă gestionare a durerii.

Cateterile epidurale ar trebui eliminate în a doua zi postoperatorie, pentru a facilita mobilizarea. Blocurile transversale ale planului abdominal sunt din ce în ce mai populare, fiind o alternativă a metodei de infiltrare cu anestezic local a pereților plăgii postoperatorii sau a analgeziei epidurale în intervențiile chirurgicale abdominale. Pacienților trebuie să le fie creat un mediu postoperator liniștit, de preferință, alături de membrii familiei, deoarece acest lucru a dovedit beneficii împotriva DCPO.

Mobilizarea precoce postoperatorie, asistată de un kinetoterapeut, reduce riscul complicațiilor tromboembolice și pulmonare. Evitarea tuburilor nazogastrice, a scurgerilor abdominale și a analgezicelor opioide ajută la mobilizarea timpurie și la externarea rapidă din spital, promovând, astfel, autonomia pacientului.

Pacienților trebuie să le fie creat un mediu postoperator liniștit, de preferință în prezența membrilor familiei, deoarece acest lucru a dovedit beneficii împotriva DCPO. Mobilizarea precoce postoperatorie, posibil cu ajutorul unui fizioterapeut, reduce riscul complicațiilor tromboembolice și pulmonare.

Evitarea tuburilor nazogastrice, a scurgerilor abdominale și a opioidelor ajută la mobilizarea timpurie și, prin urmare, la externarea din spital, promovând, astfel autonomia pacientului. Pacienții vârstnici trăiesc deseori singuri; prin urmare, trebuie să fie suficient de potrivite pentru a-și gestiona propriile situații de la sine. Chirurgia implică stresul, imobilizarea și împrejurimile nefamiliare, toate acestea fiind implicate în degradarea funcțiilor mentale superioare.

Tabelul 1.1. Factorii de risc ai disfuncției cognitive postoperatorii.

Factorii de risc și comentarii	Referințe
Polimorfismul genetic al unor proteine:	
▪ apolipoproteina, alela E4	Tardiff B. <i>et al.</i> , 1997 [55].
▪ proteina C-reactivă și P-selectina	Mathew J. <i>et al.</i> , 2007 [59].
▪ MMP-9 (metaloproteinaza matriceală -9)	Gaudet J. <i>et al.</i> , 2010 [87].
Vârsta peste 60 de ani	Rasmussen <i>et al.</i> , 1999 [88]. Moller J. <i>et al.</i> 1998 [37]. Johnson T. <i>et al.</i> , 2002 [9].
Nivelul redus al studiilor	Monk T. <i>et al.</i> , 2008 [11]. Robert D. <i>et al.</i> , 2010 [89].
Etilismul. Interferează cu sedativele, hipnoticele, anxioliticele. Favorizează DCPO sau poate induce delir postoperator	Johnson T. <i>et al.</i> , 2002 [9].
Disfuncția cognitivă documentată preoperatoriu	Bodolea C., 2010 [21].
Accidentul vascular cerebral în antecedente	Monk T. <i>et al.</i> , 2008 [11]. Robert D. <i>et al.</i> , 2010 [89].
Hipertensiunea arterială	Bodolea C., 2010 [21].
DCPO manifestată precoce postoperatoriu este un factor de risc de persistență a stării timp de 3 luni	Monk T. <i>et al.</i> , 2008 [11].
Chirurgia majoră și antecedente chirurgicale	Robert D. <i>et al.</i> , 2010 [89].
Intervențiile pe cord deschis	Carrascal Y. <i>et al.</i> , 2005 [86]. Evered L. <i>et al.</i> , 2011 [63].
Tipul de anestezie	Olney J. <i>et al.</i> , 2000 [26]. Culley D. <i>et al.</i> , 2007 [27]. Kavanagh T. <i>et al.</i> , 2012 [34]. Robert D. <i>et al.</i> , 2010 [89].
Hipoxia și hipotensiunea arterială intraoperatorie	Moller <i>et al.</i> , 1998 [37]. Browne <i>et al.</i> , 2003 [90].
Fibrilația atrială	Robert D. <i>et al.</i> , 2010 [89]. Stanley T. <i>et al.</i> , 2002 [91].
Microembolismul pulmonar și cerebral	Leiendecker J. <i>et al.</i> , 2010 [92].

1.4.4. Fibrilația atrială și declinul cognitiv postoperator

Îmbătrânirea provoacă o epuizare a celulelor atriale cardiace generatoare de ritm, făcând, astfel, din fibrilația atrială ritmul implicit pentru persoanele în vârstă. Răspunsul ventricular rapid în fibrilația atrială duce la o umplere diastolică inadecvată și variabilă, precum și la o

scădere a debitului cardiac, care este slab tolerată de persoana de vârstă înaintată. Fibrilația atrială este un diagnostic comun pentru populația geriatrică și conferă o morbiditate și o mortalitate considerabilă, determinată de efectele cardiovasculare și riscurile tromboembolice. De asemenea, fibrilația atrială sporește semnificativ riscul de disfuncție cognitivă postoperatorie [83, 84]. Modalitățile actuale de tratament includ anticoagularea, medicamentele antiaritmice, ablația prin radiofrecvență și alte tehnicile chirurgicale endovasculare.

Ablația pentru fibrilația atrială s-a dovedit a fi o strategie extrem de eficientă; totuși, aceasta a fost asociată cu o prevalență a DCPO de 13%-20% la pacienții monitorizați pe termen lung. Aceste rezultate au fost observate la o populație de pacienți predominant CHADS-2 (insuficiență cardiacă congestivă, vârsta de 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor în antecedente), care reprezintă un segment major din rândul vârstnicilor beneficiari de ablație pentru fibrilație atrială. Plasarea prelungită a cateterelor atriale și deteriorarea endocardului atrial, cauzată de ablație, poate declanșa formarea de trombi, în pofida medicației anticoagulante. Studiile RMN au arătat noi leziuni cerebrale după ablația focarelor de fibrilație atrială la 7%-14% dintre pacienții anterior asimptomatici [83, 84].

1.5 Metode de cuantificare și evaluare a disfuncției cognitive postoperatorii

1.5.1. Teste psihometrice

Apresiasi declinului cognitiv postoperator a fost efectuat printr-o largă varietate de modalități. Varietatea mare a tipurilor de intervenții chirurgicale, precum și cea a testelor psihologice, face dificilă standardizarea evaluărilor. Performanța cognitivă a fiecărei persoane în parte este diferită, iar acest fapt este datorat nivelului educațional, rezervelor proprii neuronale, condițiilor ambiante în timpul examinării și starea de moment a persoanei (oboseală, insomnie, durere, stres etc). Majoritatea autorilor sunt de părere că performanța cognitivă a pacientului trebuie comparată doar cu capacitățile lui proprii.

Ghoneim M. *et al.* [85] este de părere că DCPO poate fi diagnosticată, utilizând doar testele neuropsihologice. Ele au menirea de a identifica și a măsura abilitățile cognitive și sunt destinate pentru evaluarea diferitor domenii cognitive, cum ar fi: funcția intelectuală generală, memoria, atenția, concentrația, viteza de procesare și funcțiile executive. Există mai multe tipuri de teste pentru evaluarea fiecărui domeniu. Testele ar trebui selectate astfel, încât să poată identifica și cele mai mici abateri, preferabil cu un punctaj maxim care ar fi dificil de atins (mai ales, dacă se aplică pacientului cu un nivel intelectual înalt de dezvoltare).

Ghoneim M. [85] recomandă un set de teste, cel mai frecvent utilizate în aprecierea DCPO: „*digit span test*” (sinonim: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Test*) pentru evaluarea memoriei de scurtă durată; „*digit symbol substitution test*”, care descrie viteza de procesare a informației și memoria „de lucru”. „*Rey auditory verbal learning test*” este destinat pentru memorizarea și reproducerea verbală a cuvintelor auzite, „*the stroop test*” urmărește atenția, concentrația și funcția de execuție; „*grooved peg board*” evaluează dexteritatea manuală și coordonarea psihomotorie, iar „*the trail making test*” apreciază atenția, flexibilitatea mentală și funcția motorie.

De asemenea, este recomandată utilizarea unor teste pentru identificarea anxietății și a depresiei, deoarece ambele pot reduce performanța de executare a testărilor. Pentru identificarea anxietății, este frecvent utilizat testul „*state trait anxiety inventory*”, iar pentru cea a depresiei – „*the Beck depression inventory*” și „*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*”.

În anul 2004, Carrascal Y. *et al.* [86] propune utilizarea unui singur test pentru aprecierea DCPO. Efectuând un studiu prospectiv pe 132 de pacienți doar cu utilizarea testului „*Paced Auditory Serial Addition Test*” (PASAT), autorii vin cu concluzii precum că procentul depistării DCPO la pacienți după intervenție chirurgicală pe cord a fost similară cu cel al altor cercetători, care au utilizat un număr mai mare de teste neuropsihologice. Testul PASAT este ușor de aplicat, are o bună reproductibilitate și poate fi o metodă simplă și practică de apreciere disfuncțiilor neuropsihologice în cadrul chirurgiei cardiace.

Un studiu suedez, efectuat de Jildenstal P. *et al.* [33], vine cu evaluarea potențialului auditiv evocat în chirurgia oftalmică. Particularitățile patologiei oftalmice limitează aplicarea unui spectru mai larg de teste neuropsihologice, dar, cu toate acestea, autorii demonstrează utilitatea aplicării monitoringului potențialului auditiv evocat.

1.5.2. Modalitatea de aplicare a testelor neuropsihologice

În aprecierea DCPO joacă un rol important nu doar tipul de teste neuropsihologice aplicate pacienților, dar și modul aplicării lor, timpul în care au fost aplicate, numărul de evaluări, numărul de testări efectuate etc. Rasmussen L. *et al.* [6] vine cu un șir de recomandări referitoare la elaborarea designului unui studiu al disfuncției cognitive postoperatorii, care vor fi prezentate în cele ce urmează.

Modul de selectare și aplicare al testelor:

- a) *Teste obiective versus subiective.* Testele neuropsihologice trebuie să detecteze chiar și o ușoară abatere a funcției cognitive prin evaluarea a mai multor aspecte intelectuale și personale. Pot fi utilizate testele în forma de grilă, creion-hârtie sau prin utilizarea diferitor

aplicații computerizate. Utilizarea acestor teste au tendința de a consuma un volum mare de timp și efort; se pot utiliza, de asemenea, raportările subiective și acuzele pacienților. Aceste chestionare sunt extrem de dependente de așteptările pacienților și stima față de sine, din acest motiv nu ar trebui să fie aplicate pentru evaluarea DCPO.

- b) *Variabilitatea*. Testele neuropsihologice remise pacienților trebuie să fie identic aplicate în ambele sesiune de testare. Condițiile în care au fost aplicate testările trebuie să fie identice, aceeași cameră, același timp al zilei. Factorii excitanți externi trebuie minimizați. Excluderea factorilor medicamentoși care pot influența performanța cognitivă și, anume, opioizii, hipnoticele, sedativele. Nu se recomandă realizarea testului dacă pacientul acuză, la moment, durere.
- c) *Performanța de bază*. Nivelul de bază al pacienților, măsurat preoperator, trebuie apropiat de norma proprie; cu alte cuvinte, în spital pacientul are tendința de a prezenta semne de oboseală, anxietate și depresie, care ar putea influența rezultatele testării. Rasmussen L. recomandă în mod ideal, aplicarea testelor cu 1-2 săptămâni până la intervenția chirurgicală.
- d) *Efectul exersării*. Utilizarea aceluași set de teste oferă tendința de le memoriza. Din acest motiv, performanța testării crește. Pentru eliminarea acestei surse de bias, se recomandă utilizarea unei forme paralele a acelui test, mărirea răstimpului dintre testări sau aplicarea lotului de control.
- e) *Intervalele dintre testări*. Intervalele dintre testări depind, de regulă, de realitățile clinice. Astfel, testele sunt aplicate fie în ziua externării, fie la prima vizită de control după externare. Demotivarea și oboseala acută poate conduce spre o subevaluare a performanței cognitive reale; rezultatele obținute pot fi ușor confundate cu cele obținute în caz de demotivare sau oboseală cronică. De asemenea, anume pacienții cu DCPO ar putea să nu vină la testare din diverse motive.
- f) *Modificările emoționale și anxietatea*. Depresia și anxietatea reduc performanța cognitivă. Din acest motiv, este recomandată aplicarea chestionarelor suplimentare, care pot identifica depresia și anxietatea.
- g) *Drop-out*. Se subînțelege „pierderea” pacienților pe parcursul studiului. Abandonarea studiului, de regulă, pacienții o fac din diferite motive: lipsa interesului, lipsa de timp după externare, sau chiar și din cauza prezenței unei DCPO. Se recomandă, în asemenea circumstanțe, raportarea proporției de pacienți care au abandonat studiul, care ar putea fi sumată la pacienții cu DCPO.

Rasmussen L. *et al.* [6] vine și cu recomandările referitoare la selecția testelor cognitive:

- 1) *Probleme de limbaj și cultură.* Majoritatea testelor în astfel de studii provin din limba engleză. Astfel, traducerea și adaptarea testelor la locul unde sunt aplicate necesită o analiză minuțioasă a cuvintelor utilizate în cultura dată. Se recomandă validarea versiunii traduse a testului pe un lot de persoane sănătoase. Pacienții cu un nivel educațional redus pot întâmpina unele dificultăți în a înțelege sensul cuvintelor utilizate.
- 2) *Versiunile paralele.* Utilizarea versiunilor paralele ale testelor, efectuate pentru a minimiza efectul de familiarizare, poate induce un fals declin cognitiv din cauza neechivalenței formei de testare.
- 3) *Sensibilitate.* Utilizarea testelor cu o sensibilitate joasă, cum ar fi testele „*Wechsler Adult Intelligence Scale*” sau „*Wechsler Memory Scale*”, utilizate frecvent în aprecierea DCPO, ar putea să nu identifice o disfuncție cognitivă fină.
- 4) *Efectele de limita inferioară și superioară.* Utilizarea testelor psihoneurologice în care este ușor de acumulat punctajul maxim sau, dimpotrivă, dificil de trecut pragul inferior, duce la subestimarea rezultatelor obținute.
- 5) *Timpul și eroarea.* Utilizarea testului în care se poate lua în calcul numărul de greșeli, iar în cazul efectuării corecte a testului, se va lua în considerație timpul utilizat la trecerea lui.

Însă, conform cercetărilor lui Bodolea C. [21], pentru aprecierea DCPO este necesar, totuși, de aplicat un set special de teste care acoperă un spectru mai mare al funcțiilor cognitive. Setul selectat de teste nu trebuie să suprasolicite sau să obosească pacientul.

1.5.3. Markeri biochimici

În prezent, DCPO este diagnosticată cu ajutorul testelor neuropsihologice. Variabilitatea și dificultatea aplicării testelor neuropsihologice a îndrumat cercetătorii spre căutarea markerilor biochimici specifici DCPO. Depistarea markerilor specifici vor permite urmărirea evoluției și prevenirea acestei patologii.

Astfel, Rasmussen L. *et al.*, [93, 94] a analizat acțiunea enolazei neuron-specifice (NSE) și a proteinei S-100 β , ambele fiind considerate markeri precoci în injuria cerebrală. Corelații evidente au fost depistate dintre concentrațiile plasmatice sporite de S-100 β și delirul postoperatoriu, în chirurgia abdominală; în schimb, nu a fost depistată nicio corelație dintre DCPO și concentrațiile plasmatice ale NSE sau a proteinei S-100 β , în chirurgia abdominală. Pe de altă parte, în chirurgia cardiacă (by-pass-ul coronarian), autorii au constatat o creștere semnificativă la 24 și 48 de ore a ambilor biomarkeri, unde NSE a corelat cu apariția DCPO,

iar proteina S-100 β – cu durata intervenției chirurgicale. Astfel, NSE ar putea fi utilizat drept marker plasmatic pentru o DCPO timpurie după by-pass coronarian.

Rolul biomarkerilor în predicția DCPO – aceeași proteină S-100 β și activitatea anticolinergică a serului (SAA), a fost evaluat de către Plaschke K. *et al.* [95]. Însă, rezultatele obținute au rejectat ipoteza dată.

Oxidul nitric este un vasodilatator puternic. În sistemul nervos central, oxidul nitric funcționează ca un neurotransmițător. În condiții patologice, concentrația crescută a oxidului nitric are efecte nocive asupra SNC prin perturbarea autoreglării fluxului sanguin cerebral. Conform lui Clark R. *et al.* [96], valorile crescute ale oxidului nitric în LCR și plasmă corelează cu severitatea traumatismului cranio-cerebral. Creșterea concentrației oxidului nitric și a produșilor lui, nitriții și nitrații, au fost observate de către Harmon D. *et al.* [30] în intervențiile chirurgicale de by-pass coronarian. Pe când Twomey C. *et al.* [98], într-un studiu ulterior, afirmă că alți factori decât concentrația oxidul nitric mediază dezvoltarea DCPO.

Molnar T. *et al.* [99], a evaluat în onco-chirurgia pulmonară legătura dintre DCPO și biomarkerii disfuncției imuno-endoteliale, care ar putea fi induse de ischemie. Astfel, a analizat un șir de biomarkeri, cum ar fi: P-selectina solubilă, ligandul solubil, markerul activării plachetare CD40, molecula vasculară de adeziune celulară solubilă sVCAM-1, proteina chemoattractantă monocitară MCP-1, interleukinele IL-6 și IL-8, proteina C-reactivă și proteina S100 β . În rezultat, moleculele care reflectă activitatea plachetară și cea endotelială au avut o concentrație plasmatică crescută preoperator și la 48 de ore postoperator la pacienții care au dezvoltat DCPO. S-au evidențiat, de asemenea, creșteri semnificative la 48 de ore postoperatoriu a nivelelor plasmatice de MCP-1 și S100 β . Autorii presupun că endoteliul și trombocitele sunt activate în urma răspunsului sistemului imun la prezența tumorii în organism. Disfuncția endotelială și activarea preoperatorie a trombocitelor permite translocarea leucocitelor și permeabilizarea barierei hemato-encefalice, cu inducerea neuroinflamației și a ischemiei cerebrale, fapt ce se traduce clinic prin disfuncție cognitivă postoperatorie. Urmărind creșterea acestor markeri preoperator, s-ar putea de identificat pacienții din grupul de risc care ar putea dezvolta DCPO, iar în rezultat – reevaluarea deciziei și profilului de risc/beneficiu pentru efectuarea intervenției chirurgicale.

În anul 2010, Gaudet *et al.* [87] vine cu o publicație, în care se descrie corelația dintre concentrația plasmatică a markerului MMP-9 (matrix metaloproteinaza) și DCPO la pacienții programați pentru endarterectomie pe carotide. MMP-9 este o enzimă proteolitică, cu rol important în progresia și destabilizarea plăcii ateromatoase. MMP-9 contribuie, de asemenea, la deteriorarea barierei hemato-encefalice și la formarea edemului cerebral. Nivelele plasmatice

crescute de MMP-9 preoperator au corelat cu dezvoltarea DCPO. Nu s-au înregistrat creșteri ale nivelurilor plasmatice de MMP-9 în postoperator, iar din acest motiv, autorii studiului respectiv recomandă utilizarea MMP-9 în calitate de marker de predicție a DCPO.

1.5.4. Alte metode de evaluare

Oximetria cerebrală se bazează pe principiul lui Lambert-Beer, în care concentrația unei substanțe poate fi măsurată în funcție de gradul de absorbție al luminii. Indiferent de factorii care acționează asupra corpului uman în geneza disfuncției cognitive, în final, suferă creierul prin hipooxygenare și ischemie.

Astfel Murkin J. *et al.* [100] emite o ipoteză precum că monitoringul intraoperator prin oximetrie cerebrală în intervențiile chirurgicale pe cord deschis ar avea efecte pozitive postoperatorii prin evitarea sau reacționarea rapidă în cazul episoadelor de desaturare, cu reducerea incidenței DCPO. Din limitele metodei de oximetrie cerebrală au fost menționate: întreruperea monitorizării respective odată intervenția finalizată, monitorizarea unui sector limitat al creierului, interferența rezultatelor de către edemul cerebral.

Un alt studiu, efectuat de către Slater J *et al.* [101] în chirurgia cardiacă a constatat că desaturarea prelungită a hemoglobinei în sângele arterial la nivel cerebral crește incidența de DCPO și prelungește durata de spitalizare.

Casati A. *et al.* [102] a utilizat monitoringul oximetriei cerebrale în chirurgia majoră abdominală la pacienții vârstnici. Ajustarea intraanestezică a oximetriei cerebrale cu evitarea desaturății cerebrale previne ischemia cerebrală la vârstnici, prin urmare, previne apariția DCPO și reduce durata de spitalizare.

1.6 Analiza critică a metodologiilor de studiu ale DCPO din publicații

În pofida anilor consacrați studierii DCPO, multe aspecte rămân neelucidate. În anul 2013, Uysal S. și Reuch D. [103] comunică faptul că metodele foarte diferite de evaluare a disfuncției cognitive postoperatorii, diversitatea parametrilor raportați, variabilitatea mare a tipurilor de intervenții chirurgicale și a managementului peroperator al pacienților complică standardizarea metodelor și ajungerea la un consens. Sensibilitatea, specificitatea, și utilitatea de ansamblu a metodelor de cercetare neurocognitive sunt bine stabilite, dar aplicarea lor în cercetare, deseori, a fost incorectă.

În anul 2007, Newman S. *et al.* [38] vine cu un studiu realizat asupra publicațiilor referitoare la DCPO în chirurgia noncardiacă. Autorii afirmă că niciun studiu nu a fost în stare să elucideze cu certitudine mecanismele posibile în apariția DCPO. Articole cu o metodologie

riguroasă de cercetare pot fi găsite cu dificultate. Se menționează și variabilitatea mare a tipului de intervenții chirurgicale și de tehnici anestezice utilizate, a numărului de pacienți înrolați, a modului de recrutare, a testelor neuropsihologice utilizate, cu o sensibilitate și specificitate diferită. De asemenea, este menționată diversitatea testelor statistice aplicate, precum și a definiției date DCPO. Aceste diferențe fac dificilă compararea studiilor între ele.

Rasmussen L. *et al* [60] afirmă că frecvența scăzută a DCPO, raportată în unele studii este dată de metodologia incorect aleasă pentru a depista abaterile cognitive. Utilizarea testelor cu prag jos nu va arăta corect prezența DCPO. Utilizarea testelor ușor memorabile vor duce la subestimarea rezultatelor, iar obținerea aceluiași rezultat postoperator în comparație cu cel preoperator arată, cu certitudine, că este DCPO, ceea ce mulți autori nu iau în calcul.

1.7 Consecințele tardive ale DCPO și impactul lor asupra calității vieții pacienților

Afecțiunile neurocognitive postoperatorii pot diminua calitatea vieții. Studiile efectuate de Monk T. *et al.* [11] evidențiază o diminuare a calității vieții la 3 luni și la un an de viață postoperatoriu. Pacienții care suferă de un declin cognitiv postoperator la externare sunt în grupul de risc de a deceda în perioada de 3 luni de zile postoperatorie. Iar cei care suferă de un declin cognitiv și în perioada de 3 luni postoperatoriu, au șanse mari de a deceda în primul an de viață postoperatoriu. Steinmetz J. *et al.* [104] a studiat impactul asupra calității vieții la pacienții ce au suportat intervenții chirurgicale la o distanță mare de timp postoperatoriu, în medie – 8,5 ani. Astfel, la pacienții care au suportat o DCPO, calitatea vieții a suferit esențial; ei au avut un risc sporit de a deveni șomeri și dependenți de diferite indemnizații sociale. În rândul pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie după o intervenție noncardiacă, a fost remarcată o mortalitate sporită.

Impactul DCPO asupra vieții pacienților în chirurgia oftalmică (unde leziunea tisulară chirurgicală este minimală), a fost studiată de către Jildenstal P. *et al.* [33]. Declinul cognitiv după chirurgia oftalmică a fost de scurtă durată, cu o restabilire rapidă și fără un impact semnificativ asupra calității vieții după intervenția chirurgicală.

În anul 2013, Toeg H. *et al.* [61] vine cu o publicație în care evaluează calitatea vieții postoperatorii la pacienții cu DCPO care au suportat un by-pass coronarian. Autorul afirmă că la 3 luni de zile postoperator nu a constatat o diminuare, ci din contra, o ameliorare a calității vieții. Fenomenul, bineînțeles, este unul ușor explicabil: condiția de sănătate care a impus o intervenție chirurgicală pe cord afecta calitatea vieții mult mai puternic, iar operația a avut un

impact pozitiv semnificativ asupra existenței postoperatorii. O eventuală influență a DCPO, în acest context, va trece neobservată.

Evaluările efectuate după o perioadă de 3 ani postoperator de către Selnes O. *et al.* [105] indică la faptul că DCPO nu are o influență semnificativă asupra calității vieții după by-pass coronarian la această distanță de timp.

1.8 Strategii preventive și terapeutice pentru DCPO: actualități și perspective

Nu există date suficient de bine argumentate, care să afirme că, odată diagnosticată, DCPO să poată fi tratată cu succes. Totuși, o depistare cât mai precoce a DCPO oferă șanse mai bune de a interveni la timp, de a exclude factorii favorizanți, de a instrui familia, de a nu permite progresia acestei patologii. Există două strategii în prevenirea și tratamentul DCPO: strategia medicamentoasă și cea nemedicamentoasă.

1.8.1 Strategii medicamentoase

Prevenirea DCPO prin administrarea unor medicamente este în continuă dezvoltare. Ipoteza neuroinflamatorie a DCPO oferă numeroase posibilități farmacologice. Aceste tratamente se încadrează, în mare parte, în una dintre cele trei strategii: blocarea inflamației prin inhibarea mediatorilor inflamatori (medicația antiinflamatoare), prevenirea componentei oxidative a inflamației (medicația antioxidantă) sau protejarea perioperatorie a neuronilor (medicația neuroprotectivă).

Ciclooxigenaza 2 (COX-2) este responsabilă pentru conversia acidului arahidonic în prostaglandine pro-inflamatorii și poate crește permeabilitatea barierei hemato-encefalice [106]. Din aceste motive, COX-2 este considerat un actor important al neuroinflamării și o potențială țintă pentru tratamentul DCPO. Cel puțin două studii clinice au evaluat efectele inhibării COX-2 asupra DCPO. Primul studiu, efectuat pe 134 de pacienți vârstnici, a constatat că parecoxibul reduce markerii proinflamatori și incidența DCPO, comparativ cu *placebo* la o săptămână, dar nu și la 3 luni după intervenția chirurgicală. Acest rezultat negativ s-a datorat, în mare parte, performanței cognitive îmbunătățite a pacienților din grupul *placebo* [107, 108].

În mod similar, un studiu pe 178 de pacienți vârstnici a arătat că celecoxibul a redus markerii pro-inflamatorii și DCPO, determinată prin reducerea performanței în ≥ 2 din 5 teste cognitive aplicate, la o săptămână după operație, comparativ cu *placebo* [108].

Cercetările în domeniul tratamentului DCPO au prezentat alte două studii, în care utilizarea lidocainei în calitate de medicament care traversează bariera hemato-encefalică, poate modula procesele neuroinflamatorii și avea un efect neuroprotector. Wang D. *et al.* [109], într-

un studiu randomizat, a utilizat lidocaina intravenos la pacienții care urmau a fi operați pe cord. Incidența DCPO la pacienții pretratați cu lidocaină a fost semnificativ redusă, comparativ cu lotul *placebo* (18,6% versus 40,0%). Astfel, autorii afirmă că utilizarea lidocainei intravenos în timpul intervențiilor chirurgicale pe cord, reduce semnificativ riscul de dezvoltare a DCPO.

Dimpotrivă, Mathew J. [59], după studiu randomizat, ajunge la concluzia că administrarea lidocainei intra și postoperator în chirurgia cardiacă nu a redus incidența DCPO. Mai mult decât atât, utilizarea dozelor mari de lidocaină au fost predictorii pentru apariția disfuncției cognitive postoperatorii.

Acțiunea ketaminei, cu efect de atenuare a DCPO prin mecanism antiinflamator, de asemenea, în chirurgia cardiacă, a fost studiat de către Hudetz J. *et al.* [80]. A fost demonstrat faptul că administrarea ketaminei în doză de 0,5 mg/kg în timpul inducției în anestezie are efecte de atenuare a DCPO la o săptămână postoperator, ca rezultat al efectului ei antiinflamator. Și iarăși, dimpotrivă, Olney J. *et al* [26] afirmă precum că ketamina ar avea efecte nocive asupra creierului imatur și chiar ar favoriza dezvoltarea DCPO.

Dexametazona este un corticosteroid cu proprietăți antiinflamatorii puternice (>30 de ori mai puternice decât cortizolul), însă nu este clar până la urmă, care ar fi efectele administrării ei asupra DCPO. Administrarea dexametazonei în doză de 0,1 mg/kg înainte de inducția în anestezie a fost asociată cu reducerea prevalenței DCPO. Cu toate acestea, un studiu clinic randomizat, unde s-a administrat intraoperatoriu (chirurgie cardiacă) dexametazonă în doză de 1 mg/kg, nu a demonstrat vreo diferență în performanța cognitivă atât la o lună, cât și la 12 luni postoperatoriu [111].

O alta direcție de explorare ar fi verificarea eficienței tratamentului DCPO a medicamentelor prescrise în tratamentul bolii Alzheimer. Neuronii colinergici sunt puternic afectați în boala Alzheimer și patru inhibitori de colinesterază (tacrine, rivastigmină, galantamină și donepezil) au fost autorizați ca și terapie medicamentoasă, menită să amelioreze procesele cognitive [112, 113, 114]. Acești agenți par eficienți în reducerea tulburărilor cognitive; cu toate acestea, eficacitatea lor în DCPO rămâne de dovedit. Memantina, un antagonist al acidului N-metil-D-aspartic, are un rol neuroprotector, întârziind neurodegenerarea indusă de beta-amiloid (A β), totodată inhibă fenomenul de excitotoxicitate neuronală, indus de glutamat [115].

Huperzina A, un inhibitor mai puternic al colinesterazei, are o capacitate de penetrare mai mare a barierei hemato-encefalice, o biodisponibilitate orală crescută și o durată mai lungă de acțiune. De asemenea, reduce toxicitatea indusă de glutamat și este un medicament promițător în această intenție [116].

Leziunile prin stres oxidativ a sistemului nervos central se acumulează de-a lungul anilor. Pista medicației antioxidante ar putea fi explorată ca o strategie preventivă primară pentru DCPO, deoarece stresul oxidativ este parte componentă a răspunsului postagresiv la intervenția chirurgicală [117].

O altă abordare ar fi combaterea activării microgliei – mecanism important al neuroinflamației, cu rol major în dezvoltarea durerii postoperatorii persistente și a disfuncției cognitive postoperatorii. În acest sens, abordarea farmacologică ar implica factorul neurotrofic cerebral, BDNF [118].

1.8.2. Strategii nemedicamentoase

Menținerea homeostaziei organismului pare a fi una dintre cele mai importante strategii în prevenirea DCPO. Restabilirea lentă a temperaturii corpului uman în chirurgia cardiacă a fost studiată de către Kawahara F. *et al.* [119]. Oximetria la nivelul venei jugulare interne a demonstrat că restabilirea lentă a temperaturii corpului reduce din fluctuația SaO₂ și previne desaturările majore, care pot duce la o injurie a creierului uman în chirurgia cardiacă. Un alt studiu, efectuat de către Salayar F. *et al.* [120] în chirurgia ortopedică a genunchiului a constatat că utilizarea încălzirii intraoperatorii a pacienților vârstnici peste pragul de 36°C, măsurată la nivelul timpanului, duce la o creștere semnificativă a incidenței DCPO.

Variațiile tensiunii arteriale sistemice în timpul intervenției chirurgicale și anesteziei se poate însoți cu o perfuzie cerebrală insuficientă, cu modificări ischemice, care poate duce spre deficit cognitiv postoperator. Astfel, Siepe M. *et al.* [82] constată că menținerea presiunii arteriale medii la nivelul 80-90 mmHg, precum și a normotermiei corpului uman în timpul intervenției cardiace, este asociată cu mult mai puține complicații postoperatorii din partea sistemului nervos central. Williams-Russo P. *et al.* [121], pe de altă parte, nu depistează diferențe în incidența DCPO, între două valori ale tensiunii arteriale medii, fie că e menținută între 45-55 mmHg sau 55-70 mmHg.

Microembolizarea prin reîntroducerea în patul vascular al sângelui pierdut în timpul intervențiilor cardiace pot duce la declin cognitiv postoperator. Pe de altă parte, eliminarea acestor particule cu ajutorul filtrelor „cell saver” micșorează pierderile sanguine intraoperatorii, cu beneficiile aferente în eliminarea riscurilor asociate cu transfuzia sângelui străin și poate evita declinul cognitiv postoperator. Astfel, Djaiani C. *et al.* [122], în anul 2007 vine cu un studiu în care a analizat această problemă și demonstrează că procesarea sângelui cu ajutorul „cell saver” a redus frecvența DCPO în chirurgia cardiacă. Pe de altă parte, în același an, Rubens

F. *et al.* [123], din contra, nu găsește beneficii clinice neurologice evidente în urma utilizării „cell saver” și în frecvența DCPO.

Controlul profunzimii anesteziei și prevenirea unei anestezii superficiale intraoperatoriu duce la micșorare frecvenței DCPO. An J. *et al.* [72] a analizat corelația dintre DCPO și profunzimea anesteziei, estimată cu ajutorul indexului bispectral (BIS). O anestezie mai profundă (valorile BIS menținute între 30-40) a fost însoțită de o incidență semnificativ mai mică (10%) a DCPO, pe când o anestezie mai superficială (valorile BIS cuprinse între 55-65) a fost asociată cu o frecvență sporită a DCPO (27,5%). În favoarea monitorizării BIS intraanestezic este și Quan C. *et al.* [125]. El susține că menținerea anesteziei la valorile BIS 39, în comparație cu valorile BIS 59, este asociată cu recuperarea mai bună a funcțiilor cognitive la 4-6 săptămâni postoperatoriu.

1.9 Sinteza capitolului 1

Sinteza de literatură referitoare la disfuncția cognitivă postoperatorie (aspecte conceptuale, de diagnostic prin testare neurocognitivă sau markeri biochimici, de definiție, de tratament și de prevenire), a fost prezentată în capitolul de față în forma unei expuneri critice narative. S-au sistematizat publicațiile care au abordat prin prisma medicinei bazate pe dovezi rezultatele cercetărilor disfuncției cognitive postoperatorii la diferite categorii de pacienți, cu diferite comorbidități, factori de risc, circumstanțe clinice și tipuri de intervenții chirurgicale. Au fost trecuți în revistă factorii considerați a fi de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie. Cu toate că sensibilitatea și specificitatea lor nu este înaltă pentru disfuncția cognitivă postoperatorie, deoarece se întâlnesc și în alte patologii, ca de exemplu, durerea cronică postoperatorie, luarea factorilor respectivi de risc în considerație reduce incidența și severitatea ambelor entități clinice.

Tentativa de a sistematiza și a elucida fiziopatologia disfuncției cognitive postoperatorii a reținut 4 mecanisme de bază: polimorfismul genetic, neuroplasticitatea maladaptivă, inflamația neurogenă, disfuncția sistemelor mediatore cerebrale – toate cu origine în inflamația inițiată în plaga chirurgicală, care este exportată, apoi, în întreg organismul, cu predilecție – în sistemul nervos central. Mecanismele respective stau la baza argumentării strategiilor terapeutice medicamentoase și nemedicamentoase de prevenire și tratament a disfuncției cognitive postoperatorii.

Ceea ce se poate menționa referitor la capitolul de față este diversitatea înaltă a opiniilor, rezultatelor contradictorii obținute de diferiți autori chiar și la un contingent similar de pacienți,

care au beneficiat de același tip de intervenție chirurgicală. Absența unei definiții unice, consensuale, pentru disfuncția cognitivă postoperatorie duce la interpretări diferite a rezultatelor obținute. De asemenea, lipsesc criterii de diagnostic clare, standardizate, precum și recomandarea unui set unic de teste neurocognitive, cu valori de departajare exacte ale scorurilor obținute în urma testării. În consecință, autorii publicațiilor studiate au aplicat propriile definiții, au ales propriul set de teste neurocognitive, au aplicat propriile criterii de diagnostic pentru DCPO. Acest fapt a determinat formularea obiectivului principal al lucrării – de a elabora criterii de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie după chirurgia abdominală la pacienții tineri în baza unor valori de departajare „normal-anormal” a testelor neurocognitive selectate și aplicate în cercetarea proprie.

Este cert faptul, că atât metodologia de cercetare aleasă pentru rezolvarea scopului și sarcinilor lucrării, cât și setul de teste selectat, rezultatele obținute și interpretate își vor găsi atât adepți, cât și oponenți, dar cu tentativa realizată de a elucida din partea necunoscută a disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale abdominale miniminvasive.

2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE

2.1 Design-ul general al cercetărilor și fluxul pacienților

Studiul efectuat a fost unul de cohortă, prospectiv, analitic, realizat în colaborare dintre Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” (baza clinică a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău) (18.01.2011 – 15.12.2014) și Departamentul de anestezie și terapie intensivă nr. 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România (10.02.2014 – 10.09.2014).

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 03-100 din 20.12.2010, președinte CEC – Prof. Mihail Gavriluc). Toți pacienții au semnat acordul informat în scris în 2 exemplare, remis cu 24 de ore până la începerea testării neurocognitive și evaluării speciale din cadrul studiului.

Cercetarea dată a fost realizată cu suportul unui grant, oferit de WFSA (Federația Mondială a Societăților de Anestezie), obținut prin concurs internațional.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, a fost elaborat designul general al cercetării, care este prezentat în figura 2.1.

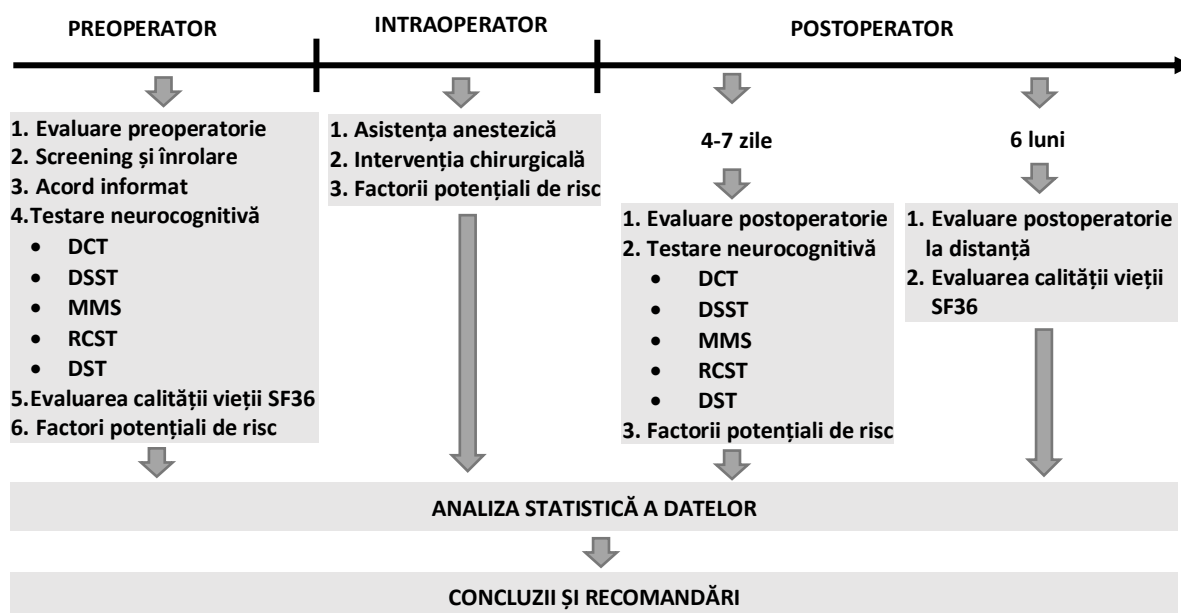


Fig. 2.1. Design-ul cercetărilor.

Criterii de includere în studiu au fost:

- 1) pacient adult, de vârstă tânără (18-60 de ani);
- 2) care a dat un acord informat în scris pentru a fi inclus în studiu;
- 3) intervenție chirurgicală programată, de amploare mică sau medie în cavitatea abdominală, care a fost rezolvată prin tehnici operatorii miniminvasive (laparoscopic);
- 4) pacient capabil să înțeleagă și să răspundă la întrebările puse, să completeze chestionarele și testele neurocognitive remise.

Criterii de nonincludere în studiu au fost:

- 1) pacient cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, cu hipoxemie (PaO_2 sub 100 mmHg) sau hipercapnie (PaCO_2 peste 45 mmHg);
- 2) pacient cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA III-IV;
- 3) pacient cu hipertensiune intracraniană documentată;
- 4) complicații sau condiții perioperatorii, capabile să interfereze capacitatea cognitivă a pacienților (sepsis, hemoragie peste 500 ml, necesitatea de reintervenție etc.);
- 5) maladii, condiții sau tratamente ce interferează capacitatea cognitivă (tulburări cognitive preexistente documentate, insuficiență hepatică sau renală, tratament cu anxiolitice, sedative etc.).

Criterii de excludere din studiu au fost:

- 1) dorința pacientului de a ieși din studiu, manifestată la orice etapă a cercetării;
- 2) survenirea unei complicații postoperatorii, care poate afecta starea generală, motivația sau capacitatea de colaborare;
- 3) date neconcludente sau incomplete din chestionar;
- 4) tratament anxiolitic sau sedativ, instituit postoperator.

Fluxul pacienților: în perioada derulării studiului, au fost identificați 414 pacienți potențial eligibili. Au fost informați despre studiu 313, dintre care, 152 au refuzat participarea. Au semnat acordul informat de participare în studiu și au fost înrolați 161 de pacienți. La etapa de verificare a calității datelor primare, 13 dosare au fost considerate incomplete, deoarece pacienții și-au retras dorința de a continua studiul. În final, au fost analizate 148 de dosare complete. Follow-up-ul de 6 luni l-au finalizat 43 de persoane.

Pacienții au fost selectați și înrolați consecutiv, din programul operator săptămânal al blocului operator al instituțiilor medicale participante, care se referea la chirurgia abdominală elective. Consultația preoperatorie a pacienților, din punct de vedere anestezic, a constatat în interviul standardizat preoperator, examenul medical general obiectiv, verificarea rezultatelor testelor de laborator și celor paraclinice, evaluarea căilor aeriene, a rezervei biologice a sistemelor de organe; s-a efectuat identificarea, stratificarea și, eventual, gestionarea riscurilor

aferente, conform practicii profesionale curente, acceptată la zi în fiecare instituție medicală în care s-a realizat cercetarea de față.

Pacienții au fost informați, suplimentar, de către investigator, referitor la patologia din motivul căreia ei s-au internat, care va fi traseul clinic propriu, pe care îl vor urma (de ex., cine va fi personalul implicat în acordarea asistenței medicale, despre intervenția chirurgicală propriu-zisă și asistența anestezică, despre tehnica anestezică propusă, cum se produce trezirea din anestezie, când se va face transferul în secția de referință postoperatoriu, informații referitor la tratamentele care vor fi aplicate, inclusiv – tratamentul durerii etc.).

Procesul de evaluare a pacientului înrolat în cercetare (după vizita primară a medicului anesteziolog) a fost împărțit în trei etape și, anume: pre-, intra- și postoperator/postanestezic.

Prima etapă, sau etapa preoperatorie, a fost cuprinsă din momentul internării pacientului și până la momentul transferului lui în sala de operații. Etapa preoperatorie a cuprins evaluarea suplimentară, de către investigator, a pacienților, pentru a depista factorii de risc posibili în apariția DCPO; de asemenea, a fost aplicată bateria de teste neurocognitive pentru depistarea DCPO cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Tot aici, pacienții au completat chestionarul de autoevaluare a calității vieții SF-36.

Etapa a doua sau cea intraoperatorie, a fost cuprinsă, nemijlocit, de perioada aflării pacientului în sala de operație. Aici au fost colectați factorii intraoperatori de risc în apariția DCPO, au fost înregistrate datele cu privire la anestezie și intervenția chirurgicală (durate, evenimente, consum de anestezice).

În sala de operații, pacienții au beneficiat de următoarea asistență anestezică. Pacienții fără anxietate, nu au primit medicație anxiolitică preoperatorie. Cei anxioși, au luat în seara dinaintea intervenției hidroxizină (10 mg per os) sau alprazolam (0,5 mg per os). Pe masa de operație, pacientului i s-a aplicat o mască facială simlă, pentru preoxigenare (flux O₂ de 4-6 lpm). S-a montat linia venoasă periferică, conectată perfuzia gravimetrică, începută prehidratarea cu sol. Ringer-lactat (5-7 ml/kg timp de 15 min). Plasate sistemele de monitorizare, conform standardelor ASA (frecvența cardiacă, pulsoximetrul, presiunea arterială noninvazivă, electrocardioscopia în derivația II și V, cu analiza automatizată a segmentului ST, temperatura corporală. Monitorizarea parametrilor respiratori – frecvența respirației, minut-volumul respirator, volumul tidal, precum și curba capnografică, fracțiile de inspir și de expir pentru gazele anestezice utilizate și a oxigenului – a început după inducția în anestezie și trecerea la ventilare pulmonară artificială pe sonda de intubare.

A fost utilizată tehnica de anestezie generală intravenoasă (bolus intermitent, manual) pe pivot inhalator. Inducția în anestezia a fost efectuată cu tiopental (4-6 mg/kg, media absolută

de 300 mg) sau propofol (2,0-2,5 mg/kg, medie absolută de 180 mg). Intraanestezic, doza de întreținere a fost de 50-100 mg bolus intermitent și de 30-50 mg, bolus intermitent, de tiopental (la fiecare 20-30 min) și, de respectiv, de propofol (la fiecare 5-10 min).

Componentul de analgezie intraanestezică a fost asigurat cu fentanil (0,003 mg/kg, 0,2 mg medie absolută), cu rebolusuri de 0,0015 mg/kg (0,1 mg, medie absolută), la necesitate sau la intervale de 20 minute. Pivotalul inhalator a fost menținut cu sevofluran (1,2 – 1,3 MAC).

Miorelaxarea a fost asigurată cu doză unică de succinilcolină 100 mg. După laringoscopie și intubarea orotraheală, a urmat o doză unică de atracuriu (0,4 mg/kg, 30-40 mg doză medie absolută). Nu a fost practică monitorizarea profunzimii blocului neuromuscular.

La sfârșitul anesteziei, pacienții au fost extubați după restabilirea reflexelor de protecție, tonusului muscular, respirației eficiente și îndeplinirea comenzilor simple. După extubare, pacienții respirau spontan pe masca cu oxigen. După trezirea completă, corectarea eventualelor probleme postoperatorii imediate (greață și vomă postoperatorie, durere intensă, hipo- sau hipertensiune, frison etc.), pacienții au fost transferați în secțiile chirurgicale de referință.

Profilaxia greței și vomei postoperatorii era efectuată în mod sistematic cu dexametazonă 4 mg bolus unic intravenos la inducție (totodată, fiind și un adjuvant la analgezia postoperatorie). Analgezia postoperatorie a fost asigurată cu ketoprofen 100 mg x 2 ori pe zi sau paracetamol 1000 mg x 4 ori pe zi. În caz de durere persistentă: tramadol 50 mg im sau morfină, titrare intravenoasă câte 2 mg la 5 minute, până la calmarea durerii (doza maximă: 10 mg).

Etapa a treia sau etapa postoperatorie, a constat din două perioade: 4-7 zile postoperator și 6 luni de la intervenția chirurgicală. În perioada de 4-7 zile, au fost completați factorii de risc și evenimentele postoperatorii și reevaluați pacienții cu ajutorul bateriei de teste neurocognitive. La 6 luni, au revenit, la solicitarea investigatorului, 43 de persoane, unde au completat chestionarul SF-36 de evaluare a calității vieții.

Pentru aprecierea DCPO, a fost necesar de aplicat comparativ, preoperator versus postoperator, setul de teste la pacienții înrolați în studiu. Pentru prevenirea efectului de memorare sau de bias al testelor neurocognitive, reevaluarea testării a fost aplicată maximal către apropierea pacientului de externare, astfel perioada de reevaluare a testelor a corespuns perioadei de a 4-7 zi după intervenția chirurgicală.

Setul din cele 5 teste neurocognitive selectate (Anexa A1), au inclus:

- 1) **Digit Span Test** (DST) sau, **testul Wechsler** – evaluează capacitatea de a repeta, din memorie, numere formate din 2 și mai multe cifre, înainte și înapoi. Se înregistrează numărul de cifre memorizat și pronunțat în sens anterograd și retrograd. Durata testului – 7-10 min.

Modalitatea de testare

a) Controlul cifrelor în ordine „înainte”:

Investigatorul spune pacientului: „*Eu voi pronunța câteva numere și după vă rog să le repetați, în aceeași ordine. Ascultați...*”. Se începe cu 3 numere înainte. Dacă persoana repetă cifrele corect, rândul respectiv este notat cu semnul „+”, apoi urmează rândul următor (mai lung) de cifre. Dacă subiectul ratează, se face a doua încercare cu rândul corespunzător al altui set de numere (coloana din dreapta). Dacă persoana eșuează în ambele seturi, exercițiul este întrerupt. Viteza de pronunțare a numerelor de către investigator este o cifră pe secundă. Scorul testului este numărul maxim de cifre repetate corect. De exemplu, dacă subiectul repetă 5 cifre în oricare din cele două încercări, nota pentru *Controlul cifrelor „înainte”* este 5.

b) Controlul cifrelor în ordine inversă („înapoi”)

Investigatorul spune pacientului: „*Eu voi pronunța câteva numere și după vă rog să le repetați, dar în ordine inversă. De exemplu, dacă spun 7-1-9, Dvs. trebuie să-mi răspundeți 9-1-7. Ascultați...*”. Dacă subiectul repetă cifrele corect, investigatorul spune „*A fost corect*”. Dacă subiectul a răspuns greșit, este oferit celălalt set de cifre (coloana din dreapta). De fiecare dată, trebuie de început cu 3 cifre și de continuat până când pacientul eșuează în ambele rânduri de cifre de aceeași lungime. Dacă subiectul ratează deja la rândul de 3 cifre, trebuie de oferit 2 cifre și de notat 2 puncte, dacă aceste cifre au fost repetate în ordine inversă corect. Rândurile cu două cifre trebuie de folosit doar dacă subiectul eșuează repetarea celor 3 cifre în ordine inversă. Numărul maxim de cifre pe care un subiect le poate repeta în ordine inversă este scorul testului pentru „*Controlul cifrelor înapoi*”.

Scorul total al testului: Suma punctelor ambelor sub-teste (cifrele înainte și cifrele înapoi) este egală cu scorul total. Dacă, de exemplu, o persoană repetă corect 7 cifre înainte și 4 cifre înapoi, atunci scorul total este 11. Scorul maxim al testului este de 17 puncte.

- 2) ***Digit Symbol Substitution Test (DSST)*** – evaluează capacitatea de a codifica numere în simboluri simple. Se înregistrează numărul de simboluri codificate în cifre timp de 90 de secunde. Durata totală estimată a testării – 4 min.

Modalitatea de testare

Fiecare număr (de la 1 la 9, inclusiv) corespunde unui simbol grafic specific. Pacientul va completa grila cu mâna proprie. Pentru ca pacientul să înțeleagă principiul testului, primele 8 cifre / simboluri vor fi completate cu ajutorul investigatorului. Aceste cifre nu vor fi luate în considerație la calcularea scorului. După primele 8 cifre, începe, de fapt, testul propriu-zis. Recomandați pacienților să completeze cât mai repede posibil grila în limita de timp de 90 de

secunde, dar să nu își facă griji, pentru că este imposibil ca cineva să completeze toată grila din test timp de 90 de secunde. Investigatorul va cronometra 90 de secunde și va opri testarea. Scorul testului corespunde numărul de simboluri transcrise din cifre timp de 90 de secunde.

- 3) **Digit Connection Test (DCT)** – capacitatea de a uni printr-o linie continuă un șir de cifre în sens ascendent, contra cronometru. Durata estimată a testului: 8 min.

Modalitatea de testare

Spuneți pacientului: „*Numerele de pe această foaie trebuie să fie unite cu pixul, unul cu altul în sens crescător: 1, 2, 3, 4 etc., cât mai rapid posibil. Trebuie să începeți cu numărul 1 și să desenați o linie cu pixul la numărul 2, de la 2 la 3, de la 3 la 4 și așa mai departe. Următoarea cifră poate fi ajunsă printr-o linie dreaptă sau înclinată în imediata apropiere. Nu contează cât de frumoase sunt liniile. Foarte importantă este viteza. Fiți cât mai rapid posibil. Trebuie să vă așezați confortabil pentru a obține o viteză maximală. Dacă faceți o greșeală și o observați, o puteți corecta repede. Atenție – pregătit – pornește !*”. După ce investigatorul s-a asigurat că pacientul a înțeles instrucțiunea: „*Cred că puteți mai bine. Ar trebui să mai încercăm odată, să vedem, dacă puteți mai repede*”. Timpul mediu de completare a testului de pe ambele foi va oferi scorul testului (cronometrare în secunde). Rezolvarea greșelilor: greșelile sunt rare. Dacă pacientul face o greșeală, o realizează și o corectează, atunci greșeala nu va fi luată în considerare. Oricum, dacă pacientul face greșeli sistematice fără să le realizeze, este recomandabil de a nota acest fapt.

- 4) **Minimal Mental Status Examination (MMS)** – o estimare globală a capacității cognitive a persoanei. Durata: 10 minute.

Modalitatea de testare

Întrebările date în test au o ordine exactă, cu aprecierea punctajului imediat. Testul are doua aspecte: în cadrul primei părți, sunt evidențiate răspunsurile vocale (verbal), care cuprinde partea de orientare, memorie și atenție. Astfel, 10 puncte au fost atribuite părții de orientare (ex. *În ce an suntem? Ce anotimp? În ce lună suntem? Ce dată este astăzi? Ce zi a săptămânii? Care este numărul salonului în care vă aflați? La ce etaj vă aflați? În ce spital vă aflați? În ce oraș vă aflați? În ce țară trăim?*). Fiecare răspuns corect este apreciat cu un punct. Punctajul maxim este de 21 de puncte. Partea a doua testează abilitatea vorbirii și scrisul, cum ar fi repetarea unei propoziții după investigator, scrierea unei propoziții și copierea unui complex de poligoane. Punctajul maxim este de nouă. Cumulativ, punctajul maxim al MMS este de 30 de puncte. Testul nu se cronometrează.

Pentru înregistrarea și memorarea a trei cuvinte, enunțate de către examinator, sunt atribuite 3 puncte. Pacientul este rugat să memoreze aceste 3 cuvinte, fiindcă va fi rugat, ulterior, să le repete. Alte cinci puncte sunt atribuite pacientului pentru atenție (pacientul este rugat să enunțe, pe litere, înapoi, un cuvânt din 5 litere, pronunțat de examinator). Fiecare literă expusă corect este apreciată cu un punct. De exemplu: „*carte*” va fi: „*E, T, R, A, C*”. Pentru reamintirea celor trei cuvinte, pronunțate anterior, sunt atribuite alte 3 puncte. Limbajul și practica sunt cotate cu 9 puncte. Astfel, denumirea corectă a obiectelor este apreciată cu 2 puncte, repetarea unei propoziții scurte – 1 punct, îndeplinirea unei instrucțiuni compuse din din 3 pași – încă 3 puncte, citirea și îndeplinirea unei comenzi simple – 1 punct; pentru scrierea unei propoziții corect formulate, se dă 1 punct, iar copierea corectă a unui set de poligoane mai oferă un punct. Punctajul maxim este de 30.

- 5) **Reedley Colour Stroop Test (RCST)** – întârzierea la pronunțarea culorii scrise în raport cu culoarea de fond reală de pe foaie (situațiile când culorile scrise coincid și când nu coincid cu cele de fond). Durata testării – 2 min.

Modalitatea de testare

Pe o foaie albă, sunt înscrise denumiri de culori comune, monocrome (ex: roșu, verde, albastru), cu caractere suficient de mari, să fie bine vizibile, aranjate pe pagină aleatoriu. Culoarea denumirii culorii va coincide cu denumirea culorii scrise (de ex: cuvântul „verde” va fi scris cu cerneală verde etc.). Pe altă foaie albă va fi tipărit același lucru, singura diferență fiind necoresponderea dintre culoarea scrisă cu culoarea scrierii ei (de ex: înscrisul „verde” va fi tipărit cu culoare roșie”. Ambele foi vor reprezenta așa-numitul stroop test 1 și stroop test 2. În cazul testului 1, pacientul este rugat să pronunțe cât mai repede fiecare cuvânt scris cu denumirea culorii. Nu are importanță dacă o face de sus în jos sau de la dreapta la stânga. Se va cronometra timpul necesar realizării acțiunii (secunde). Testul 1 se va repeta de încă 2 ori. Ulterior, se va calcula media aritmetică pentru cele 3 încercări. După, se trece imediat la testul 2. În acest caz, pacientul va pronunța culoarea tipărită (pe care o vede), nu cea înscrisă, a fiecărui cuvânt. Similar testului 1, se înregistrează timpul necesar (secunde) pentru realizarea misiunii. Testul se repetă de încă 2 ori. Ulterior, se va calcula media aritmetică pentru cele 3 încercări. Pe lângă valorile absolute ale testului 1 și 2, se calculează și efectul de interferență, care constă în diferența dintre testul 1 și testul 2. Testul RCST poate fi efectuat, de asemenea, utilizând o aplicație online: <http://ezyang.com/stroop>.

Pentru testele MMSE și RCST, s-a utilizat versiunea de limbă română. Testarea neurocognitivă pre- și postoperatorie a fost efectuată de una și aceeași persoană, în biroul investigatorului, într-o ambianță confortabilă și fără distractori din exterior.

2.2 Instrumentele utilizate pentru evaluarea stării cognitive și a calității vieții pacienților

2.2.1. Digit Span Test (testul Wechsler)

Principul testării memoriei de scurtă durată a fost descris și utilizat, conform evidențelor, încă de către Gottfried Leibniz (1646-1716), care postula că persoanele au o capacitate finită de a ține în memorie informația exactă despre mediul ambiant, numind această capacitate cu termenul de „*interval de apreciere*” (l. engl. *span of appreciation*). Dar abia în sec. XIX, Herman Ebbinghaus (1850-1909) a propus utilizarea principiului dat ca și instrument de cercetare a memoriei și învățării, după ce a observat eșecul persoanelor testate de a face erori în reproducerea succesivă corectă fie a numerelor, fie a cuvintelor pronunțate de altă persoană. De atunci și până în 1956, „*intervalul de apreciere*” a devenit paradigma de bază a testării neuropsihologice [126].

Testul Wechsler (numere înainte – numere înapoi) este inclus în majoritatea scorurilor de evaluare a memoriei și nivelului de inteligență, atât la adulți, cât și la copii. Kaplan E. și coaut. (1991), consideră că partea testului cu „numere înainte” permite estimarea numărului de biți pe care o persoană poate să-i țină în minte, pe când testul „numere înapoi” permite evaluarea capacității de manipulare mentală [127]. O opinie asemănătoare au prezentat-o Ramsey M. (1995) [128] și Reynolds C. (1997), în baza testării unor contingente largi de adolescenți: repetarea numerelor înainte și înapoi reflectă două procese cognitive diferite, de aceea emiterea unui scor unic nu ar reflecta starea reală a cogniției [129]. Conform Weinberg J. *et al.* (1972), testul „numere înainte” reflectă capacitatea de formare a imaginii vizuale (închipuirii vizuale) a șirului de numere, funcție asociată emisferei cerebrale drepte [130]. Pe când Rudel R. (1974) afirmă că testul „numere înapoi” reflectă, preponderent, capacitatea de învățare, funcție asigurată de emisfera cerebrală stângă [131]. Menționăm că în cercetarea proprie, a fost calculat atât scorul „înainte”, cât și scorurile „înapoi” și cel total.

Anumite aspecte trebuie luate în considerație la interpretarea rezultatelor testului Wechsler. De exemplu, în cazul în care avem rezultatul testului „cifre înainte” de 7 puncte și „cifre înapoi” de 4, diferența de 3 puncte între teste, de regulă, apare în grupurile cu deteriorare cognitivă și nu în populația intactă. Sau, de exemplu, scorul final de 10 puncte poate fi compus din rezultat „cifre înainte” – 8 puncte, „cifre înapoi” – 3 puncte. În cazul respectiv, cu toate că scorul final este unul relativ înalt, în mod clar este prezentă afectarea capacității de învățare.

Din motivul că nu sunt cunoscute diferențele „normale” dintre scorul „înainte” și scorul „înapoi”, același punctaj brut de 10 poate fi compus, de exemplu, din 4 puncte („înainte”) și 6 puncte („înapoi”). În acest caz, persoana respectivă este predispusă să facă erori în cadrul testării, iar scorul final să fie interpretat greșit.

Testul Wechsler s-a dovedit a fi sensibil, mai ales, la persoane care au suportat un traumatism cranio-cerebral difuz sau cu implicarea predominantă a emisferei stângi. Totodată, tulburările de atenție sunt relativ frecvent întâlnite la populația considerată a fi normală.

2.2.2. Digit Symbol Substitution Test

Digit Symbol Substitution Test a fost elaborat și promovat de dat în presă de către același Wechsler D. în anul 1944, cu modificările ulterioare din 1955, 1981 și 1997, fiind cunoscut și cu denumirea de *Digit Symbol Coding*.

Există o varietate mare a testului dat, în mare parte determinată de simbolurile inserate. Cu toate că este utilizat în cercetarea clinică, interpretarea rezultatelor este, oarecum, dificilă, din cauza lipsei unor valori de referință (normal, anormal, grad de anormalitate). În general, DSST este un test exclusiv pentru evaluarea performanței psihomotorii și este independent de nivelul intelectual, memorie ori nivelul de cunoștințe. Persistența motorică, atenția, viteza de răspuns și coordonarea viziomotorie joacă un rol important în performanța personală. Memorizarea perechilor simbol-număr pare să nu fie un factor important; pe de altă parte, memoria incidentă este un component indispensabil al testului. El s-a dovedit a fi foarte sensibil în cazul leziunilor cerebrale minime, tumorilor cerebrale, independent de localizarea leziunii, precum și în cazul demenței, fiind un bun predictor pentru aprecierea progresării ei (Lezak M. *et al.* [132]).

2.2.3. Digit Connection Test

Digit Connection Test (sin. *Number Connection Test*) face parte din grupul de teste „hârtia și creionul”. Prototipul lui mai este cunoscut și ca „*Taylor Number Series*” (Seriile Numerice Taylor), redenumit, ulterior, „*testul de redistribuire a atenției*” și, ulterior, „*testul circuitului Partington*”. Există, însă, și alte sinonime. Testul respectiv este frecvent utilizat pentru evaluarea encefalopatiei hepatice. Din cauza unei varietăți mari de versiuni de teste, se obțin, în consecință, diferite scoruri care prezintă o sensibilitate și specificitate diferită în diferite publicații. Din păcate, nu există valori de referință (normative populaționale) [133]. Se consideră că valorile scorului de peste 130 de secunde sunt patologice, însă, rezultatele acestea au fost bazate pe doar 25 de pacienți [134]. Deoarece testul a prezentat un puternic efect de învățare, el a fost modificat de Conn (1977); valorile patologice stabilite au fost, apoi de 30 de secunde și mai mult [135]. Totuși, fiecare grup

de cercetători se bazează pe propriile „valori normale” [136]. În cele din urmă, opinia cercetătorilor ajunge la compromisul că nu există anumite limite de referință fixe ale scorului testului NCT, deoarece este o dependență strânsă a rezultatelor de vârstă, nivel de studii, dimensiuni și mod de aranjare a numerelor. Însă, chiar și cu luarea în considerație a vârstei și nivelului de educație, cu ajustarea rezultatelor la aceste așa-numite „normative de subgrup”, nu există un consens asupra „normei” și „patologiei”. Respectiv, în sens metodologic strict, rezultatele diferitor studii nu sunt comparabile! [133].

2.2.4. Statutul Mini Mental

Pentru prima dată testul, *Statutul Mini Mental* (MMS), a fost publicat de către Dr. Marshall Folstein în anul 1975, de unde și provine a doua denumire (testul Folstein). Testul a fost utilizat pe scară largă ca un test screening pentru tulburările cognitive, de asemenea, la pacienții psihiatrici [137, 138]. În tabelul 2.1, este dată interpretarea rezultatelor obținute, conform Folstein M. *et al.* [138]. Această interpretare, cât și valorile proprii ale rezultatelor de departajare „normal-anormal” al testului MMS au fost utilizate, în continuare, la evaluarea pacienților înrolați în studiu.

Tabelul 2.1. Interpretarea rezultatelor testului MMS.

Metoda	Scorul	Interpretarea
Apreciere simplă	<24	Anormal
Diapazon	<21 >25	Cotă crescută de demență Cotă scăzută de demență
Educație	<21 21 <24	Anormal pentru 8 clase de educație Anormal pentru învățământul liceal Anormal pentru pacienții cu studii superioare
Severitate	24-30 18-23 0-17	Lipsa tulburărilor cognitive Tulburări cognitive medii Tulburări cognitive severe

2.2.5. Reedley Colour Stroop Test

Pentru prima dată, *Redley Colour Stroop Test* (RCST) a fost publicat de către John Ridley Stroop în anul 1935. Testul respectiv reprezintă un instrument util și fiabil de evaluare în psihologie. Până în prezent, numeroase versiuni ale testului au fost dezvoltate (ex. e.g., Comalli, Wapner, Werner, 1962; Golden, 1978; Trenerry, Crosson, DeBoe și Leber, 1989), cu variații în culoarea și numărul de elemente de testare, numărul de subteste, precum și modul de realizare propriu-zis.

În pofida acestor variații, paradigma de bază a testului Stroop a rămas aceeași: astfel, performanța individuală a sarcinei de bază (de ex., citirea culorii scrise) este comparată cu performanța unei sarcini analoage, în care un raspuns obișnuit este suprimat de un alt raspuns, neobișnuit (de ex., denumirea culorii scrise cu culoare care coincide cu ceea ce e scris, cu situația în care denumirea culorii scrise este diferită de cea a culorii tiparului). Creșterea duratei de executare a părții neobișnuite a testului, în comparație cu cel de bază, poartă denumirea de „efectul de interferență Stroop” și este considerat a fi parametrul de bază al flexibilității și controlului cognitiv sau/și al funcției executive. Conform Van der Elst W. *et al.*, această abilitate descrește odată cu vârsta și în demență, fapt ce a dus la utilizarea pe scară largă a testului respectiv în evaluarea patologiilor limitrofe [139]. În anul 1972, Nehemkis și Lewinsohn au demonstrat că leziunile cerebrale ale emisferei stângi reduc de două ori din performanța testului, pe când efectul de interferență Stroop este afectat în mod similar, indiferent de partea de care este localizată leziunea. Testul Stroop este sensibil și pentru leziunile traumatice închise, cu o recuperare destul de lentă (peste 5 luni după injurie). De obicei, efectuarea testului dă irită pacienții cu probleme de concentrare. Din acest motiv, este recomandat ca testul să fie aplicat la urmă, în cazul aplicării mai multor teste neurocognitive. De asemenea, testul dat nu se poate aplica pacienților cu durere necalmată. Performanța testului se poate diminua la pacienții cu acuitate vizuală scăzută (Lezak M. *et al.* [132]).

2.2.2. Chestionarul SF-36

În anul 1988, Ware a publicat o formă scurtă de instrumentare a calității vieții și sănătății din propriul punct de vedere al pacientului, denumit, ulterior, SF-36 (corespunzător numărului de întrebări din chestionar). În timp, au apărut mai multe versiuni ale chestionarului SF-36, aici fiind vorba de SF-36v2, sau diferite versiuni prescurtate, notate corespunzător: SF-8, SF-12, SF-12v2, SF-36, SF-36v2 și DYNHA SF-36. Toate aceste chestionare sunt scalate și calibrate încrucișat, astfel încât sunt intercomparabile. Pentru evaluarea copiilor, a fost adaptat un chestionar asemănător, numit SF-10, dar „calibrarea” rezultatelor este diferită de cea a adulților.

Chestionarul SF-36 este constituit din 36 de întrebări (itemuri), utilizate pentru măsurarea a opt domenii importante ale calității vieții din punctul de vedere al sănătății: funcționarea fizică, rolul fizic (limitarea funcționalității din cauza sănătății fizice), suferința fizică, starea generală de sănătate, vitalitatea, dimensiunea emoțională, interacțiunea socială, sănătatea mentală. Informația obținută din aceste opt domenii pot fi cumulate în două măsurări sumare: componentul fizic de sănătate și componentul mental de sănătate.

Marius M. *et al.* stipulează că datele obținute cu chestionarul SF-36 pot fi utilizate pentru compararea sănătății individuale, de grup, de populație, în funcție de timp, sau pentru a prezice costul îngrijirilor medicale, șomajul, pierderea capacității de muncă, mortalitatea etc. [140].

Funcționarea fizică. Dimensiunea dată este constituită din 10 elemente care reflectă importanța aspectului funcționării fizice și necesitatea culegerii datelor referitoare la limitările fizice severe sau minore. Scorul în descreștere reprezintă limitarea activității fizice, pe când scorul în creștere (maximal) reprezintă lipsa limitării fizice.

Rolul fizical. Constituit din patru elemente, care cuprind o arie ce relevă rolul sănătății și capacităților fizice limitante (de ex., factori, condiții, circumstanțe ale limitării activității fizice, reducerea timpului de lucru etc.). Scorul redus obținut reflectă probleme în activitatea profesională sau în alte activități realizate prin implicarea efortului fizic. Un scor înalt indică lipsa problemelor asociate cu activitatea fizică zilnică.

Suferința fizică. Constă din două elemente, unul dintre care reflectă intensitatea durerii fizice, iar celălalt măsoară gradul de interferență al durerii cu activitatea obișnuită de lucru. Un scor redus al acestui item reflectă fie prezența unei dureri persistente, fie un management neadecvat al durerii, inclusiv, componentele ei psihosociale, cu impact major asupra unei activități, considerate a fi, drept consecință, anormale.

Starea generală de sănătate. Este constituită din 5 elemente. Primul evaluează nivelul de sănătate, pe când celelalte patru afișează starea de sănătate, așteptată sau sperată a fi din punctul de vedere al persoanei investigate. Un scor redus indică la o stare generală nefavorabilă, cu o perspectivă probabilă de înrăutățire. Un scor înalt indică la o bună stare de sănătate.

Vitalitatea. Cuprinde patru elemente care măsoară vitalitatea („energia de a trăi” sau starea de oboseală). Itemul a fost dezvoltat pentru a captura diferențele în bunăstarea subiectivă. Scorul scăzut indică la o stare de oboseală. Un scor înalt indică la o persoană plină de energie, în majoritatea timpului.

Funcționarea socială. Itemul respectiv este compus din două elemente, care evaluează dimensiunea sănătății din punctul de vedere cantitativ și calitativ al activității sociale, chestionând impactul fizic sau emoțional asupra activității sociale. Gradul crescut al interferenței problemelor fizice sau emoționale cu activitatea socială va duce la o scădere a subscorului funcționare socială. Astfel, un scor redus ne indică la un impact nefavorabil al problemelor fizice și emoționale asupra calității interferenței sociale.

Tabelul 2.2 prezintă, sumar, descrierea chestionarului SF-36 după conținut și domenii.

Tabelul 2.2. Descrierea chestionarului SF-36 după conținut și domenii.

Domeniu	Item	Conținutul itemului
Funcție fizică	3a	Activități intense (alergatul, ridicatul obiectelor grele, practicarea sportului)
	3b	Activități moderate (datul cu aspiratorul, mutatul unei mese)
	3c	Ridicarea și căratul alimentelor cumpărate
	3d	Urcarea la mai multe etaje deodată
	3e	Urcarea unui singur etaj
	3f	Puteți să stați în genunchi, să vă înclinați pe o parte sau să vă aplecați foarte jos?
	3g	Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 1,5 km?
	3h	Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 500 m?
	3i	Sunteți în stare să parcurgeți numai 100 m?
	3j	Sunteți în stare să vă faceți singur o baie, un duș, să vă îmbrăcați?
Rolul fizical	4a	Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, a timpului de lucru sau a altor activități?
	4b	Ați realizat mai puține lucruri decât ați programat?
	4c	Apar limitări pentru unele tipuri de activitate, care au fost posibile în trecut
	4d	Realizați toate cele pe care li v-ați pus în plan, însă cu prețul unui efort suplimentar
Suferințe fizice	7	Ați îndurat suferințe fizice în ultimile 4 săptămâni
	8	În ultimile 4 săptămâni, durerea va încurcat activitatea profesională sau cea casnică
Starea generală de sănătate	11	În general, cum apreciați starea sănătății Dvs?
	11a	Am impresia că sunt mai bolnăvicios decât alții
	11b	Sănătatea mea este la fel de bună ca și la oamenii pe care îi cunosc
	11c	Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească
	11d	Starea mea de sănătate este excelentă
Vitalitatea	9a	Vă simțiți entusiasmat
	9e	Dispuneți de multă energie
	9g	Aveți impresia că sunteți epuizat
	9i	Vă simțiți obosit (surmenat)
Funcționarea socială	6	Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică sau mentală (dispoziția, moralul) au perturbat relațiile cu familia, prietenii, vecinii sau alte persoane?
	10	Pe durata ultimilor 4 săptămâni, starea fizică sau psihică a încurcat activităților sociale pe care le aveți, ca de exemplu, vizitarea prietenilor, rudelor, etc.
Rolul emoțional	5a	Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, timpului de lucru sau a altor activități
	5b	Ați realizat mai puține lucruri decât ați sperat (ați planificat)
	5c	Activitățile nu au fost realizate într-atât de bine, cu atâta atenție ca de obicei
Sănătatea mentală	9b	Sunteți foarte nervos, iritabil
	9c	Sunteți atât de trist, încât nimic nu vă poate bucura (înveseli)
	9d	Vă simțiți calm, aveți sentimentul de pace interioară
	9f	Aveți sentimentul că sunteți într-un impas
	9h	Vă considerați unul dintre fericiți
Autoevaluat de tranziție	2	Comparativ cu anul trecut, cum vă apreciați starea sănătății în prezent

Rolul emoțional. Compus din trei elemente care evaluează rolul limitant al problemelor mentale. Scorul scăzut indică la probleme în cadrul muncii sau alte activități, ca rezultat al problemelor emoționale. Un scor înalt reflectă lipsa limitărilor cauzate de probleme emoționale.

Sănătatea mentală. Este constituit din cinci elemente, fiecare cuprinde descrierea unuia sau a mai multor componente ale sănătății mentale (anxietatea, depresia, nivelul scăzut comportamental sau al controlului emoțional și bunăstarea psihologică). Un scor redus indică la o prezență frecventă a nervozității și depresiei. Un scor înalt indică la o pace interioară, stare de fericire și calmitate în majoritatea timpului.

Auto-evaluarea de tranziție. Este compusă dintr-un element adițional chestionarului SF-36, care abordează schimbările de sănătate petrecute în ultimul an sau săptămână. Maruish M. *et al.* recomandă utilizarea elementului de evaluare de tranziție, suplimentar la cele 8 domenii ale SF-36 în cazul în care cercetarea științifică evaluează și starea sănătății pe o perioadă anumită de timp (de ex., pe parcursul unui an sau timp de 3 luni) [140].

Măsurarea sumară a componentului fizic și mental al sănătății. Figura 2.3, ilustrează intercalările celor opt domenii care, la rândul lor, formează componentele fizic și mental. Astfel, trei domenii: funcționarea fizică, rolul fizic și suferința fizică fac parte exclusivă din componentul fizic al sănătății. Pe când sănătatea mentală, funcționarea socială și rolul emoțional constituie sănătatea mentală. Două domenii sunt comune ambelor componente, acestea sunt vitalitatea și starea generală de sănătate.

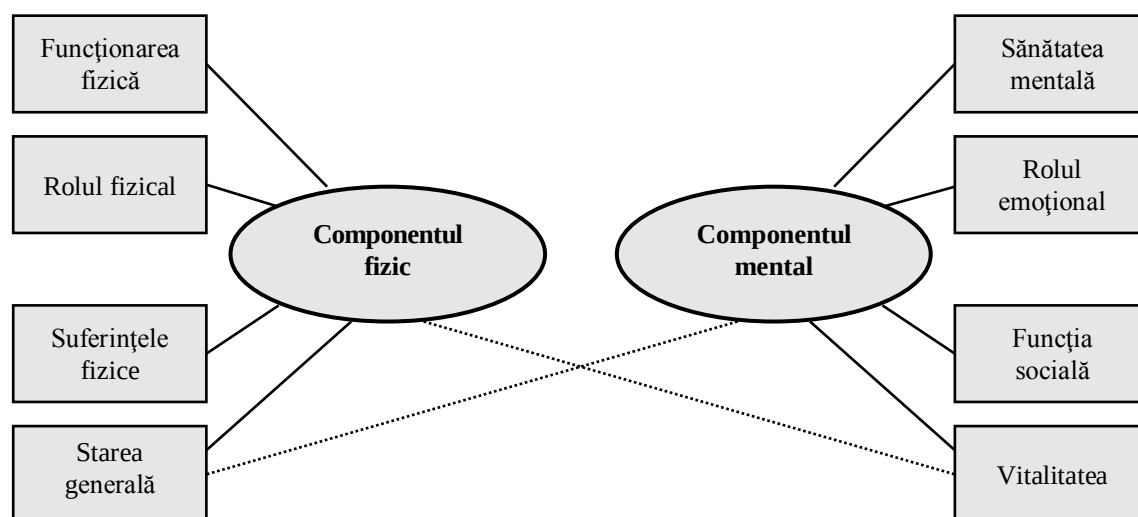


Fig. 2.2. Structura validată a SF-36, model din două componente, conform Ware J. *et al.* [141].

Scorul jos al componentei fizicale reflectă probleme de ordin fizic, un grad înalt al suferințelor fizice și o stare generală de rău. Un scor înalt indică lipsa limitărilor fizice sau a dizabilităților, multă energie și o stare generală de bine.

Scorul redus al componentei mentale indică la o frecvență crescută a patologiilor psihologice, dizabilității sociale, fiind o consecință a problemelor psihoemoționale. Un scor înalt indică la o dispoziție pozitivă frecventă, lipsa problemelor de ordin psihoemoțional și al limitărilor sociale (Maruish M. *et al.*) [140].

2.3. Metodologia de validare a factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie

O listă de condiții perioperatorii, a intervenției și a anesteziei, precum și parametrii care reflectă starea psihoemoțională a pacientului, a fost testată privind îndeplinirea calității de factor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Acești factori au fost verificați pentru toate testele neurocognitive utilizate în cercetarea de față, pentru fiecare – prin prisma devierii cu 1 SD, 1,5 SD și 2 SD a valorilor postoperatorii față de valorile preoperatorii. Ulterior, s-a verificat care dintre factorii de risc confirmați într-un test se regăsesc și în alte teste. În mod similar, s-a procedat și în cazul devierilor valorilor cu 1 SD, 1,5 SD și 2 SD a valorilor postoperatorii față de valorile preoperatorii.

Deoarece studiul a fost unul prospectiv, parametrizarea factorilor de risc a fost efectuată prin prisma riscului relativ (RR), rația Odds fiind rezervată, în acest sens, pentru studiile cu design retrospectiv. Astfel, valoarea riscului relativ RR, a intervalului ei de încredere de 95% (95%CI), a relației de verosimilitate (LR), a valorii predictive pozitive (VPP) și valorii predictive negative (VPN) a fost calculat pentru fiecare factor presupus de risc testat.

Un factor de risc specific DCPO a fost considerat atunci, când parametrii numerici, pe lângă obținerea unui 95%CI diferit de 1 și a unui $p < 0,05$, au corelat cu criteriile de diagnostic, elaborate în lucrarea de față. Totodată, au fost menționate și acele condiții perioperatorii, care au avut o tendință de semnificație statistică, dar nu au atins-o, din cauza eșantionului de pacienți înrolați considerat a fi insuficient pentru confirmarea definitivă a calității de factor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

2.4. Descrierea analizei statistice

Mărimea eșantionului necesar pentru testarea ipotezei a fost precizat după acumularea unui număr inițial de pacienți, care a permis identificarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la tineri (18-60 de ani), deoarece aceasta nu era raportată la data respectivă în literatură pentru persoanele cu caracteristicile luate în considerație în studiu. Astfel, prevalența

inițial estimată a disfuncției cognitive postoperatorii probabile, a fost cuprinsă între 10-12%. Mărimea eșantionului necesar a fost calculată, apoi, utilizând formula propusă de Hulley S. *et al.* (2013) [142]:

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \text{ unde } \alpha = (1 - CL) / 2 \quad (1)$$

unde:

P – proporția (prevalența presupusă, așteptată) (P = 0,12);

CL – nivelul de confidență selectat (CL = 95%);

W – lărgimea intervalului de confidență (W = 0,1).

Astfel, $\alpha = (1 - 0,95) / 2 = 0,025$, iar derivata normală standard pentru α , $Z\alpha = 1,96$.

Înlocuind, $N = 4 \times 1,96^2 \times 0,12 \times (1 - 0,12) / 0,1^2 = 162$ de pacienți; respectiv, numărul de pacienți cu DCPO în eșantionul calculat de 162 de persoane de înrolat ar trebui să fie cuprins între 19 și 21.

Datele primare au fost numerizate în tabele Excel, după care, au fost importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, versiunea 6 (*GraphPad Software*, San Diego, CA, SUA).

Utilizând comenzile corespunzătoare din soft, au fost construite curbele de distribuție a frecvențelor valorilor (histogramele) parametrilor testelor neurocognitive, realizate preoperator și postoperator. Pe aceste curbe, au fost identificate și marcate valorile parametrilor aflate la distanța de 1, 1,5 și 2 devieri standard față de medie, valori, care au fost utilizate pentru departajarea condiției de rezultat „normal” față de rezultat „anormal”, identificat după testarea postoperatorie.

Ulterior, în baza de date au fost identificați pacienții care au prezentat rezultate considerate a fi anormale (valorile testelor de la 1 SD, 1,5 SD și 2 SD distanță de la medie) ale testelor neurocognitive, precum și combinațiile de rezultate anormale dintre 1, 2 și mai multe teste. Ulterior, în baza rezultatelor individuale, s-a argumentat stabilirea diagnosticului de disfuncție neurocognitivă postoperatorie și s-a apreciat prevalența reală a condiției patologice respective la pacienții tineri (18-60 de ani), operați pe abdomen.

Tipul de distribuție a seriilor de date analizate a fost verificată cu testul D’Agostino-Pearson; respectiv, pentru analiza parametrilor de tip continuu, cu distribuție non-gaussiană, a fost aplicat testul Wilcoxon al rangurilor pereche (l. engl. *Wilcoxon matched-pair signed rank test*), iar pentru cei cu distribuție normală – testul t-Student pereche bicaudal.

Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative sau, după caz, drept mediană și valori extreme. Datele de tip continuu sunt prezentate sub formă de medie, interval de încredere de 95% a mediei (95%CI) și valori extreme.

2.5. Sinteza capitolului 2

Așadar, din trecerea în revistă a publicațiilor care abordează metodologia testării neurocognitive, precum și compararea metodologiilor de cercetare, utilizate de autorii citați în lucrarea de față, se constată că starea numită „*disfuncție (neuro)cognitivă postoperatorie*” este un diagnostic, practic, de laborator, unde fiecare grup de cercetare aplică propriile criterii, viziuni, concepte. Se prefigurează, deja, momentul, când diagnosticul respectiv trebuie să fie transferat în practica medicală, însă, acest proces necesită, mai întâi, atingerea la un anumit consens și o standardizare a tipului, numărului de teste, momentul potrivit aplicării lor, determinarea valorilor normative pentru diferite categorii de pacienți în funcție de vârstă, educație, tip de intervenție chirurgicală, comorbiditate, back-ground cultural etc. În baza lor, se vor fundamenta criterii (mai) exacte de diagnostic. Aceste unificări de abordare vor permite estimarea mai exactă a prevalenței reale a disfuncției cognitive postoperatorii pentru categoriile de pacienți de interes sporit.

Studiul propriu a încercat să ia în considerație recomandările metodologice publicate la momentul pregătirii ipotezei de cercetare, a metodologiei proprii de cercetare. În acest context, dintre avantajele metodologiei utilizate pentru realizarea obiectivelor acestui studiu se poate de menționat caracterul lui prospectiv, realizarea bicentrică, statistica analitică aplicată și numărul relativ mare de pacienți înrolați (comparativ cu studiile monocentrice), suficienți să testeze ipoteza de cercetare principală propusă. De asemenea, faptul utilizării a 5 teste diferite, care abordează diferite procese cognitive, cu localizare corticală diferită în condiții standardizate, preoperatoriu și postoperatoriu, reduce din biasul dat de ambianță sau variabilitatea interindividuală a investigatorilor.

Dintre dezavantajele studiului dat se pot enumera versiunile doar de limbă română a testelor neurocognitive utilizate (astfel, vorbitorii nativi de alte limbi nu au fost înrolați). De asemenea, anumite diferențe culturale și de nivel de studii dintre contingentul cercetat în Republica Moldova și România ar putea avea propriul impact. Dintre factorii de bias, se mai pot menționa rata relativ înaltă de ieșire din studiu după intervenția chirurgicală, odată acesta fiind efectuată, cu toate că, preoperator, pacienții au dat acordul informat în scris pentru înrolare și participare la studiu. Postoperatoriu, odată problema chirurgicală pentru care s-au internat, fiind rezolvată, o parte dintre pacienți și-au pierdut, oarecum, interesul de a continua să participe.

Formal, numărul necesar de pacienți pentru testarea ipotezei principale a fost atins la înrolare, însă, „pierderea” lor ulterioară a redus numărul de dosare validate la 144. Acest fapt a condus la o reducere nesemnificativă a puterii studiului și la ceea ce o serie de factori presupuși a fi de risc nu au atins semnificația statistică necesară, valoarea „p”-ului fiind ușor peste 0,05. Pe

de altă parte, pentru atingerea semnificației statistice a factorilor „borderline” de risc, ar fi fost necesar de înrolat mult mai mulți pacienți decât valoarea calculată (deoarece intervalele de încredere obținute au fost largi, cu includerea valorii 1 între extreme). Astfel că numărul de cazuri validate pentru analiza finală au fost suficiente pentru confirmarea ipotezei principale.

În literatură nu au fost găsite studii, care să armonizeze și să sintetizeze într-o singură lucrare valorile de departajare „test normal-test anormal”, elaborarea de criterii de diagnostic pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie, identificarea și parametrizarea factorilor de risc și impactul lor asupra calității vieții pacienților la 3 luni postoperatoriu.

Spre deosebire de alte studiile, cel realizat a abordat pacienții de vârstă tânără, care au beneficiat de intervenții chirurgicale pe abdomen, preponderent miniminvasive. Astfel, probabilitatea identificării devierilor neurocognitive a fost mai redusă (însă, acestea, totuși, există!), în cazul respectiv, decât în metodologiile, care abordează pacienți vârstnici și/sau intervenții chirurgicale ample.

Considerăm că o validare externă a celor confirmate în studiul de față necesită o verificare în cadrul a unui studiu multicentric, bazat pe o metodologie similară, care să înroleze mult mai mulți pacienți tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen.

3. STABILIREA ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR DE DIAGNOSTIC ALE DISFUNCȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII

3.1 Identificarea valorilor de departajare „rezultat normal – rezultat anormal” ale testelor neurocognitive aplicate

Prezentarea rezultatelor proprii, pe baza cărora sunt realizate sarcina și obiectivele studiului, începe cu caracterizarea generală demografică a lotului de studiu (tabelul 3.1.). Repartizarea pe sexe a pacienților din dosarele complete analizate este de 62 (41,9%) de bărbați și 86 (58,1%) de femei, total – 148 de persoane, raportul pe sexe fiind de 1:1,4.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală demografică a lotului de studiu (n=148).

Parametri	Media	95% CI	extreme
Masa corporală, kg	78,5	75,0-82,0	42,0-115,0
Înălțimea, cm	167,7	166,0-170,0	150,0-190,0
BMI, kg/m ²	28,0	26,7-29,3	17,5-42,8
Durata intervenției chirurgicale, min	76,0	64,8-87,0	15,0-325,0
Durata anesteziei, min	115,0	103,0-127,0	35,0-380,0
Vârsta, ani	45,7	43,6-47,9	18,0-60,0

Astfel, caracterizarea pacientului „tipic”, din punctul de vedere al parametrilor demografici constatați, este o persoană ușor supraponderală (BMI = 28,0 kg/m²), referințele normale fiind de 18,5-24,9 kg/m², cu vârsta medie de 46 de ani. Tipul intervențiilor chirurgicale, la care au fost supuși pacienții din studiu, sunt prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Tipul intervențiilor chirurgicale, efectuate la pacienții din studiu (n=148).

Tipul intervenției chirurgicale	n (%)
Colecistectomie laparoscopică	66 (44,5%)
Herniotomie, hernioplastie ventrală	31 (21,0%)
Herniotomie, hernioplastie inghinală	22 (14,9%)
Alte intervenții programate, pe abdomen	29 (19,6%)

Majoritatea intervențiilor chirurgicale au fost de amploare medie (80,4%), rezolvate prin tehnici laparoscopice și 7 intervenții (4,7%) au fost realizate prin laparotomie (conversie la laparotomie a colecistectomiei laparoscopice sau a herniotomiei / herniorafiei).

Pacienții înrolați în studiu au trecut testarea neurocognitivă preoperatorie și postoperatorie conform conform metodologiei descrise. Rezultatele analizei comparative a seriilor de date preoperatorii versus postoperatorii, provenite de la cele 5 teste neurocognitive, sunt prezentate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Rezultatele generale, populaționale, ale testării cognitive preoperatorii și postoperatorii.

Denumirea testului	Preoperatoriu (n=148)	Postoperatoriu (n=148)	P
Statutul Mini-Mental, puncte	30 [21 – 30]	30 [22 – 30]	0,5622*
Digit Connexion test, sec	34,2 [14,5 – 122,0]	30,0 [14,0 – 101,0]	<0,0001*
Digit Symbol Substitution test, puncte	37,5 (35,2-39,7)	40,0 (37,6-42,3)	<0,0001†
Wechsler (înainte), puncte DST	6,0 [4,0-9,0]	6,0 [4,0-9,0]	0,738*
Wechsler (înapoi), puncte	4,0 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,448†
Wechsler (total), puncte	9,9 (9,5-10,4)	10,0 (9,6-10,5)	0,547†
Wechsler (dif. înainte-înapoi), puncte	2,0 [0,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 5,0]	0,806*
Redley Color Stroop test (identic), msec	9,9 [4,3 – 67,6]	9,3 [5,0 – 61,6]	0,014*
Redley Color Stroop test (diferit), msec	27,8 [15,8 – 116,0]	25,4 [13,8 – 98,8]	<0,0001*
Redley Color Stroop test (efectul de interferență), msec	17,7 [2,5 – 48,8]	16,0 [0,6 – 68,3]	0,002*

Notă: * – test statistic aplicat: t-Student pereche, bicaudal (testele cu rezultat cu tip de date continuu și distribuție normală). Normalitatea distribuției șirului de date a fost testată prin metoda d’Agostino-Pearson. † – test statistic aplicat: testul exact Fisher.

Astfel, unele teste au prezentat diferențe semnificative postoperatoriu (DCT, DSST, toate dimensiunile testului RCST), pe când altele – nu (MMS, toate dimensiunile testului Wechsler). Această constatare demonstrează faptul că actul anestezico-chirurgical influențează, în mod cert, statutul cognitiv al pacienților în postoperatoriu, însă nu toate testele au fost suficient de sensibile pentru a identifica această modificare. Totuși, tendința statistică generală oferă un tablou diferit față de analiza traiectoriilor individuale ale rezultatelor preoperatorii cu cele postoperatorii. Valorile unor teste au distribuție normală în populație, altele – nu. Dar, când volumul eșantionului este suficient de mare, sau tinde către totalitatea statistică, aceste diferențe dintre distribuția normală vs. cea asimetrică devin nesemnificative din punctul de vedere al capacității de discriminare a testelor statistice aplicate. Rămâne, astfel, de văzut diferențele individuale dintre teste (postoperatoriu vs. preoperatoriu), și din ce moment acestea pot fi considerate „patologice”.

În figurile 3.1-3.5, sunt prezentate repartizarea frecvenței valorilor (histogramele) testelor neurocognitive preoperatorii comparativ cu cele postoperator. Figura 3.1 prezintă, în mod generic, modalitatea normală (gaussiană) de distribuție a șirului de valori ale rezultatelor obținute (în cazul dat – al testului MMS, figura 3.1 A). În cazul respectiv, ca și în celelalte imagini (figurile 3.2-3.5), este reprezentat un singur ram al curbei de distribuție al valorilor șirului de date. Orientarea ramului (ramul drept sau ramul stâng al curbei, îndreptat în sus sau în jos) din imaginile menționate depinde de sensul direcției spre anormal al rezultatelor testului respectiv. De exemplu, tendința spre reducere a scorului MMS reprezintă creșterea probabilității de o afectare cognitivă.

Figura 3.1. B reflectă schema distribuției normale a unui șir de valori, cu parametri suplimentari marcați (percentilele, quartilele, devierile standard și scorurile Z). Această reprezentare facilitează marcarea intervalelor de valori, care au fost raportate, pe de o parte, în literatură, ca fiind cu importanță diagnostică pentru disfuncția cognitivă postoperatorie, iar pe de alta – în propriul studiu. De asemenea, marcarea dată permite compararea rezultatelor din diferite studii, care au utilizat pentru reflectarea devierilor diferiți parametri ai distribuției datelor.

În mod similar, figura 3.1. C are marcat cu chenarul albastru devierile raportate sau obținute, care sunt privite prin prisma scorului Z. Funcția de distribuție cumulată a scorului Z, atunci când media = 0 iar varianța = 1, intervalul de predicție pentru orice valoare a lui X este egal numeric cu: $1 - (1 - [\Phi_{\mu, \sigma^2}(X)] \times 2)$. De exemplu, un $x=1,96$ corespunde, pe curbă, unei valori $\Phi_{\mu, \sigma^2}(1,96)$ de 0,975. Intervalul de predicție este, prin urmare, de $1 - (1 - 0,9750) \times 2 = 0,95 = 95\%$.

Intervalele demarcate cu chenarul albastru în figurile 3.2. A, B, C și 3.3., 3.4., 3.5., reprezintă, de asemenea, intervalul de valori ale rezultatelor testării neurocognitive, obținute sau raportate în literatură, dar care nu sunt consensuale. Pentru grupul de savanți care consideră că o deviere de 1,0 SD de la medie (în cazul rezultatelor noastre, pentru scorul MMS aceasta este de 28 puncte), valoarea corespunzătoare este un rezultat patologic; din contră, pentru alte grupuri de cercetare, pacientul care a atins acest scor nu va fi considerat cu valoare anormală a testului și va nimeri în partea „fără devieri” a seriei de date. Astfel, în aceste circumstanțe, 13,6% dintre pacienți (în cazul distribuției normale ideale a valorilor șirului de date) se vor afla într-o zonă de incertitudine, lipsită, deocamdată, de consensus, și vor fi clasificați, în funcție de echipa de cercetare, fie „sănătoși”, fie „cu disfuncție neurocognitivă postoperatorie”. Din acest motiv, unul dintre obiectivele cercetării a fost de a preciza, care anume deviere de la medie a testului, de 1 SD, 1,5 SD sau 2 SD, este mai potrivită de a fi considerată ca deviere-prag de anormalitate (cu prezentarea valorilor numerice exacte) pentru fiecare test aplicat în cercetare, la pacienții tineri, după intervenții chirurgicale pe abdomen.

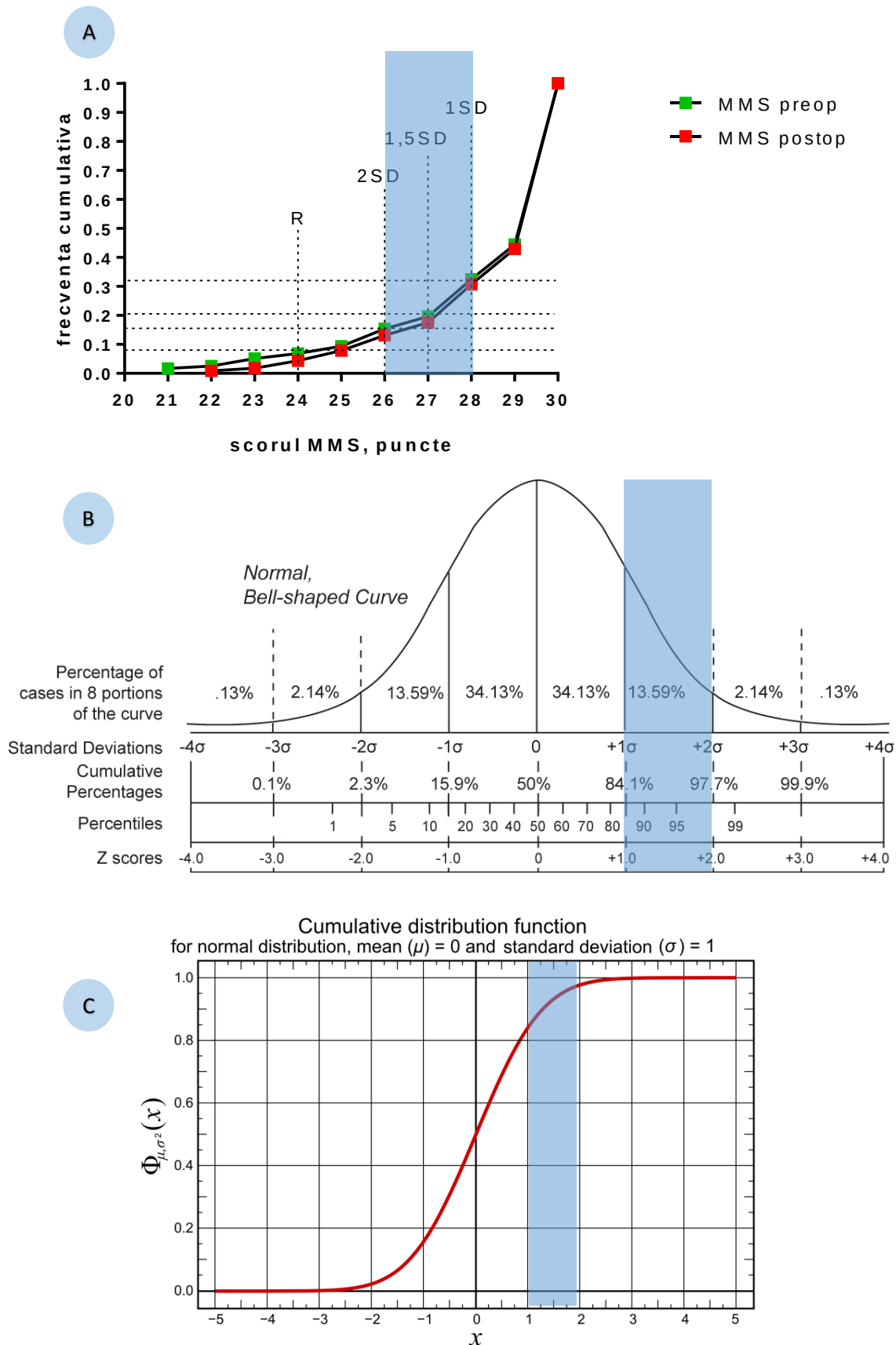


Fig. 3.1. Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului MMS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Notă: MMS – statutul mini-mental; SD – deviere standard; R – valoare raportată în literatură. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

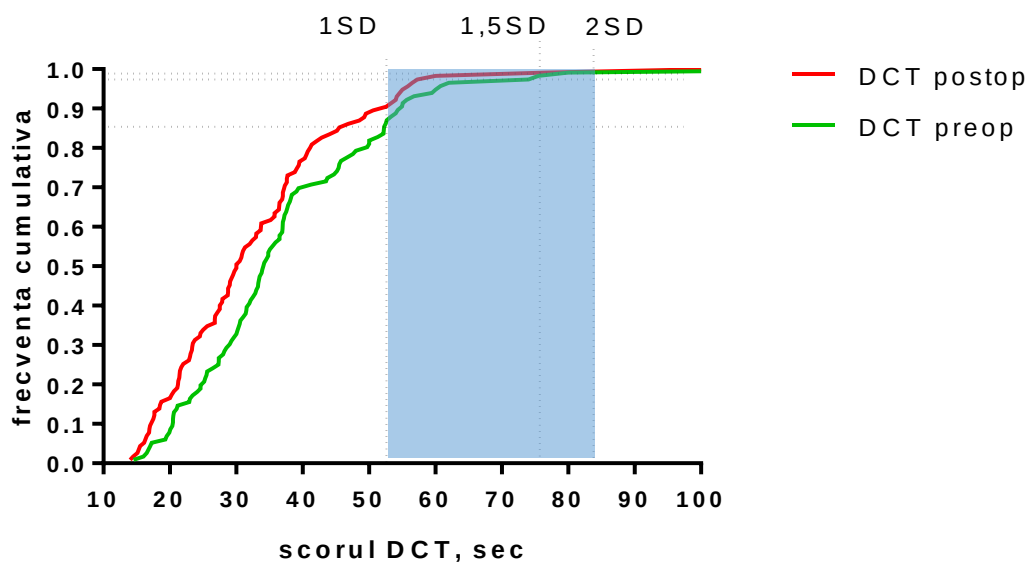


Fig. 3.2. Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DCT, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Notă: DCT – testul de conexiune a cifrelor; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

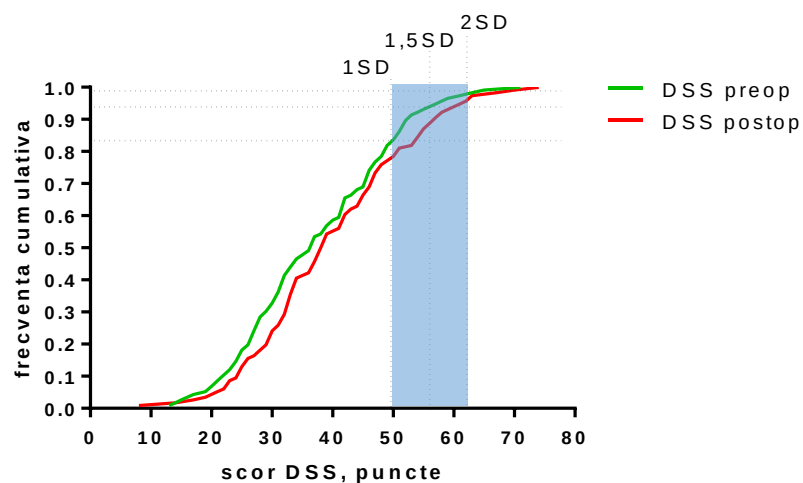


Fig. 3.3. Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DSS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Notă: DSS – testul de substituie a cifrelor cu simboluri; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

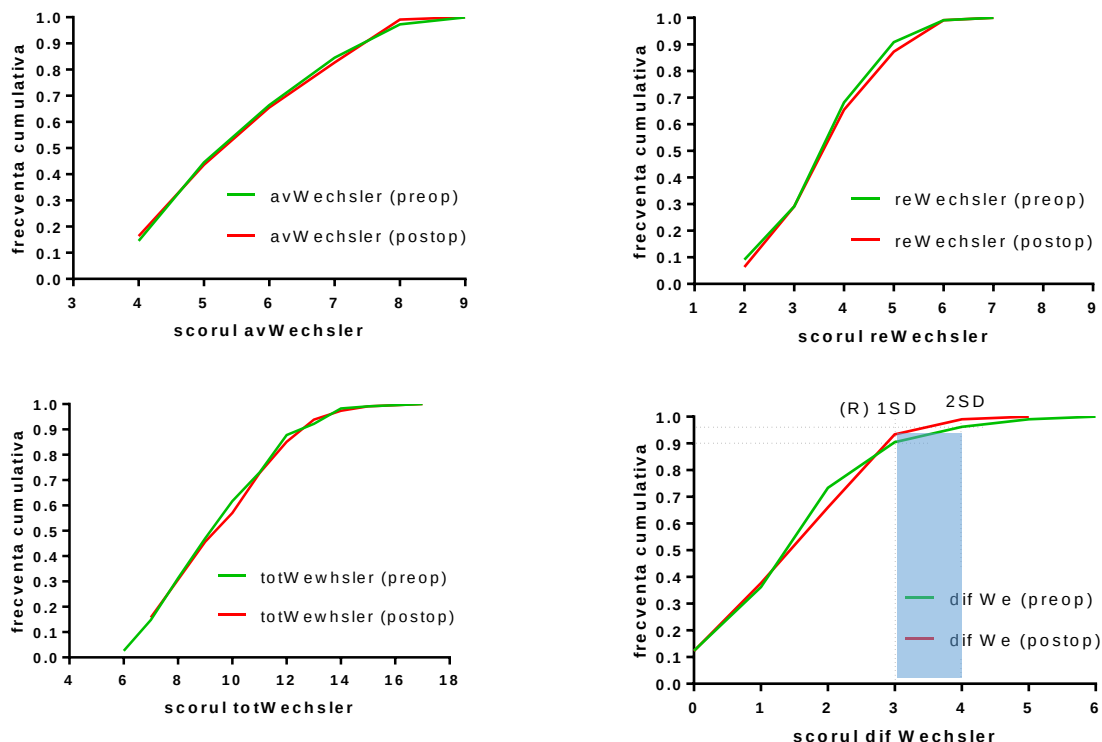


Fig. 3.4. Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului Wechsler, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Notă: Wechsler – testul de substituire a cifrelor cu simboluri; SD – deviere standard. R – valoare raportată în literatură. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

Reieșind din datele proprii, obținute la testarea cognitivă preoperatorie și postoperatorie și după compararea diferenței individuale a valorilor preoperatorii și postoperatorii (revenind la imaginile 3.1. A, 3.2-3.5), în intervalul de valori cuprinse între 1,0 SD și 2 SD au intrat:

- pentru testul MMS – 20 (13,9%) din pacienți;
- pentru testul DCT – 11 (7,6%) din pacienți;
- pentru testul DSST – 22 (15,3%) din pacienți;
- pentru testul Wechsler (NCT) – 29 (20,1%) din pacienți;
- pentru testul RCST (culori identice) – 4 (2,8%) din pacienți;
- pentru testul RCST (culori diferite) – 7 (4,9%) din pacienți;
- pentru testul RCST (interferența) – 5 (3,5%) din pacienți.

Astfel, în funcție de testul neurocognitiv aplicat, între 4 (2,8%) și 29 (20,1%) dintre pacienți se află într-o zonă de „incertitudine” (marcată cu chenar albastru în figurile 3.1 – 3.5) a considerării lor drept având un rezultat normal sau anormal.

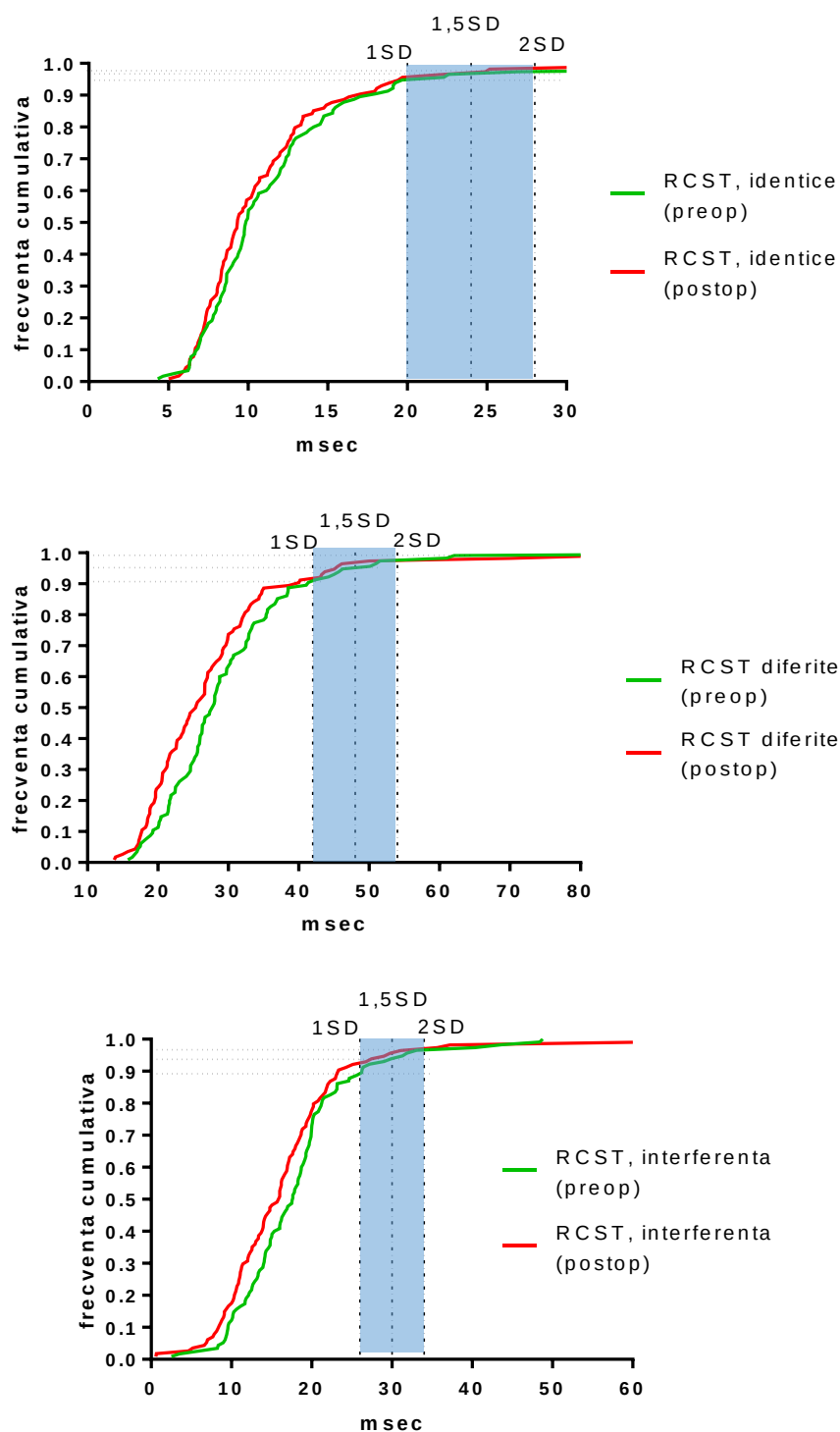


Fig. 3.5. Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) pentru testul Redley de interferență a culorilor (engl. *Redley Colour Stroop Test*, RCST), separat pentru componentele cu culori identice, culori diferite și efectul propriu-zis de interferență), utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

Notă: SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

Plasarea acestor pacienți pe de o parte sau alta a seriei de date („normal” vs „anormal”) ar putea conduce spre rezultate total diferite în aprecierea criteriilor de diagnostic, cuantificării și parametrizării factorilor de risc, stabilirii prevalenței etc.

Semnificațiile absolute ale testelor neurocognitive, utilizate în aprecierea DCPO în cadrul studiului, și prezentate în datele de literatură, ce afișează devierea de la medie ce corespunde cu 1 SD, 1,5 SD și 2 SD, sunt prezentate în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Valorile absolute ale testelor neurocognitive, corespunzătoare devierii de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD, care vor fi testate pentru relevanța diagnostică a disfuncției cognitive postoperatorii.

Testul neurocognitiv	Din literatură	1 SD	1,5 SD	2 SD
MMS, puncte	24	28	27	26
DCT, sec	indisponibil	52,6	75,4	83,6
DSST, puncte	indisponibil	50	56	62
RCST (culori identice), msec	indisponibil	20	24	28
RCST (culori diferite), msec	indisponibil	42	48	54
RCST (interferența), msec	indisponibil	26	30	34
Wechsler (diferența înainte – înapoi)	3	3	neaplicabil	4

Astfel, aceste valori cut-off au fost utilizate drept criteriu în fundamentarea ulterioară a eventualei disfuncții cognitive postoperatorii.

3.2 Fundamentarea diagnosticului de disfuncție neurocognitivă postoperatorie, în baza valorilor de departajare ale testelor neurocognitive aplicate

După ce au fost stabilite valorile de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru devierile de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie (corespunzătoare valorilor din tabelul 3.4), a fost elaborat un algoritm, care permite stabilirea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie

În Figura 3.6, este prezentată schematic modalitatea de repartizare a rezultatelor posibile, obținute în urma testării neurocognitive preoperatorii, comparativ cu cea postoperatorie. După analiza datelor statistice ale rezultatelor testării neurocognitive, o serie de pacienți au prezentat o deviere de cel puțin 1 SD de la media preoperatorie în cel puțin unul din testele neurocognitive aplicate.

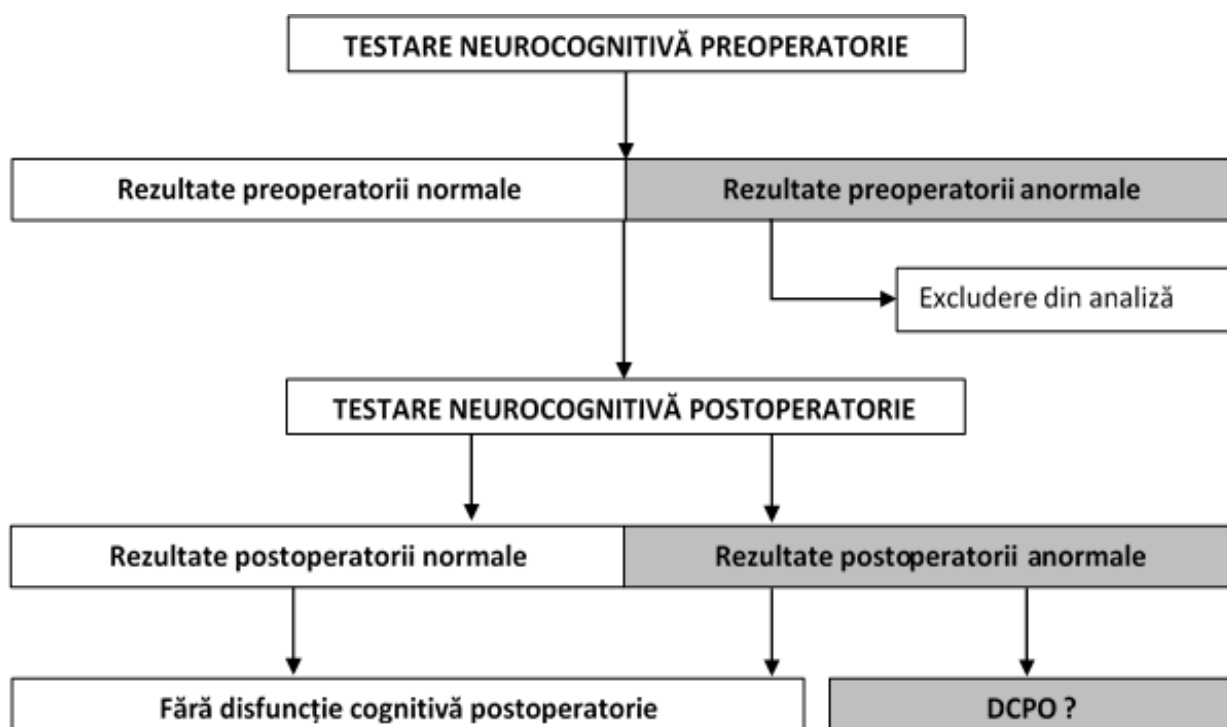


Fig. 3.6. Etapele stabilirii diagnosticului de DCPO în baza rezultatelor testării neurocognitive.

Rezultatele preoperatorii anormale (constatate, în cazul dat, retrospectiv, deoarece la etapa testării preoperatorii nu se cunoștea care anume valori puteau fi considerate anormale), au fost excluse din analiză și din mecanismul elaborării criteriilor de diagnostic pentru DCPO. La testarea postoperatorie, o parte dintre pacienți au avut rezultate postoperatorii normale, alții – anormale. Respectiv, DCPO se poate manifesta doar la pacienții cu rezultate postoperatorii anormale (un rezultat anormal nu înseamnă, neapărat, DCPO). Rezultate anormale pot fi în mai multe teste neurocognitive, însă, devierile trebuie să treacă de un anumit prag valoric.

Urmărind traiectoria individuală a performanțelor testării neurocognitive, se poate de costatat trei tipare de evoluție:

- **tiparul 1:** rezultate postoperatorii identice cu cele preoperatorii (diferențe postoperatorii inferioare unei devieri standard, indiferent de ameliorare sau diminuare a performanței testului aplicat);
- **tiparul 2:** rezultate postoperatorii ameliorate (diferențe postoperatorii superioare unei devieri standard în direcția ameliorării performanței testului aplicat);
- **tiparul 3:** rezultate postoperatorii inferioare (diferențe postoperatorii superioare unei devieri standard în direcția diminuării testului aplicat).

Tabelele 3.5, 3.6 și 3.7 prezintă proporția de pacienți în funcție de traiectoria valorilor rezultatelor lor individuale a testării neurocognitive postoperatorii, comparativ cu cele preoperatorii, pentru fiecare test aplicat în cercetare și mărime a devierii (1 SD, 1,5 SD și 2 SD).

Tabelul 3.5. Pacienții care au înregistrat devieri ≥ 1 SD de la medie în testele neurocognitive.

Testul	Preoperatoriu		Postoperatoriu		Manifestat <i>de novo</i> , postoperatoriu		Devieri dispărute postoperatoriu	
	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%
MMS, puncte	38	32,5	35	29,9	12	10,3	14	12,0
DCT, sec	16	13,8	12	10,4	2	1,7	6	5,2
DSST, puncte	21	18,1	28	24,1	12	10,3	5	4,3
RCST, culori identice	7	6,1	6	5,2	3	2,6	4	3,5
RCST, culori diferite	11	9,6	10	8,7	5	4,4	6	5,2
RCST, interferența	14	12,2	9	7,8	2	1,7	6	5,2
Wechsler, diferența	29	26,4	36	32,7	20	18,2	14	12,0

Din tabelul 3.5 (devieri mai mari de 1 SD) se observă că tiparul 2 de evoluție l-au prezentat între 1 din 8 și 1 din 29 de pacienți, în funcție de tipul de test aplicat. Prima explicație a ameliorării performanțelor efectuării testului neurocognitiv este cea a efectului de învățare. Din acest punct de vedere, efectul de învățare s-a manifestat cel mai bine pentru testul Wechsler și MMS, mai puțin – pentru testul RCST (cu toate că, abilitatea de a memoriza numerele înainte și înapoi nu ține de efectul de învățare). O altă explicație ar fi sustragerea atenției în timpul testării preoperatorii la pacient din cauza grijilor că urmează să treacă printr-o intervenție chirurgicală, mediu nou, necunoscut, necesitatea de a urma alte proceduri diagnostice și teste de laborator.

Diminuări de performanță cognitivă a testului postoperator mai mult de 1 SD, corespunzător tiparului 3 de evoluție, au prezentat între 1 din 6 pacienți și 1 din 59 de pacienți, în funcție de testul aplicat. Astfel, se observă o sensibilitate sporită a unor teste de a identifica devieri mai mici (MMS; DSST, Wechsler (diferența înainte-înapoi), pe când alte teste au manifestat o sensibilitate redusă (DCT, RCST).

Deci, se pare că intervenția chirurgicală, anestezia, mediul ambiant, factorii de risc afectează în mod diferit diferitele dimensiuni ale cogniției, care sunt reflectate de testele neurocognitive corespunzătoare.

Tabelul 3.6. Pacienții care au înregistrat devieri $\geq 1,5$ SD de la medie în testele neurocognitive.

Testul	Preoperatoriu		Postoperatoriu		Manifestat <i>de novo</i> , postoperatoriu		Devieri dispărute postoperatoriu	
	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%
MMS, puncte	23	19,7	20	17,1	9	7,7	11	9,4
DCT, sec	3	2,6	2	1,7	1	0,9	2	1,8
DSST, puncte	8	6,7	15	12,9	9	7,7	4	3,5
RCST, culori identice	4	3,5	4	3,5	2	1,7	2	1,7
RCST, culori diferite	6	5,2	4	3,5	1	0,9	3	2,6
RCST, interferența	8	7,0	6	5,2	1	0,9	3	2,6
Wechsler, diferența	neaplicabil							

Din tabelul 3.6 (devieri mai mari de 1,5 SD) se observă că tiparul 2 de evoluție l-au prezentat între 1 din 11 și 1 din 56 de pacienți, în funcție de tipul de test aplicat.

Diminuări de performanță cognitivă a testului postoperator mai mult de 1,5 SD, corespunzător tiparului 3 de evoluție, au prezentat între 1 din 111 pacienți și 1 din 13 pacienți, în funcție de testul aplicat.

Din tabelul 3.7 (devieri mai mari de 2 SD) se observă că tiparul 2 de evoluție l-au prezentat de la zero pacienți până la 1 din 20, în funcție de tipul de test aplicat.

Diminuări de performanță cognitivă a testului postoperator mai mult de 2 SD, corespunzător tiparului 3 de evoluție, l-au prezentat de la zero pacienți la 1 din 20 de pacienți, în funcție de testul aplicat.

Se observă, deci, că alterările rezultatelor postoperatorii se încadrează, în majoritate absolută, între 1,0 și 2,0 SD de la medie și doar testul MMS, DSST și Wechsler (diferența înainte-înapoi) au depășit această limită.

Tabelul 3.7. Pacienții care au înregistrat devieri ≥ 2 SD de la medie în testele neurocognitive.

Testul	preoperatoriu		postoperatoriu		Manifestat <i>de novo</i> , postoperatoriu		Devieri dispărute postoperatoriu	
	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%
MMS, puncte	18	15,4	15	12,8	5	4,3	6	5,1
DCT, sec	1	0,9	1	0,9	0	0,0	0	0,0
DSST, puncte	3	2,6	6	5,2	3	2,6	1	0,9
RCST, culori identice	3	2,6	2	1,7	0	0,0	1	0,9
RCST, culori diferite	3	2,6	3	2,6	0	0,0	1	0,9
RCST, interferența	4	3,5	4	3,5	0	0,0	0	0,0
Wechsler, diferența	11	10,0	7	6,4	2	1,8	5	4,4

Se observă că au prezentat devieri de 1 SD de la medie toate testele aplicate, proporția pacienților variind de la 1,7% până la 10,3%. Devieri de 1,5 SD de la medie au prezentat, de asemenea, toate testele, proporția pacienților variind, deja, de la 0,9% la 7,7%. În schimb, devieri de 2 SD de la medie au prezentat doar 3 teste (MMS, DSST, Wechsler (diferența „înainte-înapoi”), proporția pacienților fiind cuprinsă de la 1,8% la 4,3%.

În baza datelor tabelelor 3.5, 3.6 și 3.7, constatăm o reducere exponențială a numărului de cazuri cu devieri în rezultatele testării neurocognitive, odată privite prin prisma devierii de 1,0, 1,5 sau 2 SD. De exemplu, testul MMS a fost deviat semnificativ postoperator la fiecare al zecelea, al treisprezecelea și al douăzeci și treilea pacient, pentru respectiv, o deviere de mărimea 1 SD, 1,5 SD și 2 SD. Similar, testul Wechsler (diferența înainte-înapoi) a prezentat o descreștere de la 1:6 la 1:56 în intervalul de 1 SD și 2 SD.

De gradul ales al devierii (1 SD, 1,5 SD sau 2 SD) și al numărului minim de teste, care ar trebui să prezinte devierea respectivă, depinde sensibilitatea diagnostică a testului neurocognitiv, precum și numărul factorilor (parametrilor), care prezintă un grad de asociere statistic semnificativ cu rezultatele postoperatorii (aceștia din urmă capătă calitatea de factor de risc).

Astfel, unul dintre criteriile diagnostice indispensabile pentru DCPO, ar fi mărimea devierii postoperatorii a rezultatului testului neurocognitiv. Deoarece frecvența unei devieri constatate în limita 1 SD este mare pentru toate testele aplicate, iar frecvența unei devieri de

peste 2 SD este nulă pentru 2 teste efectuate (DCT, RCST toate trei subtestele), reiese că, pentru acestea, o diferență peste 2 SD ar avea o frecvență de cel mult 1:144, ceea ce face neaplicabilă din punct de vedere clinic utilizarea unei astfel de mărimi a diferenței (2 SD și peste), deoarece ar avea un prag de detecție înalt pentru tulburările cognitive care, de fapt, sunt clasificate ca fiind ușoare sau moderate, dar care au, totuși, un impact negativ asupra calității vieții pacienților după intervenția chirurgicală.

Tabelul 3.8. Valorile-prag anormale ale scorurilor testelor neurocognitive studiate.

Testul neurocognitiv	Devierea valorii cu minim 1,5 SD
MMS, puncte	27 sau mai mică
DCT, sec	75,4 sau mai mare
DSST, puncte	56 sau mai mare
RCST (culori identice), msec	24 sau mai mare
RCST (culori diferite), msec	48 sau mai mare
RCST (interferența), msec	30 sau mai mare
Wechsler (diferența înainte-înapoi), puncte	4 sau mai multe

În concluzie, cea mai potrivită mărime a devierii, adaptată tuturor testelor aplicate în studiu, este devierea de, cel puțin, 1,5 SD de la valoarea medie a testelor preoperatorii. Tabelul 3.8 prezintă valorile prag exacte de diferențiere a rezultatului „normal” de cel „anormal” și direcția valorii spre agravare.

3.3. Estimarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții pe abdomen

După stabilirea primului criteriu de diagnostic și, anume, mărimea devierii cu 1,5 SD a valorii postoperatorii exacte și a direcției orientării valorii spre agravare, următorul pas este determinarea numărului minim de teste neurocognitive din totalul celor 5 efectuate preoperator și postoperator, care au devierea respectivă concomitent.

Figurile 3.7, 3.8 și 3.9 prezintă raportul procentual al pacienților care au avut abateri de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la media în cele cinci teste neurocognitive utilizate în aprecierea DCPO.

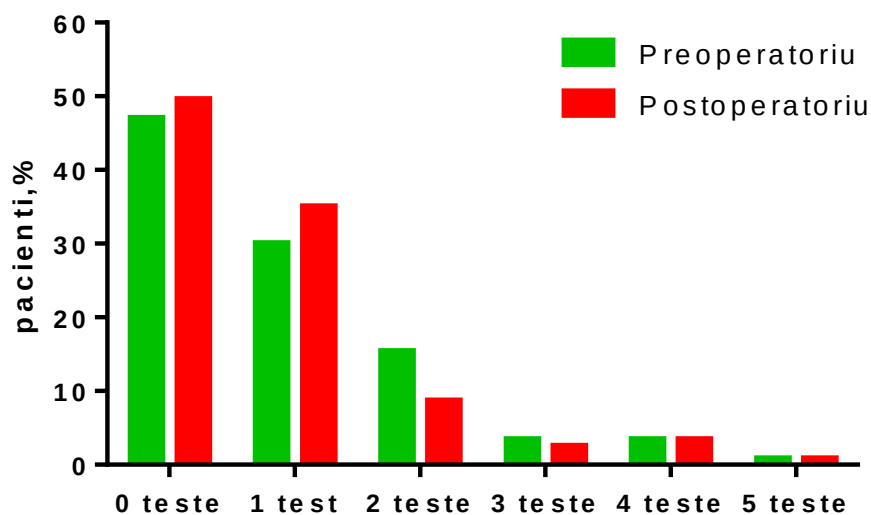


Fig. 3.7. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1,0 SD față de valorile medii preoperatorii.

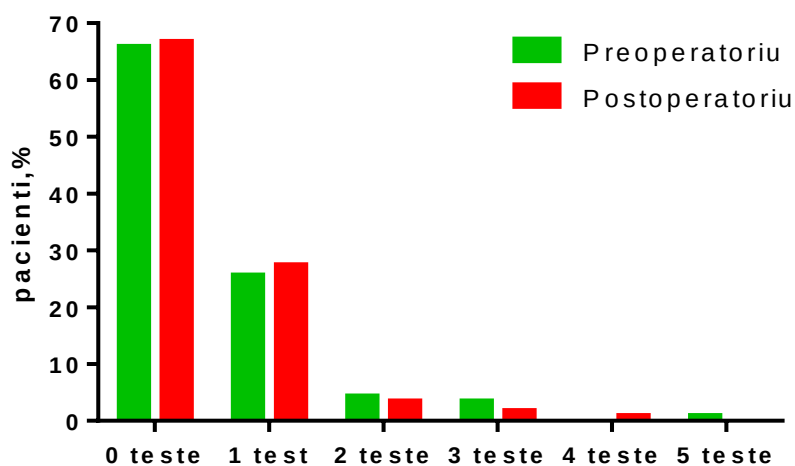


Fig. 3.8. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1,5 SD față de valorile medii preoperatorii.

Interpretarea datelor din Figurile 3.7, 3.8 și 3.9 ne reflectă diminuarea semnificativă a numărului de pacienți cu rezultatele testelor neurocognitive peste 2 SD în raport cu 1,5 SD și 1 SD de la medie. Pacienții care au prezentat o deviere de 2 și mai multe teste neurocognitive cu 1 SD de la medie au fost de 23% preoperator și 15,4% în postoperator, 1,5 SD cu 8,6% preoperator, iar postoperator 6,0%, pe când 2 SD – doar 2,6% preoperator și 3,4% postoperator.

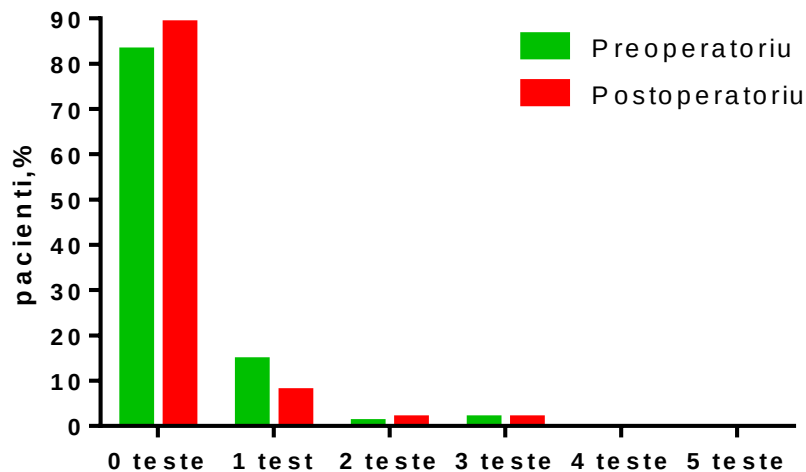


Fig. 3.9. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >2 SD față de valorile medii preoperatorii.

În această ordine de idei, contrapunând datele din tabelele 3.5-3.8, și din figurile 3.7-3.9, reiese criteriul diagnostic principal al DCPO: devierea de cel puțin 1,5 SD față de medie a scorului testului postoperator în raport cu cel preoperator (conform tabelului 3.8) în minim 2 teste neurocognitive dintr-un set de 5, care acoperă diferite arii ale cogniției. Alte criterii ar fi: lipsa unei disfuncții cognitive preexistente și reversibilitatea stării.

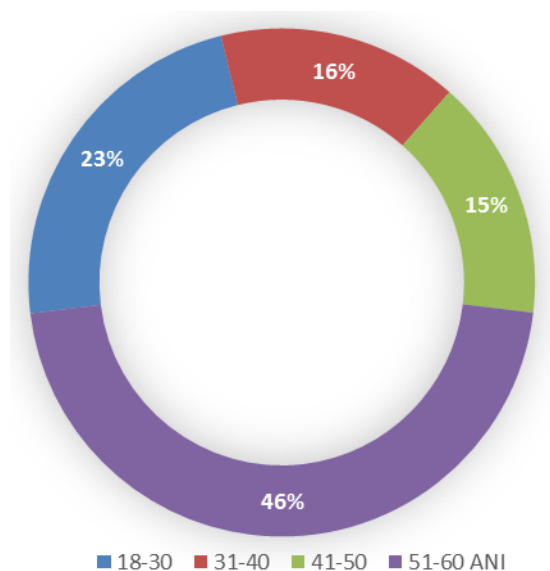


Fig. 3.10. Repartizarea cazurilor de disfuncție cognitivă postoperatorie, diagnosticată conform criteriilor elaborate, în funcție de categoriile de vârstă.

Luând drept bază criteriile menționate, prevalența DCPO la pacienții tineri (18-60 de ani) după intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen este cuprinsă între 3,4% și 6,0% (adică, între 5 și 9 pacienți din cei 144 de dosare complete analizate, au diagnosticul clinic stabilit conform criteriilor elaborate și argumentate de disfuncție cognitivă postoperatorie.

Aproape o jumătate dintre ei au avut, totuși, o vârstă cuprinsă între 51 și 60 de ani; însă, cealaltă jumătate a inclus pacienți cu disfuncție cognitivă postoperatorie cu o vârstă cuprinsă între 18 și 50 de ani. Prevalența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții cu vârstă cuprinsă între 18 și 40 de ani este în jurul valorii de 1,5%-3,0% (1 din intervalul 33-66 de pacienți tineri (18-40 de ani) face disfuncție cognitivă postoperatorie după intervenții chirurgicale pe abdomen, cu utilizarea tehnicilor miniminvasive de operare. Astfel, la fiecare 10.000 de intervenții chirurgicale abdominale laparoscopice se generează, 151-303 de pacienți tineri (18-40 de ani) cu disfuncție cognitivă postoperatorie.

3.4. Sinteza capitolului 3

După îndeplinirea primelor două obiective ale studiului stabilite – identificarea valorilor de departajare „normal-anormal” prin testare neurocognitivă pre- și postoperatorie, cu elaborarea criteriilor de diagnostic la tinerii cu disfuncție cognitivă postoperatorie și estimarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen, urmează compararea rezultatelor obținute cu date raportate în literatură, în măsura disponibilității acestora în publicațiile accesibile.

Interesant este faptul că cercetările modificărilor cognitive perioperatorii au fost efectuate, oarecum, în izolare față de studiile cogniției în populația generală (înafara instituțiilor medicale) sau față de alte discipline medicale. De fapt, starea cognitivă perioperatorie a fost de domeniul interesului pur-științific, decât al unui interes clinic. Acuzele subiective ale pacienților sau reducerea capacității zilnice de lucru sunt elementele, documentarea cărora lasă de dorit.

DCPO este, mai curând, o entitate subclinică, care necesită a fi identificată prin teste speciale. Testarea neurocognitivă complexă, care să implice mai multe dimensiuni ale cogniției concomitent, utilizând, în acest scop, instrumente specifice standardizate și validate, este indispensabilă pentru detectarea schimbărilor și, eventual, încadrarea lor în diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie [143].

Rudolph J. *et al.* (2010), în urma unei analize detaliate a 62 de articole din 1311 trecute în revistă, a studiat criteriile de diagnostic ale DCPO, raportate în literatură [144]. Cele mai frecvente au fost: ≥ 1 SD în 2 teste, analiza factorială, scorurile Z, dinamica valorilor individuale,

diferența față de 0, consensul experților. Noi am utilizat analiza distribuirii frecvențelor rezultatelor preoperatorii versus postoperatorii. Criteriile cele mai rezonabile pentru stabilirea diagnosticului de DCPO, în urma propriilor cercetări, le considerăm devierea, de cel puțin 1,5 SD de la medie în cel puțin 2 teste dintr-un set de 5, care să implice diferite arii cerebrale.

Factorii potențiali de bias în procesul derulării studiului și obținerii rezultatelor, ar fi: anxietatea și durerea preoperatorie (performanțe mai rele), efectul de învățare a testului (rezultate postoperatorii mai bune), teste prea ușoare sau prea dificile (nu permit detectarea diferenței), efectul medicamentelor (anestezice, sedative, analgezice), eroarea de tip I (creșterea probabilității unui rezultat fals-positiv din cauza numărului mare de parametri). Problemele metodologice ale testării funcției neurocognitive postoperatorii sunt discutate extensiv în lucrarea lui Funder K. *et al.* (2010) [143] și ale analizei statistice – în lucrarea lui Lewis M. *et al.* (2014) [145].

O metodă ingenioasă de validare a metodei de evaluare a funcției cognitive în postoperatoriu a elaborat-o Bowyer A. *et al.* (2018) [146]. Necesitatea a pornit din faptul că pacienții cu disfuncție cognitivă preoperatorie, erau declarați matematic drept „reveniți” (engl. *recovered*), dacă utilizau testul „Scorul Calității de Recuperare Postoperatorie” (l. engl. *Postoperative Quality Recovery Scale*, PostopQRS). Utilizând setul de date retrospective, bine documentate pentru 86 de pacienți operați pe cord, care completaseră atât PostopQRS, cât și un set de teste, compus din 11 itemi, de evaluare cognitivă. Testul PostopQRS include 5 subteste: orientarea, memorizarea numerelor (înainte și înapoi), amintirea cuvintelor, generarea cuvintelor. Cognația era considerată a fi bine recuperată dacă rezultatele postoperatorii se încadrau într-o anumită limită de toleranță (delta de toleranță sau factorul de toleranță). Valoarea numerică a factorilor de toleranță era: 0/3 pentru orientare, 2/6 pentru numere înainte, 1/6 pentru numere înapoi, 3/15 pentru reamintirea cuvintelor și 3/nelimitat pentru generarea cuvintelor. Problema era că pacienții cu disfuncție cognitivă preoperatorie la retestare postoperatorie se încadrau în limita de toleranță dată și, matematic, erau declarați bine recuperați. Autorii au contrapus 2 seturi de teste (PostopQRS și un set de 11 teste neurocognitive, dintre care și RCST, Wechsler înainte și înapoi și DSST – teste utilizate și în cercetarea proprie). Rezultatele testării neurocognitive complexe au fost, apoi, contrapuse cu parametrii de rezultat postoperator: durata de spitalizare, spectru de complicații chirurgicale, spectru de complicații cardiovasculare, decesul, ajustate după vârstă și sex. În rezultat, a fost ajustat scorul testului PostopQRS pentru pacienții cu disfuncție cognitivă preoperatorie existentă.

În concluzie, observăm din punct de vedere conceptual anumite similitudini între propriul studiu și cel al lui Bowyer A.: utilizarea la diferite teste, care abordează diferite

dimensiuni ale cogniției, testarea pre- și postoperatorie, identificarea noilor valori numerice de departajare, adaptate contingentului lor exact de pacienți.

Avansând în studiul propriu al problemei disfuncției cognitive postoperatorii, precum și cercetarea sintetică bibliografică, se prefigurează o serie de probleme, care doar rezolvarea lor va permite transformarea termenului DCPO din unul de laborator în unul clinic. Ceea ce numim acum „DCPO” a avut o cale proprie, unică, de dezvoltare a cunoașterii, limitat de cadrul anesteziei, terapiei intensive și chirurgiei. Abordarea interdisciplinară a problemei practice, a lipsit (științe clinice, neurologie, științe cognitive, geriatrie, sociologie, sănătate publică, sănătate mentală, psihiatrie, populația nonchirurgicală). Din punctul de vedere al cercetătorului, DCPO este un declin cognitiv subtil, detectabil doar prin aplicarea unor teste neurocognitive și exprimată, practic, matematic, în baza unor valori de departajare „normal-anormal” exacte. Specialitățile menționate au activat în cercetarea domeniului dat complet independent de condițiile perioperatorii. De aici, și simpla necunoaștere despre existența DCPO a comunității medicale mari, și marea varietate de definiții, terminologii date acestei entități. Din cauza variabilității definiției utilizate, prevalența disfuncției cognitive postoperatorii poate să varieze de până la 10 ori între studii.

Rudolph J. și colab. (2010) au analizat metodele de constatare a POCD după o intervenție chirurgicală cardiacă. Au apărut patru definiții ale POCD: declin procentual ($n = 15$), declin SD ($n = 14$), analiza factorilor ($n = 13$) și analiza performanței la testele individuale ($n = 12$). O metodă utilizată în mod obișnuit, RCI (1,96 SD declin la 2 sau mai multe teste) este mult mai strictă decât cea care este necesară pentru MCI (1,5 SD declin sub norme în doar 1 test cognitiv) [144]. În cele din urmă, MCI necesită un declin subiectiv raportat de individ sau informator și luarea în considerare a oricărei modificări a statutului funcțional al individului. Conform Jessen F. și colab. (2014), foarte puține studii asupra POCD au publicat un declin subiectiv și nu a existat o examinare sistematică a impactului declinului subiectiv al memoriei, un factor important în prognosticul rezultatului pe termen lung al MCI. Insuficiența subiectivă a memoriei este un bun indicator al declinului cognitiv și omiterea acestuia din constructul DCPO poate fi limitat utilitatea ca predictor pentru declinul viitor [147].

Indiferent de aceste diferențe, conceptul de bază al ambelor entități: DCPO și MCI transmit aceeași stare – declin cognitiv subtil detectabil prin teste neuropsihologice obiective.

În general, devine acceptat pe larg termenul de Deficit Cognitiv Ușor (l. engl. *Mild Cognitive Impairment*, MCI), care include următoarele criterii:

- 1) O preocupare referitoare la cogniție, care este comunicată de însuși pacient, de un apropiat sau de un clinician (de ex., observat subiectiv pe o durată lungă de timp);

- 2) Evidența obiectivă a deficitului în unul sau mai multe domenii cognitive, dar care include, tipic, memoria (de ex., o testare neurocognitivă formală sau la patul pacientului, care evaluează mai multe domenii);
- 3) Păstrarea independenței abilităților funcționale;
- 4) Lipsa demenței.

Reieșind din acestea, considerăm că disfuncția cognitivă este o entitate clinică distinctă, care trebuie să corespundă următoarelor criterii, determinate în urma sintezei de literatură și a studiilor proprii:

- Apărută pe teren neurocognitiv sănătos și manifestată postoperator *de novo*;
- Identificată și cuantificată prin devierea cu cel puțin 1,5 SD față de medie a cel puțin 2 teste neurocognitive diferite;
- DCPO este o stare tranzitorie, reversibilă.
- DCPO este indusă de intervenția chirurgicală, actul anestezic, tratamentul aplicat și mediul ambiant, specific traseului perioperator al pacientului.
- DCPO are factori de risc specifici, gestionabili și negestionabili.

În urma criteriilor de diagnostic determinate, prevalența estimată a DCPO este de 3,4-6,0% și se poate manifesta chiar și la tineri, după intervenții chirurgicale minimivazive (de ex., colecistectomie laparoscopică).

4. FACTORII DE RISC PENTRU DISFUNCTIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE ȘI CALITATEA VIETII LA 6 LUNI DUPĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ

4.1 Stabilirea factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie

Identificarea, stratificarea factorilor de risc specifici pentru o patologie, o complicație postoperatorie, un rezultat negativ, reprezintă una dintre misiunile de bază ale asistenței anestezice și celei perioperatorii. Căutarea și documentarea factorilor de risc este parte componentă a continuității asistenței medicale, acordate pacientului, și implică evaluarea preoperatorie, asistența anestezică și cea postoperatorie, precum gestionarea resurselor umane, materiale și de timp, care sunt implicate în realizarea procesului dat.

Specialitatea ATI deține nomenclatoare întregi de factori de risc de diferită categorie (particularități antropometrice și sociodemografice, nivel de educație, căi aeriene, alergii, factori de risc de origine cardiovasculară, respiratorie, metabolică, parametri de laborator, antecedente medico-chirurgicale și comorbidități, tratamente medicamentoase și nemedicamentoase cronice, profil de risc hemoragic/tromboembolic, stări psihoemoționale, evenimente perioperatorii), adaptate și precizate pentru diferite tipuri de intervenții chirurgicale. Cu toate că există o suprapunere importantă a multor factori de risc pentru diferite patologii, complicații sau evenimente postoperatorii, astfel că un factor de risc poate deveni „specific” pentru diferite situații, diferența este dată de valoarea parametrilor care caracterizează acest factor de risc.

Parametrizarea factorilor de risc oferă date obiective privind impactul lor real asupra evenimentelor pentru care sunt precăutate; în cazul dat, „eveniment” poate fi privit drept un punct în spațiu-timp, definit prin momentul lui de producere și locul producerii lui). În mod ideal, un factor de risc trebuie să posede un grad de asociere suficient de înalt pentru evenimentul care trebuie să fie suficient de relevant din punct de vedere clinic. Parametrii care ne ajută să obiectivizăm calitatea factorului de risc pentru evenimentul corespunzător sunt: riscul relativ (RR), calculat în cadrul studiilor prospective, rația Odds (OR), calculată în cadrul studiilor retrospective, cu intervalele lor de încredere de 95%, valoarea predictivă pozitivă (VPP), valoarea predictivă negativă (VPN) și rația de verosimilitate (LR).

Există numeroase publicații în care s-au raportat factori de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie. Contingentul cel mai frecvent raportat este pacientul vârstnic, iar tipul de chirurgie – cea cardiacă sau ortopedică. În comunicări erau prezentate, de obicei, foarte puține condiții candidate pentru calificativul „factor de risc” (de ex., hipotensiunea arterială,

hipoxemia...). Astfel că, în cadrul căutării bibliografice, nu au fost găsite publicații care să abordeze factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții tinerei, relativ sănătoși (ASA I-II), care au beneficiat de intervenții chirurgicale preponderent miniminvasive pe abdomen. Realizarea obiectivului de cercetare privind elucidarea calității de factor de risc pentru o listă de parametri (preoperatori, intraoperatori și postoperatori), s-a efectuat prin prisma fiecărui test neurocognitiv aplicat. Situația de „factor potențial de risc prezent versus factor absent” a fost contrapusă cu rezultatul „normal versus anormal”, identificat în cadrul propriilor cercetări, al fiecărui test neurocognitiv aplicat. Tabelul 4.1 prezintă rezultatele parametrizării seriei de candidați pentru calificativul de factor de risc prin prisma valorilor cut-off (1,5 SD = 75,4 secunde sau mai mult) ale testului *Digit Connection Test*.

Tabelul 4.1. Aprecierea factorilor potențiali de risc pentru DCPO prin prisma testului DCT.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Vârsta <55 ani	0,0653	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,2 (0,2-0,3)	0,0 (0,0-0,04)	0,9 (0,8-1,0)
Ventilat artificial	0,3188	0,2 (0,01-3,2)	0,5 (0,01-1,0)	0,2 (0,1-0,2)	0,01 (0,003-0,06)	0,95 (0,8-1,0)
TIVA	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
ALR	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,84)	1,0 (0,9 to 1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Neuraxială	0,3753	3,8 (0,2-58,5)	0,5 (0,01-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,04 (0,001-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Inalatorie	0,4426	0,3 (0,02-5,2)	0,5 (0,01-1,0)	0,2 (0,2-0,3)	0,01 (0,003-0,07)	1,0 (0,8-1,0)
Incizie ≥10 cm	0,5076	0,0 (infinit)	1,0 (0,2-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,03 (0,003-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Reintervenție	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)
Hipotensiune	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Vasopresori	0,1283	1,0 (0,9-1,0)	0,6 (0,6-0,7)	1,0 (0,2-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,02 (0,002-0,07)
Neuropatie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Sol. coloide	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Leziune de nerv	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-0,9)	0,0 (0,0-0,3)	1,0 (0,9-1,0)

Din tabelul 4.1 se constată că niciun parametru testat nu a fost confirmat drept un instrument util pentru identificarea factorilor de risc pentru DCPO, atunci când este privit prin prisma testului DCT și a valorii prag pentru anormalitate de 75,4 secunde sau mai mult.

În tabelul 4.2, sunt prezentate rezultatele verificării calității de factor de risc a unei serii de parametri ai spectrului psihoemoțional prin prisma testului DSST cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 56 sau mai multe puncte.

Tabelul 4.2. Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai spectrului psihoemoțional) pentru DCPO prin aplicarea testului DSST.

Parametru	p	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Depresie	0,2477	0,8 (0,6-1,3)	0,08 (0,03-0,2)	0,8 (0,5-1,0)	0,8 (0,3-1,0)	0,1 (0,05-0,2)
Anxietate	0,0668	0,7 (0,3-1,3)	0,05 (0,01-0,1)	0,8 (0,5-0,9)	0,6 (0,2-0,9)	0,1 (0,07-0,2)
Oboseală cronică	0,6788	1,0 (0,8-1,2)	0,2 (0,08-0,3)	0,8 (0,5-1,0)	0,9 (0,6-1,0)	0,1 (0,05-0,2)
Pacient pesimist	0,1554	0,7 (0,4-1,3)	0,05 (0,01-0,1)	0,8 (0,5-1,0)	0,7 (0,2-1,0)	0,1 (0,05-0,2)
Tensionat în familie	1,0000	1,1 (1,0-1,2)	0,01 (0,003-0,07)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Teamă de durere	0,0643	0,8 (0,7-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,05-0,6)	0,8 (0,6-0,9)	0,06 (0,01-0,2)
Durere intensă preoperatorie	0,4383	0,9 (0,7-1,1)	0,2 (0,1-0,3)	0,7 (0,4-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,1 (0,05-0,2)
Analgezie preoperatorie	0,3269	0,8 (0,3-1,7)	0,02 (0,003-0,09)	0,9 (0,6-1,0)	0,7 (0,09-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Durere indusă	1,0000	1,1 (1,0-1,2)	0,01 (0,003-0,07)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Durere intensă la trezire	0,1767	0,9 (0,6-1,2)	0,1 (0,07-0,2)	0,7 (0,3-0,9)	0,8 (0,5-0,9)	0,1 (0,04-0,2)
Durere intensă postoperatorie	0,4483	0,9 (0,7-1,1)	0,3 (0,2-0,4)	0,6 (0,3-0,9)	0,8 (0,6-1,0)	0,1 (0,04-0,2)
Insomnie	0,0421	0,8 (0,5-1,0)	0,1 (0,06-0,2)	0,6 (0,3-0,9)	0,7 (0,4-0,9)	0,08 (0,03-0,2)
Lumină naturală	0,4859	1,1 (0,9-1,3)	0,7 (0,5-0,8)	0,5 (0,2-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,2 (0,05-0,3)
Iluminare nocturnă	0,5920	1,1 (1,0-1,2)	0,09 (0,04-0,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,6-1,0)	0,1 (0,6-0,2)

Din rezultatele prezentate în tabelul 4.2 se observă că din parametrii spectrului emoțional, doar starea de insomnie a trecut de pragul de semnificație statistică (cu un $p=0,042$), însă fără a prezenta o valoare cu relevanță a riscului relativ. Alți parametri verificați (teama de durere, $p=0,06$; anxietate, $p=0,06$; pesimism, $p=0,15$ și durere intensă la trezirea din anestezie, $p=0,17$), au prezentat valori borderline, cel mai probabil, din cauza numărului mic de pacienți înrolați în studiu, necesari pentru a testa aspectele respective.

Tabelul 4.3. prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai procesului anestezico-chirurgical prin prisma testului DSST, cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 56 sau mai multe puncte (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Din rezultatele prezentate în tabelul 4.3, se observă că din parametrii procesului anestezico-chirurgical, a trecut pragul de semnificație statistică vârsta peste 55 de ani ($p=0,009$). Vârsta sub 55 de ani devine, în cazul dat, un factor protectiv, dar negestionabil. Incizia chirurgicală mai mare de 10 cm ($p=0,02$) a atins chiar și un prag de relevanță clinică a riscului relativ ($RR = 1,2$; $95\%CI = 1,0 - 1,4$).

Anestezia neuraxială a prezentat un rezultat statistic de semnificație la limită ($p=0,06$), cu un $RR = 1,2$ ($95\%CI = 1,0 - 1,3$). La această etapă, rezultatul respectiv nu poate fi interpretat.

Tabelul 4.4. prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai spectrului psihoemoțional prin prisma testului MMS, cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 27 sau mai puține puncte (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie). La o privire generală, se observă cu ușurință că scorul MMSE este destul de sensibil în reflectarea impactului parametrilor spectrului psihoemoțional al persoanei. Astfel, depresia ($p=0,04$) s-a dovedit a fi un puternic factor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie ($RR = 4,3$; $95\%CI = 1,4 - 13,4$). Ceilalți factori identificați acompaniază, în marea majoritate a cazurilor, stările depresive: starea de oboseală cronică ($RR = 5,5$; $95\%CI = 1,8 - 16,5$; $p=0,006$) și insomnia ($RR = 4,3$; $95\%CI = 1,4 - 13,7$). Nu ar fi de mirare, că acești factori pot să influențeze starea cognitivă a persoanei după intervenția chirurgicală.

Din parametrii spectrului psihoemoțional verificați, care au ajuns la o semnificație borderline prin prisma testului MMS, cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 27 sau mai puține puncte (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie), menționăm: anxietatea ($RR = 4,1$; $95\% CI = 1,3 - 12,8$; $p = 0,09$); pesimismul ($RR = 3,0$; $95\% CI = 0,8 - 11,5$; $p = 0,16$); durerea intensă la trezirea din anestezie ($RR = 2,8$; $95\% CI = 1,0 - 8,0$; $p = 0,07$) și durerea de intensitate mare în perioada perioperatorie (5 puncte și peste din 10 din Scorul Ratei Numerice) – $RR = 2,9$; $95\%CI = 0,9 - 9,2$).

Tabelul 4.3. Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului DSST.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Reintervenție	0,5886	1,1 (1,0-1,3)	0,1 (0,04-0,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,6-1,0)	0,1 (0,07-0,2)
Intervenție amânată	0,4872	0,9 (0,6-1,4)	0,05 (0,01-0,1)	0,9 (0,6-1,0)	0,8 (0,3-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Vârsta <55 ani	0,0095	0,8 (0,8-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,0 (0,0-0,2)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,1)
Peste 2 intervenții în antecedente	0,5886	1,2 (1,0-1,3)	0,1 (0,04-0,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,6-1,0)	0,1 (0,07-0,2)
Ventilare artificială	0,1201	0,9 (0,8-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	0,9 (0,8-0,9)	0,0 (0,0-0,2)
TIVA	0,5438	1,0 (0,9-1,2)	0,3 (0,2-,04)	0,8 (0,5-0,9)	0,9 (0,8-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
ALR	1,0000	1,1 (1,0-1,2)	0,01 (0,003-0,06)	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Neuraxială	0,0667	1,2 (1,0-1,3)	0,2 (0,2-0,3)	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,1 (0,08-0,2)
Inalatorie	0,7264	0,9 (0,8-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,2 (0,02-0,5)	0,9 (0,8-0,9)	0,07 (0,01-0,2)
Incizie ≥ 10 cm	0,0286	1,2 (1,0-1,4)	0,6 (0,5-0,7)	0,8 (0,4-0,9)	0,9 (0,9-1,0)	0,2 (0,09-0,3)
Hipotensiune	1,0000	1,1 (1,0-1,2)	0,01 (0,003-0,06)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Vasopresori	1,0000	1,1 (1,0-1,2)	0,01 (0,003-0,06)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,1 (0,06-0,2)
Sol. coloidale	0,3535	1,1 (1,0-1,2)	0,1 (0,08-0,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,8-1,0)	0,1 (0,07-0,2)
Leziune de nerv	0,3524	1,1 (1,0-1,2)	0,1 (0,07-0,2)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,0)	0,1 (0,07-0,2)
Greață	0,2541	0,9 (0,7-1,1)	0,2 (0,1-0,3)	0,6 (0,3-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,09 (0,04-0,2)
Vomă	0,4738	0,9 (0,6-1,4)	0,05 (0,01-0,1)	0,9 (0,6-1,0)	0,8 (0,3-1,0)	0,1 (0,05-0,2)
Pareză intestinală	0,6668	1,0 (0,8-1,2)	0,2 (0,09-0,3)	0,8 (0,4-1,0)	0,9 (0,6-1,0)	0,1 (0,05-0,2)

Tabelul 4.4. Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai spectrului psihoemoțional) pentru scorul MMS postoperator vs preoperator.

Parametru	p	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Depresie	0,0444	4,3 (1,4-13,4)	0,3 (0,07-0,7)	0,9 (0,9-1,0)	0,4 (0,09-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
Anxietate	0,0918	4,1 (1,3-12,8)	0,2 (0,02-0,5)	0,9 (0,9-1,0)	0,5 (0,07-0,9)	0,9 (0,8-0,9)
Insomnie	0,0188	4,3 (1,4-13,2)	0,5 (0,2-0,8)	0,9 (0,8-0,9)	0,3 (0,1-0,6)	0,9 (0,8-1,0)
Oboseală cronică	0,0068	5,5 (1,8-16,5)	0,5 (0,2-0,8)	0,9 (0,8-0,9)	0,4 (0,1-0,6)	0,9 (0,8-1,0)
Pacient pesimist	0,1694	3,0 (0,8-11,5)	0,2 (0,03-0,6)	0,9 (0,9-1,0)	0,3 (0,04-0,7)	0,9 (0,8-1,0)
Psihosocial absent	0,2977	3,3 (0,6-18,1)	0,1 (0,003-0,5)	1,0 (0,9-1,0)	0,3 (0,008-0,9)	0,9 (0,8-1,0)
Tensionat în familie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,3)	0,9 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,9 (0,8-0,9)
Teamă de durere	0,5140	1,6 (0,5-5,3)	0,6 (0,3-0,9)	0,5 (0,5-0,6)	0,1 (0,05-0,3)	0,9 (0,8-1,0)
Durere indusă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,3)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,9 (0,8-0,9)
Durere intensă perioperatoriu	0,0865	2,9 (0,9-9,2)	0,4 (0,1-0,7)	0,8 (0,7-0,90)	0,2 (0,07-0,9)	0,9 (0,8-1,0)
Durere intensă la trezire	0,0787	2,8 (1,0-8,0)	0,3 (0,1-0,7)	0,9 (0,8-0,9)	0,3 (0,09-0,6)	0,9 (0,8-1,0)
Lumină naturală	0,5221	1,8 (0,5-6,0)	0,8 (0,4-0,9)	0,4 (0,3-0,5)	0,2 (0,08-0,3)	0,9 (0,7-1,0)
Iluminare nocturnă	1,0000	0,8 (0,1-5,3)	0,08 (0,002-0,4)	0,9 (0,8-1,0)	0,1 (0,003-0,5)	0,9 (0,8-0,9)

Și în acest caz, considerăm că anxietatea, pesimismul, durerea intensă la trezirea din anestezie sau postoperatoriu nu au depășit limita semnificației statistice din cauza numărului insuficient de dosare complete cumulate pentru a testa veridic calitatea lor de factor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții tineri, după chirurgie abdominală, prin prisma valorii prag de cuantificare a anormalității testului MMS.

Tabelul 4.5. prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai procesului anestezico-chirurgical prin prisma testului MMS, cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 27 sau mai puține puncte.

Tabelul 4.5. Aprecierea factorilor potențiali de risc (seria de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru scorul MMS postoperator vs preoperator.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Reintervenție	1,0000	1,0 (0,1-7,1)	0,1 (0,003-0,4)	0,9 (0,8-1,0)	0,1 (0,003-0,5)	0,9 (0,8-0,9)
Intervenție amânată	0,5131	1,6 (10,2-10,5)	0,1 (0,003-0,4)	0,9 (0,9-1,0)	0,2 (0,004-0,6)	0,9 (0,8-1,0)
Vârsta <55 ani	0,0925	0,5 (0,2-1,0)	0,6 (0,3-0,8)	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (0,06-0,2)	0,7 (0,5-0,9)
Peste 2 intervenții	1,0000	1,2 (0,2-8,0)	0,1 (0,003-0,5)	0,9 (0,8-1,0)	0,1 (0,003-0,5)	0,9 (0,8-0,9)
IOT prelungită	0,2378	4,2 (0,9-18,8)	0,08 (0,002-0,4)	1,0 (0,9-1,0)	0,5 (0,01-1,0)	0,9 (0,8-0,9)
Ventilare artificială	1,0000	1,1 (0,4-3,5)	0,85 (0,6-1,0)	0,17 (0,1-0,3)	0,18 (0,1-0,3)	0,6 (0,6-1,0)
TIVA	0,0346	2,47 (1,1-5,5)	0,6 (0,3-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,3 (0,2-0,6)	0,9 (0,8-0,9)
ALR	0,1739	6,0 (4,0-9,0)	0,05 (0,001-0,2)	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,8 (0,8-0,9)
Neuraxială	1,0000	1,1 (0,4-2,5)	0,2 (0,07-0,4)	0,8 (0,7-0,9)	0,2 (0,07-0,4)	0,8 (0,7-0,9)
Inhalatorie	0,5678	0,8 (0,3-1,8)	0,7 (0,5-0,9)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,8 (0,6-0,9)
Incizie ≥ 10 cm	0,6201	0,8 (0,4-1,8)	0,5 (0,3-0,8)	0,4 (0,3-0,5)	0,2 (0,08-0,3)	0,8 (0,7-0,9)
Reintervenție	0,5844	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,5)	0,8 (0,7-0,9)
Hipotensiune IOP	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,8 (0,7-0,9)
Vasopresori	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,8 (0,7-0,9)
Greață	0,7226	0,6 (0,1-2,5)	0,2 (0,02-0,5)	0,7 (0,6-0,8)	0,09 (0,01-0,3)	0,8 (0,7-0,9)
Vomă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,3)	0,9 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,6)	0,9 (0,8-0,9)
Pareză intestinală	0,4317	1,6 (0,5-5,1)	0,3 (0,05-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,2 (0,04-0,5)	0,9 (0,8-0,9)

Din rezultatele prezentate în tabelul 4.5, se observă că din parametrii procesului anestezico-chirurgical, a trecut pragul de semnificație statistică pentru a fi considerați factori de risc: vârsta peste 55 de ani ($p=0,09$), dar fără relevanță clinică, dacă e să privim prin prisma testului MMS ($RR = 0,5$; $95\%CI = 0,2 - 1,0$) și anestezia generală intravenoasă ($RR = 2,47$; $95\%CI = 1,1 - 5,5$). Valoare cu tendință spre semnificație statistică a atins-o aplicarea tehnicii de anestezie loco-regională: $RR = 6,0$; $95\%CI = 4 - 9$; $p=0,17$.

Tabelul 4.6. prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai spectrului psihoemoțional prin prisma testului 1 al RCST (culoarea scrisă este identică cu cea tipărită), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 24 sau mai multe msec (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Tabelul 4.6. Evaluarea factorilor potențiali de risc (spectrul parametrilor psihoemoționali) pentru DCPO prin aplicarea testului 1 al RCST.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Anxietate	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)
Lumină naturală	1,0000	0,0 (infinit)	1,0 (0,03-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,02 (0,005-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Iluminare nocturnă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)
Durere intensă la trezire	0,1647	0,0 (infinit)	1,0 (0,03-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,07 (0,002-0,3)	1,0 (0,9-1,0)
Durere postoperatorie intensă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Durere intensă la trezire	0,1647	0,0 (infinit)	1,0 (0,03-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,07 (0,002-0,3)	1,0 (0,9-1,0)
Insomnie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)

În acest caz, nu au fost identificați factori de risc – toată seria de parametri testați (nu doar cei prezentați în tabelul 4.6), nu au prezentat vre-o deviere din acest punct de vedere. Doar durerea intensă la trezire și durerea intensă postoperatorie au manifestat o oarecare tendință spre semnificație (ambele, $p=0,16$). Deci, îndeplinirea testului 1 al RCST este, practic, neafectată de starea psihoemoțională a pacientului.

Tabelul 4.7. prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai procesului anestezico-chirurgical prin prisma testului 1 al RCST (culoarea scrisă este identică cu cea tipărită), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 24 sau mai multe msec (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Tabelul 4.7. Evaluarea factorilor potențiali de risc (parametrii procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului 1 al RCST.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Vârsta <55 ani	0,0501	0,1 (0,01-1,1)	0,3 (0,006-0,8)	0,2 (0,2-0,3)	0,01 (0,003-0,07)	0,9 (0,7-1,0)
Ventilare artificială	0,5465	0,6 (0,07-5,9)	0,8 (0,2-1,0)	0,2 (0,1-0,3)	0,03 (0,007-0,1)	1,0 (0,8-1,0)
TIVA	0,5928	2,1 (0,3-14,4)	0,5 (0,07-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,05 (0,007-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
ALR	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Neuraxială	1,0000	1,3 (0,1-11,6)	0,3 (0,006-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,04 (0,001-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Inalatorie	1,0000	1,0 (0,1-9,6)	0,8 (0,2-1,0)	0,3 (0,2-0,4)	0,04 (0,008-0,1)	1,0 (0,8-1,0)
Incizie ≥ 10 cm	0,6330	2,3 (0,2-21,1)	0,8 (0,2-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,05 (0,01-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Reintervenție	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)
Hipotensiune	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Vasopresori	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Greață	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Vomă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,5)	1,0 (0,9-1,0)
Pareză intestinală	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)

Similar spectrului de parametri psihoemoționali, nici seria parametrilor procesului anestezico-chirurgical nu a influențat performanțele realizării testului 1 al RCST, cu excepția vârstei (peste 55 de ani), care a atins exact un $p=0,05$ (rezultat determinat exclusiv de numărul de pacienți înrolați, ce conferă o putere insuficientă studiului pentru a identifica această diferență.

Tabelul 4.8 prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri psihoemoționali prin prisma testului 2 al RCST (culoarea scrisă este diferită de cea tipărită), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 48 sau mai multe msec (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie). Și în acest caz, toată seria de parametri psihoemoționali testați nu au prezentat vre-o diferență. Doar analgezia preoperatorie, efectuată, de obicei cu un analgezic opioid (morfină, promedol), a atins o limită aproape de semnificația statistică ($p=0,06$). Deci, și îndeplinirea testului 2 al RCST este, practic, neafectată de starea psihoemoțională a pacientului.

Tabelul 4.8. Evaluarea factorilor potențiali de risc (parametrii spectrului psihoemoțional) pentru DCPO prin aplicarea testului 2 al RCSP.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Depresie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)
Anxietate	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)
Insomnie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Oboseală cronică	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,8 (0,8-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Pacient pesimist	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)
Psihosocial absent	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,7)	1,0 (0,9-1,0)
Tensionat familie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Analgezie preoperatorie	0,0607	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,2 (0,2-0,3)	0,0 (0,0-0,04)	0,9 (0,8-1,0)
Teamă de durere	0,4944	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,5 (0,4-0,6)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,8-1,0)
Durere intensă perioperatoriu	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Durere intensă la trezire	0,3039	5,0 (0,3-76,4)	0,5 (0,01-1,0)	0,8 (0,7-0,9)	0,07 (0,002-0,3)	1,0 (0,9-1,0)
Durere indusă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Lumină naturală	0,5249	0,0 (infinit)	1,0 (0,2-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,03 (0,005-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Iluminare nocturnă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)

Tabelul 4.9 prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri ai procesului anestezico-chirurgical prin prisma testului 2 al RCST (culoarea scrisă este diferită de cea tipărită), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 48 sau mai multe msec (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Tabelul 4.9. Evaluarea factorilor potențiali de risc (spectru de parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO prin aplicarea testului 2 al RCSP.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Reintervenție	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,3)	1,0 (0,9-1,0)
Intervenție amânată	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,5)	1,0 (0,9-1,0)
Vârsta <55 ani	0,0427	0,1 (0,01-1,0)	0,3 (0,06-0,8)	0,2 (0,1-0,3)	0,02 (0,005-0,1)	0,8 (0,5-1,0)
ATCD chir >2	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,4)	1,0 (0,9-1,0)
Ventilare artificială	0,5465	0,6 (0,07-5,9)	0,8 (0,2-1,0)	0,2 (0,1-0,3)	0,03 (0,007-0,09)	1,0 (0,8-1,0)
TIVA	1,0000	0,7 (0,08-6,5)	0,3 (0,006-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,03 (0,0007-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
ALR	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Neuraxială	1,0000	1,2 (0,1-11,4)	0,3 (0,006-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,04 (0,001-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Inalatorie	1,0000	1,0 (0,1-9,6)	0,8 (0,2-1,0)	0,3 (0,2-0,4)	0,04 (0,008-0,1)	1,0 (0,8-1,0)
Incizie $\geq$ 10 cm	0,6330	2,3 (0,2-21,0)	0,8 (0,2-1,0)	0,4 (0,3-0,5)	0,05 (0,01-0,1)	1,0 (0,9-1,0)
Hipotensiune	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Vasopresori	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,6)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,9-1,0)
Greață	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)
Vomă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,9 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,5)	1,0 (0,9-1,0)
Pareză intestinală	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,0 (0,0-0,2)	1,0 (0,9-1,0)

Doar vârsta peste 55 de ani a atins o semnificație statistică ($p=0,04$) la îndeplinirea testului 2 al RCST. Totuși, se conturează impresia că este vorba, mai curând, de o performanță dependentă de vârstă (probabil, conformă unor normative adaptate vârstei), decât de un factor de risc specific pentru disfuncția cognitivă postoperatorie (situație, privită, în cazul dat, exclusiv prin prisma testului 2 al RCST), tabelul 4.9.

Tabelul 4.10. Determinarea factorilor potențiali de risc (parametrii spectrului psihoemoțional) pentru DCPO utilizând testul Wechsler.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Depresie	1,0000	0,6 (0,1-3,6)	0,03 (0,008-0,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,3 (0,006-0,8)	0,6 (0,5-0,7)
Anxietate	0,2444	0,4 (0,06-2,2)	0,03 (0,009-0,2)	0,9 (0,7-1,0)	0,1 (0,003-0,6)	0,6 (0,5-0,7)
Insomnie	0,0255	0,7 (0,1-3,7)	0,04 (0,009-0,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,3 (0,006-0,8)	0,6 (0,5-0,7)
Pacient pesimist	0,6446	0,5 (0,09-3,0)	0,03 (0,009-0,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,2 (0,005-0,7)	0,6 (0,5-0,7)
Psihosocial absent	0,5243	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,8)	0,6 (0,5-0,7)
Durere intensă perioperatoriu	0,0798	0,2 (0,04-1,6)	0,03 (0,009-0,2)	0,8 (0,7-0,9)	0,1 (0,003-0,4)	0,6 (0,5-0,7)
Tensionat familie	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,6 (0,5-0,7)
Oboseală cronică	0,7027	0,6 (0,2-2,2)	0,07 (0,008-0,2)	0,9 (0,7-1,0)	0,3 (0,03-0,7)	0,6 (0,5-0,7)
Teamă de durere	1,0000	1,0 (0,6-1,8)	0,4 (0,3-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	0,4 (0,2-0,6)	0,6 (0,5-0,8)
Durere intensă la trezire	0,0755	0,3 (0,04-1,6)	0,04 (0,009-0,2)	0,8 (0,7-0,9)	0,1 (0,003-0,5)	0,6 (0,4-0,7)
Durere POP intensă	1,0000	1,0 (0,5-2,0)	0,3 (0,1-0,4)	0,8 (0,6-0,9)	0,4 (0,2-0,7)	0,6 (0,5-0,7)
Durere indusă	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,6 (0,5-0,7)
Lumină naturală	0,4552	1,3 (0,7-2,5)	0,7 (0,5-0,8)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,7 (0,5-0,8)
Iluminare nocturnă	0,1325	0,3 (0,04-1,8)	0,04 (0,009-0,2)	0,8 (0,7-0,9)	0,1 (0,003-0,5)	0,6 (0,4-0,7)

Tabelul 4.10 prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri psihoemoționali prin prisma testului Wechsler (diferența înainte-înapoi), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 4 sau mai multe puncte (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Tabelul 4.11. Determinarea factorilor potențiali de risc (parametri ai procesului anestezico-chirurgical) pentru DCPO utilizând testul Wechsler.

Parametru	P	RR (95% CI)	Se (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Reintervenție	0,4659	1,4 (0,6-3,0)	0,1 (0,04-0,3)	0,9 (0,8-1,0)	0,5 (0,2-0,8)	0,6 (0,5-0,8)
Intervenție amânată	0,6446	0,5 (0,09-3,0)	0,03 (0,009-0,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,2 (0,005-0,7)	0,6 (0,5-0,7)
Vârsta <55 ani	0,4396	0,8 (0,4-1,4)	0,7 (0,5-0,9)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,2-0,5)	0,6 (0,3-0,8)
ATCD chir >2	0,2444	0,4 (0,06-2,2)	0,03 (0,009-0,2)	0,9 (0,7-1,0)	0,1 (0,04-0,6)	0,6 (0,5-0,7)
Ventilare artificială	0,0225	0,5 (0,3-0,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,1 (0,04-0,2)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,2-0,6)
ALR	1,0000	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,6 (0,5-0,7)
TIVA	0,0264	2,0 (1,2-3,4)	0,3 (0,2-0,5)	0,9 (0,8-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	0,7 (0,4-0,8)
Inalatorie	0,3006	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,5-0,8)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,2-0,5)	0,5 (0,3-0,7)
Incizie ≥ 10 cm	0,1144	1,7 (0,9-3,2)	0,7 (0,5-0,9)	0,5 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,7 (0,6-0,9)
Hipotensiune	0,3605	2,8 (2,1-3,8)	0,03 (0,008-0,2)	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,6 (0,5-0,7)
Vasopresori	0,3605	2,8 (2,1-3,8)	0,03 (0,008-0,2)	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,03-1,0)	0,6 (0,5-0,7)
Greață	0,4241	0,7 (0,4-1,5)	0,2 (0,08-0,4)	0,7 (0,5-0,8)	0,3 (0,1-0,6)	0,6 (0,4-0,7)
Vomă	0,1444	0,0 (infinit)	0,0 (0,0-0,1)	0,9 (0,8-1,0)	0,0 (0,0-0,6)	0,6 (0,4-0,7)
Pareză	1,0000	0,9 (0,4-2,0)	0,1 (0,4-0,3)	0,8 (0,7-0,9)	0,4 (0,1-0,7)	0,6 (0,5-0,7)

Astfel, din tabelul 4.10 se observă că insomnia afectează semnificativ capacitatea de a trece testul Wechsler cu performanțe identice celor preoperatorii ($p=0,02$). Durerea intensă la trezirea din anestezie, precum și durerea intensă postoperatorie au afectat și ele rememorarea numerelor înainte și înapoi, cu reproducerea lor corectă, însă rezultatele obținute au atins o semnificație statistică la limită ($p=0,07$). Menținerea luminii aprinse în salonul pacienților noaptea, de asemenea, pare să influențeze negativ asupra performanței realizării testului Wechsler, însă, la numărul testat de pacienți nu s-a atins semnificația statistică a rezultatelor obținute ($p=0,1$).

Tabelul 4.11 prezintă rezultatele verificării calității de factor de risc a seriei de parametri care reflectă procesul anestezico-chirurgical, prin prisma testului Wechsler (diferența înainte-înapoi), cu valoarea pentru pragul de anormalitate de 4 sau mai multe puncte (devierea de 1,5 SD sau mai mult de la media preoperatorie).

Calitatea de factor de risc a îndeplinit-o anestezia generală intravenoasă, cu un $RR = 2,0$; $95\%CI = 1,3 - 3,4$), pentru menținerea căreia este necesară ventilarea pulmonară artificială intraoperatoriu și până la trezire, cu recuperarea autonomiei respiratorii și a reflexelor de protecție. În acest caz, și ventilarea pulmonară artificială va influența performanța cognitivă postoperatorie ($p=0,02$). Incizia pielii pe o lungime mai mare de 10 cm a fost aproape de semnificația statistică a rezultatului ($RR = 1,7$; $95\% CI = 0,9 - 3,2$; $p=0,1$).

Așadar, în tabelele 4.1-4.11 au fost testate proprietățile de factor de risc pentru o serie de condiții perioperatorii, grupate după principiul „parametri de origine psihoemoțională” și „parametri asociați cu procesul anestezico-chirurgical”.

Fiecare dintre cele două serii de parametri a fost verificat prin prima valorilor de tip „cut-off” ale celor 5 teste neurocognitive, utilizate în cercetarea de față, unde valorile „cut-off” respective au fost identificate și argumentate în cadrul realizării obiectivului anterior de cercetare în cadrul tezei.

Tabelul 4.12 concentrează cele mai relevante rezultate, cu semnificație statistică sau semnificație statistică la limită, care au îndeplinit condițiile pentru a fi considerate drept factori de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie pentru fiecare test neurocognitiv aplicat.

Din câte se observă, niciun parametru din seria testată pentru calitatea de factor de risc, care a fost testat prin prisma testului DCT (*digit connecting test*) nu a îndeplinit condițiile necesare (trecerea pragului de semnificație statistică, un RR cu un rezultat care să fie diferit de 1 în intervalul de încredere de 95% și, preferabil, să posede o limită cât mai îngustă a 95%CI).

Tabelul 4.12. Lista factorilor de risc identificați pentru DCPO în funcție de testul cognitiv aplicat.

Factorul	Riscul relativ, medie (95% CI)				
	DSST	MMS	RCST-1	RCST-2	Wechsler
Vârsta sub 55 ani vs. Vârsta peste 55 de ani	0,8 (0,8-0,9) p=0,009	0,5 (0,2-1,0) p=0,09	0,1 (0,01-1,1) p=0,05	0,1 (0,01-1,0) p=0,04	–
Lipsa anxietății vs. Anxietate perioperatoriu	0,7 (0,3-1,3) p=0,06	4,1 (1,3-12,8) p=0,09	–	–	–
Moral puternic vs. Stare depresivă perioperatorie	–	4,3 (1,4-13,4) p=0,04	–	–	–
Informat față de durere vs. Teamă de durere postoperatoriu	0,8 (0,7-1,0) p=0,06	–	–	–	–
Anestezie totală intravenoasă vs. Anestezie neuraxială	1,2 (1,2-1,3) p=0,06	2,47 (1,1-5,5) p=0,031	–	2,0 (1,2-3,4) p=0,02	2,0 (1,2-3,4) p=0,02
Incizie mai mică de 10 cm vs. Incizie mai mare de 10 cm	1,2 (1,1-1,4) p=0,028	–	–	–	–
Somn liniștit postoperatoriu vs. Insomnie postoperatorie	0,8 (0,5-1,0) p=0,04	4,3 (1,4-13,2) p=0,018	–	–	0,7 (0,1-3,7) p=0,03
Stare odihnită vs. Oboseală cronică perioperatoriu	–	5,5 (1,8-16,5) p=0,007	–	–	–
Respirație spontană vs. Ventilare artificială postoperatoriu	–	–	–	0,5 (0,3-0,8) p=0,02	–
Analgezie calitativă vs. Durere intensă perioperatoriu	–	2,8 (1,0-8,0) p=0,07	–	0,3 (0,04-1,0) p=0,07	0,2 (0,04-1,6) p=0,08

Notă: Testul DCT și diferența valorii testului RCST-2 cu a RCST-1 (efectul de interferență) nu au fost menționați în tabel, deoarece nu au prezentat pozitiv niciun factor de risc sau protectiv din lista parametrilor testați în studiu.

În cercetarea de față, a fost testată calitatea de factor de risc pentru 68 de parametri unici, care reprezentau date sociodemografice, comorbidități, evenimente perioperatorii, antecedente, tratamente, statut psihoemoțional etc., prin prisma celor 5 teste neurocognitive utilizate în cercetare. Dintre aceștia, calificarea pentru calitatea de „factor de risc” au obținut-o (datele sunt prezentate drept medie și interval de încredere de 95%, cu menționarea testelor care au indicat la un rezultat statistic semnificativ sau la limita semnificației):

- *Vârsta ≤55 de ani față de vârsta >55 de ani*: DSST 0,8 (0,8-0,9), p=0,009; MMS 0,5 (0,2-0,1), p=0,09; RCST-1 0,1 (0,01-1,1), p=0,05; RCST-2 0,1 (0,01-1,0), p=0,04.
- *Anxietatea perioperatorie față de persoană calmă*: DSST 0,7 (0,3-1,3), p=0,06; MMS 4,1 (1,3-12,8), p=0,09.
- *Depresia perioperatorie față de moralul înalt*: MMS 4,3 (1,4-13,4), p=0,04.
- *Frica de durere față de asumarea calmării durerii*: DSST 0,8 (0,7-1,0).
- *Anestezia totală intravenoasă față de anestezia neuraxială*: DSST 1,2 (1,2-1,3), p=0,06; MMS 2,47 (1,1-5,5), p=0,031; RCST-2 2,0 (1,2-3,4), p=0,02; Wechsler 2,0 (1,2-3,4), p=0,02.
- *Incizie cutanată mai mare de 10 cm vs. mai mică de 10 cm*: DSST 1,2 (1,1-1,4), p=0,028.
- *Insomnie perioperatorie vs. somn liniștit perioperator*: DSST 0,8 (0,5-1,0), p=0,04; MMS 4,3 (1,4-13,2), p=0,018; Wechsler 0,7 (0,1-3,7), p=0,03.
- *Oboseală cronică perioperatorie vs. stare odihnită*: MMS 5,5 (1,8-16,5), p=0,007.
- *Respirație spontană postoperatoriu vs. ventilare pulmonară artificială*: RCST-2 0,5 (0,3-0,8), p=0,02.
- *Durere intensă postoperatoriu vs. analgezie calitativă*: MMS 2,8 (1,0-8,0), p=0,07; RCST-2 0,3 (0,04-1,0), p=0,07; Wechsler 0,2 (0,04-1,6), p=0,08.

Parametrul numit *raport de verosimilitate* (l. engl. *likelihood ratio*, LR), este utilizat pentru a evalua utilitatea diagnostică potențială a unui anumit test sau pentru a aprecia faptul, de câte ori este mai probabil ca un pacient să aibă o boală sau o condiție la prezența unei alte condiții. În acest scop, a fost calculat raportul de verosimilitate pentru primele 15 condiții (evenimente sau parametri), care întâlnesc frecvent în perioada perioperatorie și pot influența șansa de survenire a disfuncției cognitive postoperatorii. Rezultatele respective sunt prezentate în figura 4.1.

Așadar, un rol important în declanșarea disfuncției cognitive postoperatorii s-a dovedit a-l avea: *intubarea orotraheală prelungită, durerea intensă la trezirea din anestezie, anxietatea, starea depresivă, oboseala cronică, insomnia, necesitatea utilizării analgezicelor opioide pentru analgezie postoperatorie, anestezia neuraxială, prezența unei neuropatii periferice,*

durerea intensă perioperaor, anestezia totală intravenoasă, reintervenția chirurgicală, amânarea (contramandarea) intervenției chirurgicale pe altă zi în cadrul aceleiași spitalizări, tabagismul, prezența unei pareze intestinale postoperatorii.

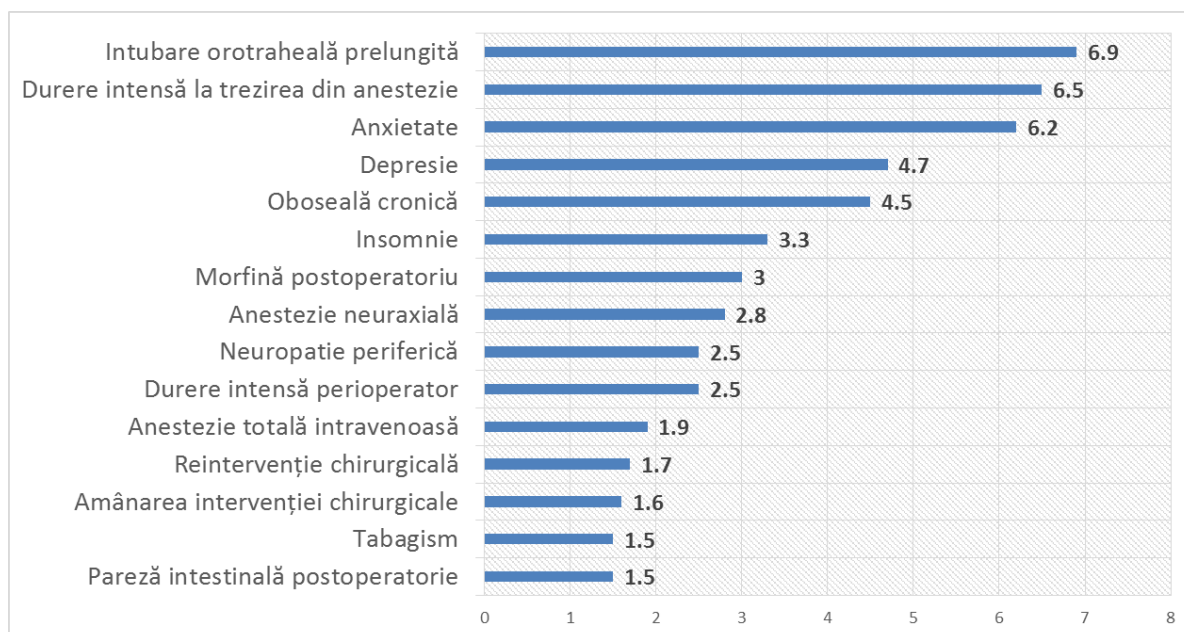


Fig. 4.1. Raportul de verosimilitate pentru unele condiții identificate în cadrul testării neurocognitive postoperatorii în diagnosticarea disfuncției cognitive postoperatorii.

Se observă că majoritatea factorilor de risc identificați au avut o origine în sfera psihoemoțională și afectivă (depresie, anxietate, insomnie, oboseală, durere) și, mai puțin în sfera somatică (incizie chirurgicală, anestezie generală, ventilare pulmonară artificială, vârstă).

Testele neurocognitive aplicate pot fi clasificate, și ele, în două actegorii: teste preponderent motorii (DSST, DCT) și preponderent sensoriale (RCST, Wechsler, MMS). Însă, după capacitatea de identificare a factorilor de risc, nu s-au dovedit a fi utile 2 teste – unul dintre ele fiind „tip motor” (*Digit Connection Test*), celălat – „tip sensorial” (diferența valorii testului RCST-2 cu a RCST-1, adică, efectul de interferență al culorilor).

Respectiv, au rămas 4 teste, care au permis discriminarea factorilor de risc: un test de „tip motor” – Digit Symbol Substitution Test, și trei teste preponderent „tip sensorial” – testul Wechsler, testul RCST și testul MMS. La combinarea a două tipuri de teste, test neurocognitiv „tip motor” și „tip sensorial” cu două rezultate – factor „tip psihoemoțional” și „factor tip somatic”, obținem următoarele rezultate:

- 1) *Test tip motor (RCST) – rezultat somatic:* factorii de risc – vârsta, tipul anesteziei (TIVA), lungimea inciziei cutanate;

- 2) *Test tip motor (RCST) – rezultat psihoemoțional*: factorii de risc – anxietatea, insomnia, teama de durere;
- 3) *Test tip sensorial (MMS, Wechsler, RCST) – rezultat somatic*: factorii de risc – vârsta, tipul de anestezie (TIVA), ventilarea pulmonară artificială;
- 4) *Test tip sensorial (MMS, Wechsler, RCST) – rezultat psihoemoțional*: factorii de risc – anxietatea, depresia, insomnia, oboseala, durerea.

Având în vedere că factorii de risc, denumiți în lucrarea de față „de tip somatic”, și care au fost identificați prin intermediul testelor neurocognitive aplicate, nu se află sub controlul direct al pacientului și nu țin de personalitatea lui, dar depind, mai mult, de argumentarea clinică, medicală (tip anestezie, combinație de anestezice, lungimea inciziei etc), de aceea se supun mai puțin principiului de gestiune a riscului (vârsta, în general, este un factor de risc nemodificabil). Gestionarea acestor factori se integrează perfect în conceptul contemporan al managementului perioperator al pacientului – *reabilitarea postoperatorie accelerată* (l. engl., *fast track surgery and anesthesia*, sau *enhanced recovery after surgery*).

În schimb, ceilalți factori de risc identificați au o proveniență clară psihoemoțională și se supun cu ușurință corecției, care ține, preponderent, de calitatea discuției dintre pacient și medic, gradul de informare și instruire a pacientului, nivelul lui de studii, înțelegerea stării proprii de sănătate și cooperarea constructivă în atingerea obiectivelor terapeutice.

Nu a fost identificată o delimitare clară dintre potențialul tipului de test neurocognitiv utilizat („*tip motor*” sau „*tip sensorial*”) de a distinge factori de risc corespunzători tipului de test (de ex., „motor-motor” sau „sensorial-sensorial”), în acest sens, existând o suprapunere importantă dintre ele. În mod evident, starea psihoemoțională va lăsa amprentă asupra performanțelor motoricii fine. Concluzia este că, în setul de teste neurocognitive trebuie să fie incluse teste din ambele categorii.

După prezentarea și discutarea rezultatelor proprii, urmează compararea lor cu cele comunicate în publicațiile care au abordat obiective similare.

Cu toate că a în studiul nostru a fost constatat că anestezia generală intravenoasă a fost asociată cu o rată mai mare de disfuncție cognitivă postoperatorie, comparativ cu anestezia locoregională, aceste rezultate nu coincid cu datele publicate în mai multe studii, care sugerează că DCPO ar putea să nu fie legată de tipul de anestezie. Studiul lui Wang Y. *et al.*, care a comparat anestezia regională cu anestezia generală la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani pentru chirurgie non-cardiacă majoră, a constatat, în mod surprinzător, că nu a fost semnificativă diferența de incidență a DCPO la 3 luni după intervenția chirurgicală între anestezia generală și cea regională [69].

Sellbrant I. și echipa sa consideră că tehnica anesteziei și alegerea medicamentului pare să joace doar un rol minor pentru insuficiența cognitivă prelungită [148]. Agenții anestezici inhalatori își exercită efectele primare la nivelul sistemului nervos central, acestea fiind dependente de doză, provocând o depresie farmacologică, complet reversibilă a activităților creierului și măduvei spinării [148]. Efectul medicamentelor anestezice asupra sistemului nervos central este studiat în cadrul diferitor experimente. Studiile *in vitro* și multidimensionale NMR au arătat că anestezicele inhalatorii pot stimula oligomerizarea peptidei b-amiloidă (Ap), crescându-i, astfel, neurotoxicitatea [148]. Studiile pe animale oferă dovezi că expunerea la medicamentele anestezice inhalatorii poate afecta memoria și poate induce activarea caspazei-3 și creșterea nivelului de Ap. Alterarea reglării calciului a fost identificată ca un posibil mecanism pentru leziunile neurocognitive asociate anestezicelor [148]. Efectele neuro-degenerative asociate chirurgiei și anesteziei sunt complexe și dificil de studiat în cadrul clinic [148].

Qiao Y. și colab., afirmă că incidența DCPO crește constant la pacienții în anestezie generală, în special, la cei supuși anesteziei cu sevofluran, comparativ cu anestezia totală intravenoasă cu propofol pentru chirurgie majoră, deși mecanismul acestui fenomen, deocamdată, nu este pe deplin înțeles [149].

Sunt câteva studii care raportează că inflamația sistemului nervos central provocată de anestezie și chirurgie joacă un rol important în patogeneza DCPO. O creștere intraoperatorie a citokinelor proinflamatorii potențează insuficiența cognitivă pe termen scurt [45-49]. În plus, rapoartele studiilor pe animale au sugerat că disfuncția mediată de factorul de necroză tumorală TNF α și migrarea, ulterioară, a leucocitelor în hipocampus, are capacitatea de a provoca tulburări de memorie [45, 46].

Anestezia și chirurgia s-au dovedit a crește concentrația cerebrală de interleukină 6, ceea ce duce la apoptoza neuronală și provoacă eliberarea citokinei pro-inflamatorii TNF- α [45, 49]. Propofolul este raportat că inhibă activarea și eliberarea factorilor inflamatori precum IL-6 și TNF- α din astrocite în sistemul nervos central. Anestezicele inhalatorii induc apoptoza neuronală pe modele de animale, ceea ce duce la un declin în capacitatea de învățare și memorizare după anestezie [45, 49].

Mai multe studii au arătat efecte potențial dăunătoare ale anestezicelor inhalatorii cum ar fi izofluranul și sevofluranul și, în contrast, efecte protectoare ale propofolului [28, 29]. Rezultate contrare a raportat Chen F. într-o revistă sistematizată de literatură, demonstrând că anestezia cu agenți volatili pare să ofere o mai bună protecție cerebrală comparativ cu anestezia generală intravenoasă pentru pacienții care au suportat intervenții cardiace cu circulație extracorporală, similar rezultatelor obținute în studiul nostru. Aceste rezultatele subliniază

dezbateră existentă asupra tehnicii anestezice mai benefice pentru pacienți [150]. Chen F. și coaut. afirmă că anestezicele inhalatorii, în chirurgia cardiacă, atenuează apoptoza și necroza neuronilor cerebrali, reducând, astfel disfuncția neurologică după ischemie. De asemenea, prin menținerea hemodinamicii satisfăcătoare, se poate asigura o perfuzie și oxigenare adecvată a sistemelor de organe, astfel, îmbunătățind recuperarea și supraviețuirea pacienților după intervenția chirurgicală [150].

Există aspecte controversate și referitor la profunzimea anesteziei. Titarea anesteziei cu monitorizarea profunzimii ar minimiza durata unei anestezii excesive față de intensitatea stimulului nociceptiv și depresia cardiovasculară, fiind o strategie rezonabilă la pacienții cu risc [73]. Monitorizarea anesteziei prin folosirea indexului bispectral (BIS) și/sau potențialelor evocate auditiv (AEP) este asociată cu o scădere semnificativă a riscului de declin cognitiv pe termen lung [73]. Hou R. și colab. au arătat că la pacienții vârstnici cu artroplastie de genunchi, anestezia mai superficială cu analgezie completă în timpul intervenției chirurgicale ar putea reduce rata de DCPO [13].

Datele respective sunt contrare concluziilor formulate de Quan C. și colab., conform cărora, o anestezie intravenoasă totală profundă ar putea scăde apariția DCPO pe termen scurt și inhiba inflamația periferică postoperatorie la pacienții vârstnici, supuși unei intervenții chirurgicale abdominale, în comparație cu anestezia superficială [125].

Patel D. și colab. au constatat că persoanele în vârstă au fost expuse unui risc mai mare de a suferi de un declin cognitiv mai rapid după un episod de chirurgie majoră, asistat cu anestezie generală sau regională. Patel D. și colab. sugerează că anestezia și intervenția chirurgicală vor provoca leziuni cognitive la anumiți vârstnici vulnerabili, fapt ce poate duce la demență. Se pare, însă, că aceste afirmații sunt valabile doar pentru cei care sunt deja afectați cognitiv, fie chiar și ușor. În acest context, echipa de cercetare afirmă că la persoanele mai tinere, aceste efecte nu vor fi observate, deoarece puțini vor prezenta preoperator o afectare cognitivă [151].

În studiul nostru, durerea, în general, fie că era intensă la trezirea din anestezie sau postoperatoriu, a fost asociată cu un risc sporit de disfuncție cognitivă la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen. Această asociere este de la sine înțeleasă, deoarece unul dintre componentele durerii este cel cognitiv-comportamental. Machour G. și coaut., comunică, că durerea, inflamația, maladiile acute poartă în sine o încărcătură cognitivă, de aceea, pacienții respectivi vor experimenta tulburări cognitive postoperatorii [36]. Rezultatele studiului, efectuat de Deng L. și colab., susțin aceste afirmații prin demonstrarea că analgezia preemptivă, asigurată prin blocul nervului femural în artroplastia totală de genunchi, a rezultat în scoruri vizual

analogice ale intensității durerii mai mici postoperatoriu precoce, iar scorurile de durere reduse, la rândul lor, au fost asociate cu recuperare cognitivă postoperatorie rapidă [37].

Conform datelor proprii obținute, o vârstă sub 55 de ani a fost asociată cu o rată mai redusă de disfuncție cognitivă postoperatorie, comparativ cu pacienții de peste 55 de ani. Vârsta, ca factor principal de risc (negestionabil) pentru disfuncția cognitivă postoperatorie, a fost raportată în numeroase publicații. Majoritatea dintre ele au abordat categorii de vârstă mult mai avansate decât în studiul propriu efectuat, însă, cu „unanimitatea” că este un factor de risc pentru DCPO [36, 148, 151]. Bedford P. a fost unul dintre primii cercetători (1955) care a observat efectele cerebrale adverse ale anesteziei asupra bătrânilor [1]. Îmbătrânirea induce modificări degenerative cerebrale care predispun la DCPO de lungă durată [43]. Pacienții în vârstă prezintă, adesea, mai multe leziuni ale materiei albe cerebrale [53], mai mulți factori de risc pentru patologie neurovasculară, având o rezervă cognitivă mai mică [53], au afecțiuni multiple cum ar fi diabetul, insuficiență renală și boli cardiovasculare, care cresc riscul unei complicații perioperatorii [43], astfel prezintă un risc mai mare pentru dereglare neurocognitivă postoperatorie după stresul asociat chirurgiei, anesteziei și îngrijirii perioperatorii [148].

În studiul nostru, incizia chirurgicală mai mare de 10 cm. s-a dovedit a fi un factor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie. Rezultate similare au fost obținute în mai multe studii, care au depistat o prevalență mai mare de disfuncție cognitivă postoperatorie după intervenții chirurgicale mai mari și mai invazive [36, 43, 56, 64]. Din contra, Katarzyna și colab., afirmă că tipul de procedura chirurgicală, anestezia nu influențează apariția disfuncției cognitive postoperatorii [135].

În cercetările proprii realizate, a fost demonstrat că anxietatea și depresia au fost asociate cu o rată sporită de disfuncție cognitivă postoperatorie. Cu toate că această constatare nu a făcut parte din obiectivele directe ale studiului, fiind, mai curând, un rezultat colateral, însă influența acestor două condiții este destul de evidentă, fiind indentificată calitatea de risc de către mai multe teste neurocognitive implicate. Numeroase studii au raportat o influență negativă asupra recuperării postoperatorii și a incidenței durerii postoperatorii persistente la pacienții anxioși sau depresivi. Astfel, Stamenkovici D. *et al.* (2018) comunică că anxietatea preoperatorie a fost asociată cu un consum sporit de anestezice, analgezice, cu o intensitate mai mare a durerii postoperatorii, influențând semnificativ chiar morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Toate acestea, însă, sunt strâns asociate și cu disfuncția cognitivă postoperatorie [59].

În mod similar, depresia în studiul nostru a fost ocazional identificată ca fiind un factor de risc sporit pentru disfuncția cognitive postoperatorie. Faptul că depresia fost asociată cu imunosupresie, rată mai mare de recurență a cancerului, de complicații infecțioase, de durere

postoperatorie intense și cronicizată, de disfuncție cognitivă postoperatorie raportează în sinteza de literatură Ghoneim M. (2016) [76] și Thomas A. (2008) [81]. Măsurile preventive, atât în cazul depresiei, cât și în cazul anxietății, sunt descrise conceptual asemănător cu concluziile din propriile studii în metaanaliza Cochrane, efectuată de Powell R. și colegii. (2016) [124].

4.2. Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni după intervenția chirurgicală

Studierea calității vieții pacienților după intervenția chirurgicală prin prisma disfuncției cognitive postoperatorii este destul de rară, deoarece aceste cercetări se fac, preponderent, în funcție de tipul intervenției chirurgicale, comorbidităților sau complicațiilor survenite. Quantificarea reală a calității vieții, care este influențată de disfuncția cognitivă postoperatorie, este o sarcină destul de dificilă, pornind chiar de la faptul lipsei unei definiții consensuale pentru DCPO, a unor criterii diagnostice standardizate, precum și prin marea variabilitate a testelor neurocognitive aplicabile și diferitor factori de bias.

Pentru o persoană vârstnică, păstrarea funcției psihice, a cogniției, conferă o mai mare autonomie funcțională în viața cotidiană, în special a celor care încă mai păstrează activitatea fizică. Astfel că, survenirea DCPO devine un afront pentru rezultatele sperate ale intervenției chirurgicale. Disfuncția cognitivă postoperatorie poate duce la o fragilitate fizică crescută și la un risc de 3 ori mai mare de respitalizare (reinstituționalizare), cu potențială pierdere completă a independenței [152, 153]. Mai mult, 70% dintre pacienții care suferă de o anumită formă de declin cognitiv postoperator, vor muri în termen de cinci ani, comparativ cu 35% dintre pacienții cu cogniție intactă [152-154]. Deși nu poate fi considerată o afecțiune care pune în mod direct viața în pericol, se pare că pacienții care suferă de DCPO se confruntă cu un risc semnificativ crescut de deces într-un interval de timp de 5 ani [154].

Nu au fost găsite date de literatură care să abordeze calitatea vieții pacienților tineri, cu disfuncție cognitivă apărută după o intervenție chirurgicală miniminvazivă pe abdomen. Cu toate că, cel mai probabil, o disfuncție cognitivă postoperatorie, apărută la tineri după intervenții miniminvazive nu are un impact atât de grav asupra sănătății și speranței de viață după intervenție, ca la persoana de vârstă înaintată, consecințele ei ar putea fi destul de neplăcute în alte domenii. De exemplu, un inginer electronist de înaltă calificare, care elaborează sisteme complexe, sau un programist, care scrie un cod complicat pentru un anumit termen limită, sau o persoană care supraveghează derularea unor procese tehnologice complicate și, totodată, periculoase. Cu toate că proporția intervențiilor chirurgicale efectuate la tineri este în continuă scădere, în baza creșterii celei a persoanelor de vârstă înaintată, totuși, la nivelul populației unui

stat se realizează zeci de mii de intervenții chirurgicale anual, vorbind chiar de banalele herniotomii, colecistectomii, plus intervențiile de urgență (apendicectomii, ulcere perforate, traumatisme, fracturi) și cele oncologice. La o prevalență estimată în studiul nostru de 3,4%-6,0%, unde la categoria de vârstă 18-40 de ani face o DCPO fiecare al 33-66-ea pacient, doar la scara Republicii Moldova se generează, anual, 151-303 pacienți (anual!) care vor suferi într-o măsură sau alta de consecințele disfuncției cognitive postoperatorii. Cu toate că este o țară preponderent agrară, cu o producție industrială de tehnologie simplă, există o probabilitate rezonabilă de luat în considerație că o persoană care activează într-un post de mare responsabilitate (pilot, operator al turnurilor de control, același medic, fost pacient, efectuând o intervenție complicată), cu disfuncție cognitivă postoperatorie, să fie la originea unui lanț de evenimente cu materializarea lor în accident.

Prin urmare, cele expuse anterior au servit drept motivare pentru a testa calitatea vieții pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie, comparativ cu cei fără DCPO, dar care au beneficiat de aceleași intervenții chirurgicale, la 6 luni de la intervenția chirurgicală, prin prisma chestionarului SF-36. Rezultatele testării sunt prezentate în tabelul 4.13.

Tabelul 4.13. Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni postoperator (scorul SF-36).

Parametru	Fără DCPO	alfa-Cronbach	Cu DCPO	alfa-Cronbach
Sănătatea generală	75,0±14,1	0,47	55,0±21,2	0,76
Capacitatea de socializare	75,0±17,7	1,0	56,3±8,8	0,0
Suferința emoțională	100,0±0,0	NA	83,3±23,6	0,0
Suferința fizică	100,0±0,0	NA	53,0±37,5	0,89

Pe lângă rezultatele pur numerice ale calității vieții pacienților tineri, la 6 luni după intervenția chirurgicală, unde se observă o diminuare cu 20%, în medie, a percepției sănătății generale, cu 43,7% – a capacității de socializare, cu 16,7% – o mai puternică suferință emoțională și cu 47%, în medie, o mai puternică suferință fizică, comparare dintre seria cu DCPO și fără DCPO, o atenție deosebită se acordă și consistenței interne a rezultatelor.

Coeficientul alfa-Cronbach este o măsură a consistenței interne a unui test psihometric sau sociologic, care indică cât de apropiați sunt între ei un set de itemi (parametri), care fac parte dintr-un grup (categorie) distinct(ă). Se consideră ca acest coeficient este o măsură a relevanței, nefiind, în sine, un test statistic „clasic”. O valoare pentru alfa-Cronbach de 0,70 și peste este

considerată drept „acceptabilă” de către majoritatea studiilor din domeniul social. O valoare pentru alfa-Cronbach de peste 0,90 este considerată a fi redundantă.

Privită prin prisma acestui parametru, percepția sănătății generale a pacienților tineri, operați pe abdomen, dar fără disfuncție cognitivă postoperatorie este relativ bună (75/100, în medie), însă fără consistență internă suficientă în răspunsurile date. Pe când percepția sănătății generale la aceeași categorie de pacienți, dar care au și DCPO, pe lângă o diminuare clară a valorii parametrului dat (55/100, în medie), se formează și o consistență internă importantă a răspunsurilor (alfa-Cronbach = 0,76). În mod similar, se interpretează datele referitoare la suferința fizică (53/100, alfa-Cronbach = 0,89).

Astfel, calitatea vieții s-a dovedit a fi semnificativ afectată chiar și la 6 luni postoperatoriu după intervenții miniminvasive pe abdomen, la pacienții tineri cu DCPO. Cel mai mult au avut de suferit percepția stării de sănătate generală, capacitatea de socializare, suferința emoțională, suferința fizică. Această constatare conferă o importanță suplimentară măsurilor preventive pentru instalarea DCPO, care ar trebui să fie luate în considerație indiferent de vârsta pacienților și tipul (complexitatea) intervenției chirurgicale.

4.3. Argumentarea măsurilor preventive pentru DCPO la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen

Chirurgia și anestezia sunt inițiatori puternici ai răspunsului inflamator, unde leziunea tisulară induce eliberarea locală și sistemică a produșilor de leziune tisulară și mediatorilor inflamatori. Aceștia, la rândul lor, activează căile corespunzătoare de semnalizare celulară. Citokinele proinflamatorii, interacționând cu receptorii endoteliali și transportorii de ioni ai barierei hematoencefalice (BHE), o permeabilizează. Prin BHE permeabilizată pătrund în creier mediatorii inflamației locale și sistemice, care circulă în sânge, care induc activarea microgliei. Microglia activată modifică interacțiunea cu neuronul, în rezultat, se inițiază o inflamație neurogenă (un „focar”? „multifocală”? „generalizată”?) în creier, care se manifestă prin alterarea funcției cognitive. Microglia și macrofagele sistemului nervos central sunt sursele principale locale de eliberare de citokine proinflamatorii și a speciilor reactive de oxigen (prooxidanților). Corespunzător eliberării locale de mediatorii inflamatori și specii reactive de oxigen, crește expresia membrară a diferitor receptori, utilizați în experimente în calitate de biomarkeri ai inflamației neurogene sau disfuncției cognitive postoperatorii (receptorul canabinoid B2, proteinele HMGB1 și S100β. Administrarea agonistilor sau antagoniștilor

acestor substanțe, inclusiv – a antioxidantilor, reduc din activarea microglială și, respectiv, din disfuncția cognitivă postoperatorie [16, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 93, 94, 117].

Mediatorii proinflamatori și speciile reactive de oxigen inhibă, totodată, sistemele de mesagerie celulară care răspund de regenerarea și plasticitatea neuronală, dezactivează receptorul acetilcolinic $\alpha 7nAChR$, ceea ce agravează semnificativ disfuncția cognitivă și activitatea proinflamatorie. Administrarea preventivă de donepezil, inhibitor de acetilcolinesterază, previne pierderea memoriei spațiale la șoarecii bătrâni, pretratați cu izofluran [17, 95, 112, 113, 114, 116].

Antecedentele personale stresante de viață, mai ales în copilărie (de ex., pierderea părinților) ar putea fi un factor de risc important pentru disfuncția cognitivă postoperatorie sau tulburările afective în vârsta adultă [147, 151]. Pierderea ritmului circadian întârzie secreția nocturnă de melatonină și cea circadiană de cortizol – ambele în corelație strânsă cu survenirea DCPO la pacienții de peste 60 de ani după intervenții majore necardiace. Administrarea de melatonină poate restaura ritmul circadian.

Anestezicele au fost găsite că induc neuroinflamare prin activarea receptorului GABA-A (etomidatul), a proteinei precursora a amiloidului APP și A β , a caspazei-3, care este un marker al apoptozei (sevofluranul, izofluranul), cresc permeabilitatea BHE și a endoteliului (toți agenții anestezici inhalatori) [26, 27-32].

De asemenea, s-a constatat că intervențiile pe abdomen acționează preponderent asupra regiunii hipocampale a creierului, pe când intervențiile pe cord implică arii cerebrale mai extinse (hipocampul, hipotalamusul, cortexul prefrontal) [28, 32]. Managementul termic perioperator, presiunea gazelor sanguine și saturația hemoglobinei cu oxigen (PaO₂, PaCO₂, SaO₂), ventilarea pulmonară artificială prelungită, inclusiv, postoperator, dozele de anestezice în relație cu stresul chirurgical și profunzimea anesteziei au fost asociate cu calitatea perfuziei cerebrale regionale, activarea nervului vag, al celulelor proinflamatorii au fost descrise, și ele, drept contribuitori la generarea disfuncției cognitive postoperatorii [62, 70, 72, 82, 89, 90, 100, 101, 102, 119, 120].

Un subiect din ce în ce mai discutat în ultimii ani este rolul microbiomului intestinal în asigurarea stării de sănătate și adaptabilității la mediu a persoanei. Studiat intens în cadrul proiectului internațional *NIH Human Microbiome Project* (<https://www.hmpdacc.org>), sunt în curs de precizare importanța reală a bacteriilor în evoluția și dezvoltarea omului ca individ, persoană, specie biologică, adaptabilitate la mediul ambiant. Dismicrobismul intestinal a fost asociat cu tulburări comportamentale, boala colonului iritabil, depresie, durere cronică, maladii autoimune, diverse sindroame dureroase cronice etc. Având în vedere că bacteriile produc numeroși neuromediatorii care pătrund în sânge și nimeresc în sistemul nervos central,

modificându-i structura (densitatea sinaptică), conectivitatea, comportamentul, pe de o parte, iar pe de altă parte – comunicarea cu macroorganismul prin intermediul plexului nervos enteric și nervul vag, nu există nicio îndoială despre interacțiunea microbiomului cu funcția cognitivă a persoanei pe durata vieții, inclusiv, postoperatoriu. Tratamentele chirurgicale, anestezia, modificarea dietei, a regimului și ambianței și, în special, tratamentul cu antibiotice și alte medicamente (de ex., inhibitorii de pompă protonică – omeprazolul, lansoprasolul, sau AINS – toate au fost găsite că induc un dismicrobism sever), care influențează microbiomul, au o influență importantă, deocamdată subevaluată în multe aspecte, inclusiv – al disfuncției cognitive postoperatorii. Există câteva studii care au demonstrat rezultate promițătoare în diminuarea disfuncției cognitive prin diminuarea răspunsului cerebral proinflamator și amplificarea celui antiinflamator după administrarea de probiotice, dar toate au fost efectuate, deocamdată, pe șobolani. Totuși, specificul dietei influențează structura (spectru de bacterii, cantități, proporții dintre diferite clase de microorganisme, profilul lor biochimic) microbiomului, precum și activitatea lui metabolică (din acest punct de vedere – proinflamatorie sau antiinflamatorie) [155-157].

Trecând în revistă rezultatele obținute în urma îndeplinirii obiectivelor cercetării, precum și a comparării datelor proprii cu cele raportate în literatură, au fost formulate următoarele paradigme referitoare la măsurile preventive ale disfuncției cognitive postoperatorii la tineri după intervenții miniminvasive pe abdomen. Astfel, prevenirea disfuncției cognitive postoperatorii se bazează și este direct dependentă de:

- (a) **modul de organizare** al asistenței medicale chirurgicale în instituția medicală dată, în special, ce ține de etapa perioperatorie. Fără îndoială, la modul ideal, ar fi reconfigurarea spitalului pentru a activa în logica chirurgiei în circuit „fast-track” (sin., protocoalele ERAS, reabilitarea postoperatorie accelerată). Aceste aspecte, deosebit de importante pentru revenirea rapidă la homeostazie a pacientului, reducerea substanțială a complicațiilor postoperatorii (inclusiv, DCPO și durerea postoperatorie persistentă), cu reducerea de 3-4 ori a duratei de spitalizare, au fost descrise extensiv în literatură [21, 22, 78] sau accesibile în internet: <https://erassociety.org/guidelines/list-of-guidelines>. Investițiile făcute în *modernizarea monitorizării perioperatorii* (capnografie, oximetrie, profunzimea anesteziei, de ex., BIS-indexul, a analgeziei intraoperatorii adecvate, de ex. indexul de analgezie-nocicepție ANI, hemodinamică miniinvasivă), a *evitării hipotermiei incidentale* (încălzitoare pentru soluțiile perfuzabile, aeroterme pentru pacient), a posibilității de *monitorizare și control al parametrilor metabolici* în sala de operație (glicemie, ionogramă, hemoglobină, lactat, pH), cu intervenție rapidă, la

necesitate vor reduce semnificativ toate tipurile de complicații intra și postoperatorii, cu rezultate semnificativ ameliorate ale spitalizării. Monitorizarea nu reprezintă decât o sursă de informare veridică, continuă, în regim de timp real a stării organismului. Fără o conectare a acestei informații la un circuit efector corespunzător ca și performanță, investițiile în monitorizare nu vor fi valorificate pe deplin. Deci, utilizarea medicamentelor cu cinetică rapidă (desfluran, rocuroniu, propofol, remifentanil), administrate cu ajutorul unor peruzoare capabile să le titreze după obiectivul de concentrație plasmatică sau cerebrală (tehnica anestezică TCI/AIVOC) vor permite adaptarea continuă a profunzimii anesteziei la intensitatea stresului chirurgical, care este foarte dinamic în timpul operației. Această ajustare o poate face doar un sistem informatic automatizat, conectat într-un circuit de tip „*pacient – monitor – perfuzor electric – mașină de anestezie – pacient*”, deoarece administrarea manuală, în blusuri intermitente a anestezicelor nu permite o dozare justă (doza potrivită – concentrația cerebrală sau alveolară potrivită la intensitatea stimulului chirurgical pentru momentul „x”).

- (b) **gestionarea factorilor de risc modificabili**, care, din cercetările proprii, au avut o origine psihoemoțională vădită (anxietate, insomnie, oboseală, depresie, durere) ține de optimizarea procesului de comunicare dintre medic (asistentă medicală, îngrijitoare, personal tehnic) și pacient, al condiționării lui pozitive prin informare, instruire, conștientizare a problemelor proprii de sănătate, cooperarea în atingerea obiectivelor terapeutice reale ale tratamentului. Confortul spitalizării, calitatea serviciilor, posibilitatea de comunicare cu persoanele apropiate se încadrează în această categorie.
- (c) **prevenția medicamentoasă**, care include numeroase grupe de medicamente, dar cu o evidență bazată pe dovezi, deocamdată insuficientă. Printre acestea, se enumeră: medicația antiinflamatoare (dexametazona, lidocaina, COX-2 inhibitorii), antioxidanții, probioticele, inhibitorii de acetilcolinesterază, metabotropele (citicolina, gliatilina), care trebuie administrată până la incizia chirurgicală, similar antibioticoprofilaxiei. Evitarea preparatelor cu acțiune colinoblocantă (de ex., atropina, difenhidramina), a benzodiazepinelor (diazepam, midazolam), limitarea opioizilor (trimeperidina, morfina etc.). Această medicație va fi utilă pacientului și pentru alte acțiuni preventive (de ex., compatibile cu prevenția persistenței durerii postoperatorii, limitarea răspunsului inflamator postoperator). Trebuie de menționat faptul că beneficiul prevenției medicamentoase a disfuncției cognitive postoperatorii poate fi observat (valorificat) doar dacă este îndeplinit aspectul organizatoric al asistenței anestezice și perioperatorii, în sensul celor descrise anterior.

4.4 Sinteza capitolului 4

Capitolul 4 a prezentat realizarea obiectivelor cercetării de a elucida factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie în baza valorilor de departajare normal-anormal a celor cinci teste neurocognitive aplicate, de a evalua calitatea vieții pacienților tineri, operați pe abdomen, la distanță de 6 luni de intervenția chirurgicală și de a fundamenta, în final, măsurile preventive, care trebuie luate pentru a evita sau, cel puțin, a reduce din probabilitatea survenirii DCPO. Informația obținută din propriile cercetări a fost confruntată cu date similare, raportate în literatură.

Pentru a identifica potențialii factori de risc dintr-o listă de 68 de parametri, proveniți din mai multe categorii, aceștia au fost parametrizați prin prisma valorilor anormale de departajare, stabilite anterior, ale celor 5 teste neurocognitive studiate. Pentru o sistematizare mai bună a rezultatelor, parametrii testați au fost împărțiți în categoria celor cu origine psihoemoțională și categoria celor cu origine în modul de derulare și evenimentele procesului anestezico-chirurgical. Testele, la rândul lor, au fost împărțite în „teste motorii” (DCT, DSST) și „teste sensoriale” (Wechsler, RCST, MMS).

Rezultatele studiilor proprii au pus în evidență faptul că un singur test neurocognitiv nu este suficient pentru a identifica toți factorii posibili de risc de DCPO; considerăm că numărul optim este de 5 teste, care vor evalua cogniția prin prisma motoricii fine și percepției sensoriale. S-a constatat, de asemenea, că anumiți parametri capătă o proprietate de „factor protectiv”, dacă sunt luați în tandem cu antipodul lui (de ex.: insomnie – somn eficient, oboseală – odihnă, depresie, anxietate – stare de calm, moral bun etc).

Factorii de risc identificați au făcut parte, preponderent, din categoria factorilor de origine psihoemoțională. Din seria de parametri testați, doar un singur factor de risc a fost nemodificabil: vârsta (peste 55 de ani). Ceilalți factori s-au dovedit a fi perfect gestionabili (anxietatea, depresia, calitatea controlului durerii, calitatea somnului, lungimea inciziei cutanate, durata sporită de ventilare pulmonară artificială).

Din rândul factorilor protectivi, un rol contributiv semnificativ au demonstrat: informarea, instruirea și încurajarea pacientului, condiționarea pozitivă, preferarea anesteziei neuraxiale în locul celei generale (dacă există posibilitatea unei asemenea alegeri), preferarea tehnicilor endoscopice / miniminvasive chirurgicale, asigurarea unui sejur confortabil în spital. Aceste tehnici nemedicamentoase ar putea fi completate cu administrarea de antiinflamatoare înainte de incizie (notamente, xilină, dexametazon) și mobilizare rapidă postoperatorie. Toate

la un loc, reprezintă măsuri eficiente de reducere a riscului de disfuncție cognitivă postoperatorie.

Calitatea vieții pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie a fost găsită ca fiind diminuată, chiar și la cei tineri după intervenții chirurgicale de mică amploare pe abdomen, după 6 luni de la intervenția chirurgicală. Cu toate că este greu de delimitat, care anume factor a condus la diminuarea calității vieții, însă, de obicei, intervențiile chirurgicale trebuie, neapărat, să se asocieze cu o ameliorare a calității vieții.

Constatările efectuate în studiile proprii argumentează efectuarea unor noi cercetări, la scară mai mare, de preferință multicentrice, pentru a preciza prevalența disfuncției cognitive la tineri, care beneficiază de intervenții de amploare mică pe abdomen, dacă se confirmă aceiași factori de risc, dacă cercetarea dată ar fi efectuată în mai multe instituții medicale, și dacă, într-adevăr, disfuncția cognitivă postoperatorie are un impact semnificativ asupra calității vieții, cu măsurarea, colaterală a efectelor sociale și a daunelor economice colaterale.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii:

- 1) Prin studiul propriu, am confirmat că disfuncția cognitivă postoperatorie reprezintă o entitate clinică distinctă, generată de intervenția chirurgicală și anestezie, care este favorizată de o serie de factori de risc, condiții și evenimente perioperatorii specifice, precum și comorbidități, și care se încadrează în clasa tulburărilor cognitive moderate, tranzitorii. Diagnosticul de DCPO a fost stabilit în baza devierii, de cel puțin, a 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-un set de 5 teste diferite aplicate.
- 2) Rezultatele studiului ne-au demonstrat că disfuncția cognitivă postoperatorie corespunde următoarelor criterii, elaborate în urma sintezei literaturii de specialitate și, în special, al cercetărilor proprii: (1) apare pe teren neurocognitiv sănătos și se manifestă postoperator *de novo*; (2) se identifică și cuantifică prin devierea cu, cel puțin, 1,5 SD față de medie a cel puțin 2 teste neurocognitive diferite aplicate, dintr-un set de 5; (3) DCPO este o tulburare tranzitorie, reversibilă; (4) DCPO este indusă de intervenția chirurgicală, actul anestezic, tratamentul aplicat, mediul ambiant, specific unității de terapie intensivă (UTI); (5) DCPO este indusă cu contribuția factorilor de risc gestionabili și negestionabili.
- 3) Studiul confirmă că disfuncția cognitivă postoperatorie se poate manifesta la pacienții tineri, fără comorbidități (ASA I-II), chiar și după intervenții chirurgicale de amploare mică și medie pe cavitatea abdominală, fapt ce nu exclude rolul anesteziei; prevalența estimată a DCPO la această categorie de pacienți este cuprinsă, cel mai probabil, în limitele de 3,4%-6,0%.
- 4) Rezultatele studiului propriu au identificat următorii factori de risc pentru inducerea disfuncției cognitive postoperatorii: anxietatea, depresia, durerea intensă perioperatorie, surmenajul, tulburările de somn, incizia mai mare de 10 cm, anestezia totală intravenoasă, rahianestezia. Exportul de inflamație din plaga postoperatorie, hiperalgezia opioid-indusă, stările fobico-anxioase și depresive reprezintă mecanisme patofiziologice, implicate în inducerea disfuncției cognitive postoperatorii.
- 5) Prin studiul propriu am demonstrat că DCPO are un impact negativ asupra calității vieții (dimensiunile referitoare la suferința fizică, cea emoțională și capacitatea de socializare) la persoanele tinere care au suportat o intervenție chirurgicală pe abdomen, chiar și la distanța de 6 luni postoperator.

- 6) În baza rezultatelor proprii obținute, a fost demonstrat că informarea, condiționarea pozitivă a pacientului, comunicarea cu personalul medical și persoanele apropiate, asigurarea condițiilor de confort, somn eficient, calmarea durerii, reducerea inflamației prin tehnici chirurgicale miniminvasive sau prin administrarea de antiinflamatoare înainte de incizie (notamente, xilină, dexametazon) și mobilizarea rapidă postoperatorie, reprezintă măsuri eficiente de reducere a riscului de disfuncție cognitivă postoperatorie.
- 7) Problema științifică soluționată în teză constă în identificarea și argumentarea valorilor de departajare „normal-anormal” a testelor neurocognitive, cu elaborarea criteriilor de diagnostic, calcularea prevalenței disfuncției cognitive la persoanele tinere, beneficiare de intervenții chirurgicale pe abdomen. Identificarea factorilor de risc specifici pentru disfuncția cognitivă postoperatorie a contribuit la punerea în evidență a mecanismelor fiziopatologice ale disfuncției cognitive postoperatorii ca: exportul inflamației din plaga operatorie spre sistemul nervos central, surmenajul (corespunde disbalanței de neuromediatorii), stările anxios-depresive au argumentat măsurile preventive corespunzătoare.

RECOMANDARI PRACTICE

La nivel național

- 1) Faptul că disfuncția cognitivă postoperatorie reprezintă o complicație specifică a actului anestezico-chirurgical, care este favorizată de o serie de factori de risc specifici, identificarea căror necesită o evaluare preoperatorie temeinică, în condiții adaptate, se aduce un argument în plus pentru organizarea și dotarea Clinicilor Ambulatorii de Evaluare Preoperatorie, ca parte componentă inalienabilă Departamentelor și Secțiilor de Anestezie și Terapie Intensivă cu seturi și instrumente de testare a funcției cognitive.
- 2) Este necesară elaborarea unui Protocol Clinic Standardizat „Disfuncția cognitivă postoperatorie”, cu editarea tipografică a instrumentelor specifice de lucru, destinate medicului anestezist care consultă în Clinica Ambulatorie de Evaluare Preoperatorie - bateriile de teste neurocognitive.

La nivel instituțional

- 1) Este necesară elaborarea Procedurii Operaționale Standardizate Instituționale „Disfuncția cognitivă postoperatorie”, care va descrie succinct entitatea clinică DCPO, criteriile ei de diagnostic, modalitatea de diagnostic, factorii de risc care trebuie verificați, precum și măsurile preventive specifice.

- 2) Instituția medicală va asigura copii tipărite ale testelor neurocognitive, precum și medicamentele necesare prevenției medicamentoase ale DCPO (AINS, dexametazon, lidocaină).

La nivel de practică clinică cotidiană (la locul de lucru)

- 1) Având în vedere prevalența de până la 6% a disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri (mai tineri de 55 de ani) după intervenții chirurgicale pe abdomen, se recomandă testarea neurocognitivă preoperatorie de screening doar la pacienții la care, în timpul consultației de anestezie și evaluării preanestezice, s-au identificat factori de risc specifici pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.
- 2) Pacienții mai tineri de 55 de ani, programați pentru intervenții chirurgicale pe abdomen, la care se presupune o incizie de peste 10 cm, care sunt anxioși, surmenați, depresivi, cu insomnie sau somn nequalitativ, se recomandă testarea neurocognitivă preoperatorie, cu aplicarea unei baterii de 5 teste diferite: MMSE, DCT, DSST, RCST și Wechsler.
- 3) Pacienții testați neurocognitiv preoperator vor urma o testare neurocognitivă repetată, la ziua III postoperator, cu aplicarea aceleiași baterii de teste: MMSE, DCT, DSST, RCST și Wechsler. O atenție sporită va fi atrasă pacienților care au acuzat o durere intensă (peste 5 puncte din 10 pe scorul ratei numerice), o ambulație mai târzie de 48 de ore, un somn nequalitativ în următoarele două nopți după intervenție sau care au avut un necesar (consum) sporit de opioizi intraoperatoriu (de ex., peste 1000 mcg de Fentanil).
- 4) Dacă rezultatele postoperatorii a 2 teste neurocognitive din 5 indică devieri mai mari de 1,5 SD față de valorile lor preoperatorii, la pacientul dat se stabilește diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie.
- 5) Având în vedere, că o parte dintre mecanismele patofiziologie identificate ale DCPO și unii factori de risc specifici ale DCPO sunt comuni pentru riscul sporit de persistență a durerii postoperatorii peste termenul de 6 luni de zile postoperatoriu, se indică convocarea pacientului peste 3 luni de zile, pentru testarea neurocognitivă repetată. În caz de menținere a rezultatelor la nivelul performanțelor zilei III postoperatoriu, se recomandă îndreptarea pacientului pentru o consultație la neurolog.
- 6) Dintre măsurile preventive ale DCPO, o atenție sporită se va acorda calității comunicării cu pacientul, cu condiționarea lui pozitivă, cu explicarea și combaterea fobiilor și stării de anxietate. La inducția în anestezie, până la efectuarea inciziei, pacienților li se va administra intravenos un bolus de 1 mg/kg de Lidocaină, 8 mg de dexametazon și 1 fiolă de AINS. Postoperatoriu, se va încuraja mobilizarea cât mai precoce a pacientului și asigurarea unui somn calitativ, în condiții confortabile.

BIBLIOGRAFIE

1. BEDFORD, P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. In: *Lancet*. 1955, nr. 269, pp. 259-63.
2. SAVAGEAU, J. *et al.* Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982, nr. 84, pp. 585-594.
3. SHAW, P. *et al.* Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. In: *Quarterly Journal of Medicine*. 1986, nr. 58 (225), pp. 59-68.
4. LOPEZ, O. *et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study. In: *Arch. Neurol.* 2003, nr. 60 (10), pp. 1385-1389.
5. MOLLER, J. and ISPOCD1 investigators. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. In: *The Lancet*. 1998, nr. 351, pp. 857-861.
6. RASMUSSEN, L. *et al.* The assessment of postoperative cognitive function. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001, nr. 45, pp. 275-289.
7. MAHANNA-GABRIELLI, E. *et al.* State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. In: *Br. J. Anaesth.* 2019, nr. 123 (4), pp. 464-478.
8. MURKIN, J., NEWMAN, S., STUMP, D., BLUMENTHAL, J. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 1995, nr. 59, pp. 1289-95.
9. JOHNSON, T. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. In: *Anesthesiology*. 2002, nr. 96, pp. 1351-7.
10. NEWMAN, M. *et al.* Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. In: *New Engl. J. Med.* 2001, nr. 344, pp. 395-402.
11. MONK, T. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*. 2008, nr. 108, pp. 18-30.
12. SELNES, O. *et al.* Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? In: *Ann. Thorac. Surg.* 2009, nr. 88, pp. 445-454.
13. HOU, R., WANG, H., CHEN, L. *et al.* POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: A randomized controlled trial. In: *Brain Behav.* 2018, nr. 8 (2), pp. 1-6.
14. *American Board of Anesthesiology*. Booklet of Information. Raleigh, NC. ABA, 2004.

15. KEMOUN, G. et le groupe DeQuaD-RRAC. La récupération rapide après chirurgie (RRAC). Enjeu de santé publique, enjeu pour les patients...enjeu pour la spécialité? *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006, nr. 49, pp. 89-91.
16. LI, R., ZHANG, Z., PENG, M. *et al.* Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. In: *J. Surg. Res.* 2013, nr. 185, pp. 815-24.
17. KALB, A. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PLoS One*. 2013, nr. 8 (5), pp. e62679.
18. LEUNG, J., SANDS, L., WANG, Y. *et al.* Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*. 2007, nr. 107, pp. 406-11.
19. MATHEW, J., PODGOREANU, M., GROCOTT, H. *et al.* Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, nr. 49 (19), pp. 1934-1942.
20. BROWN, A., WEAVER, L. The dark side of neuroplasticity. In: *Exp. Neurol.* 2012, nr. 235 (1), pp. 133-141.
21. BODOLEA, C. Disfuncția neurocognitivă postoperatorie a pacientului vârstnic. Monografie. Oradea, 2010, p. 49-82.
22. BELÎI, A. Reabilitarea postoperatorie accelerată: structuri, procese, rezultate. Autoref. tezei de dr. hab. șt. med. Tipografia Sirius, Chișinău, 2013, 65 p.
23. BRODMANN, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth JA, 1909.
24. AMUNTS, K., AXER, H., AND BUCKER, O. Towards a multi-scale, high-resolution model of the human brain. In: *Brain-Inspired Computing*. GRANDINETTI L., PETKOV N., LIPPERT T. (eds.). Springer International Publishing Switzerland, 2014, pp. 3-14.
25. NIEUWENHUYS, R., BROERE, C., CERLIANI, L. A new myeloarchitectonic map of the human neocortex based on data from the Vogt-Vogt school. In: *Brain Struct. Funct.* 2015, nr. 220, pp. 2551-2573.
26. OLNEY, J., FARBER, N., WOZNIAK, D. *et al.* Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain. In: *Environ Health Perspect.* 2000, nr. 108, pp. 383-388.

27. CULLEY, D., XIE, Z., CROSBY, G. General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old? In: *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2007, nr. 20, pp. 408-413.
28. ZHU, J., JIANGA, X., SHI, E. *et al.* Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2009, nr. 26, pp. 961-968.
29. ECKEL, B., OHL, F., STARKER, L. *et al.* Effects of isoflurane-induced anaesthesia on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2013, nr. 30, pp. 605-611.
30. HARMON, D., EUSTACE, N., GHORI, K. *et al.* Plasma concentrations of nitric oxide products and cognitive dysfunction following coronary artery bypass surgery. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2005, nr. 22, pp. 269-276.
31. DRESSLER, I., FRITZSCHE, T., CORTINA, K. *et al.* Psychomotor dysfunction after remifentanyl / propofolanaesthesia. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2007, nr. 24, pp. 347-354.
32. HEINKE, W., KOELSCH, S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. In: *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2005, nr. 18, pp. 625-631.
33. JILDENSTAL, P., HALLEN, J., RAWAL, N. *et al.* Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2011, nr. 28, pp. 213-219.
34. KAVANAGH, T., BUGGYA, D. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? In: *Current Opinion in Anesthesiology*. 2012, nr. 25, pp. 185-198.
35. SHUGARMAN, L., DECKER, S., BERCOVITZ, A. Demographic and social characteristics and spending at the end of life. In: *J. Pain Symptom Manag.* 2009, nr. 38 (1), pp. 5-26.
36. MASHOUR, G., WOODRUM, D., AVIDAN, M. Neurological complications of surgery and anaesthesia. In: *Br. J. Anaesth.* 2015, nr. 114 (2), pp. 194-203.
37. DENG, L., HOU, L., SONG, F. *et al.* Effect of pre-emptive analgesia by continuous femoral nerve block on early postoperative cognitive function following total knee arthroplasty in elderly patients. In: *Exp. Ther. Med.*, 2017, nr. 13 (4), pp. 1592-7.
38. NEWMAN, S., STYGALL, J., HIRANI, S. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*. 2007, nr. 106, pp. 572-90.
39. KRENK, L., RASMUSSEN, L. Postoperative delirium an postoperative cognitive dysfunction in the elderly – what are the differences? In: *Minerva*. 2011, nr. 77, pp. 742-9.

40. SAVAGE, G. Insanity following the use of anesthetics in operations. In: *British Medical Journal*. 1887, nr. 3, pp. 1199-1200.
41. LEWIS, M., MARUFF, P., SILBERT, B., EVERED, L., SCOTT, D. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2006, nr. 81, pp. 2097-2104.
42. RIEDEL, B., BROWNEA, K., SILBERT, B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction and postoperative cognitive dysfunction. In: *Australian Current Opinion in Anesthesiology*. 2014, nr. 27, pp. 89-97.
43. KOTEKAR, N., SHENKAR, A., NAGARAJ R. Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. In: *Clin. Interv. Aging*. 2018, nr. 13, pp. 2267-73.
44. SKVARC, D., BERK, M., BYRNE, L., DEAN, O., DODD, S., LEWIS, M. *et al.* Post-operative cognitive dysfunction an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. In: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018, nr. 84, pp. 116-33.
45. BUGGY, D., FREEMAN, J., JOHNSON, M. *et al.* StEP-COMPAC Group. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative cancer outcomes. In: *Br. J. Anaesth.* 2018, nr. 121 (1), pp. 38-44.
46. HIRSCH, J., VACAS, S., TERRANDO, N., YUAN, M., SANDS, L., KRAMER, J. *et al.* Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. In: *J. Neuroinflammat.* 2016, nr. 13, pp. 211.
47. REMPE, R., HARTZ, A., BAUER, B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: versatile breakers and makers. In: *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 2016, nr. 36, pp. 1481-507.
48. ENGBLOM, D., EK, M., SAHA, S. *et al.* Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood-brain barrier. In: *J. Mol. Med.* 2002, nr. 80, pp. 5-15.
49. REINSFELT, B., RICKSTEN, S-E., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., FREDEN-LINDQVIST, J., WESTERLIND, A. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2012, nr. 94, pp. 549-55.
50. NETTO, M., DE OLIVEIRA JUNIOR, A., GOLDIM, M., MATHIAS, K. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. In: *Brain Behav. Immunity*. 2018, nr. 73, pp. 661-9.
51. NICHOLSON, G., HALL, G. Effects of anaesthesia on the inflammatory response to injury. In: *Current Opinion in Anesthesiology*. 2011, nr. 24, pp. 370-374.

52. FIDALGO, A., CIBELLI, M., WHILTE, J. *et al.* Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. In: *Neuroscience Letters*. 2011, nr. 498, pp. 63-66.
53. BERGER M., NADLER J., BROWNDYKE J. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. In: *Anesthesiology clinics*. 2015, nr. 33 (3), pp. 517-550.
54. GERDES, L., KLAUSEN, I., SIHM, I. *et al.* Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. In: *Genet. Epidemiol.* 1992, nr. 9, pp. 155-67.
55. TARDIFF, B., NEWMAN, M., SAUNDERS, A. *et al.* Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. In: *Ann. Thorac Surg.* 1997, nr. 64, pp. 715-20.
56. ALAM A., HANA Z., JIN Z. *et al.* Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. In: *EBioMedicine*. 2018, nr. 37, pp. 547-56.
57. ABILDSTROM, H., CHRISTIANSEN, M., SIERSMA, V. *et al.* Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*. 2004, nr. 101, pp. 855-61.
58. MCDONAGH, D., MATHEW, J., WHITE, W. *et al.* Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. In: *Anesthesiology*. 2010, nr. 112, pp. 852-9.
59. STAMENKOVIC, D., RANCIC, N., LATAS, M. *et al.* Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. In: *Minerva Anesthesiol.* 2018, nr. 84 (11), pp. 1307-1317.
60. RASMUSSEN, L., MOLLER, J. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. In: *Anesthesiology. Clinics North America*. 2000, nr. 18, pp 59-70.
61. TOEG, H., NATHAN, H., RUBENS, F. *et al.* Clinical impact of neurocognitive deficits after cardiac surgery. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surger.* 2013, nr. 145, pp. 1545-9.
62. TOURNAY-JETTE, E., DUPUIS, G., BHERER, L. *et al.* The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011, nr. 25, pp. 95-104.
63. EVERED, L., DAVID, A. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2011, nr. 112, pp. 1179-85.
64. WANG, F. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and

- prevention. In: *Med. Sci. Monit.* 2014, nr. 20, pp. 1908-12;
65. KNIPP, S., MATATKO, N., WILHEM, H. *et al.* Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2008, nr. 85, pp. 872-9.
 66. DIJK, D., MOONS, K., NATHOE, H. *et al.* Cognitive outcomes five years after not undergoing coronary artery bypass graft surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2008, nr. 85, pp. 60-4.
 67. ROSENGART, T., SWEET, J., FINNIN, E. *et al.* Stable cognition after coronary artery bypass grafting: comparisons with percutaneous intervention and normal controls. In: *Ann Thorac Surg.* 2006, nr. 82, pp. 597-607.
 68. SWEET, J., FINNIN, E., WOLFE, P. *et al.* Absence of cognitive decline one year after coronary bypass surgery: comparison to nonsurgical and healthy controls. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2008, nr. 85, 1571-8.
 69. WANG, Y., CHENG, J., YANG, L. *et al.* Ropivacaine for intercostal nerve block improves early postoperative cognitive dysfunction in patients following thoracotomy for esophageal cancer. In: *Med. Sci. Monit.* 2019, nr. 25, pp. 460-465.
 70. BALLARD, C., JONES, E., GAUGE, N. *et al.* Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline in older patients undergoing elective surgery, a randomized controlled trial. In: *PLoS One.* 2012, nr. 7 (6), pp. e37410.
 71. DIJKSTRA, J., HOUX, P., JOLLES, J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complains. In: *British Journal of Anaesthesia.* 1999, nr. 82, pp. 867-74.
 72. AN, J., FAG, Q., HUANG, C. *et al.* Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. In: *Journal Neurosurg Anesthesiol.* 2011, nr. 23, pp. 12-17.
 73. FARAG, E., CHELUNE, G., SCHUBERT, A. *et al.* Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? In: *Anesthesia and Analgesia.* 2006, nr. 103, pp. 633-40.
 74. CANET, J., RAEDER, L., RASMUSSEN, L. *et al.* Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2003, nr. 47, pp. 1204-1210.
 75. KLINE, R., PIRRAGLIA, E., CHENG, H. *et al.* Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. In: *Anesthesiology.* 2012, nr. 116, pp. 603-12.
 76. GHONEIM, M., OHARA, M. Depression and postoperative complications: an overview. In: *BMC Surgery.* 2016, nr. 16 (5), pp. 1-10.

77. SUBHAMAY, G. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2012, nr. 29, pp. 61-63.
78. KEHLET, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. In: *Br. J. Anesth.* 1997, nr. 78, pp. 606-617.
79. <https://www.cochrane.org/search/site/ERAS%20protocols> (accesat la 14.10.2018).
80. HUDETZ, J., IQBAL, Z., GANDHI, S. *et al.* Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009, nr. 53, pp. 864-872.
81. THOMAS, A., OBRIEN J. Depression and cognition in older adults. In: *Curr. Opinion in Psychiatry*. 2008, nr. 21, pp. 8-13.
82. SIEPE, M., PFEIFFER, T., GIERINGER, A. *et al.* Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. In: *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011, nr. 40, pp. 200-207.
83. MADHAVAN., M., GRAFF-RADFORD, J., PICCINI, J., GERSH, B. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. In: *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15 (12): 744-756.
84. KOBALAVA, Z., LAZAREV, P., FEDOROVA, D. Cognitive dysfunction at the background of atrial fibrillation: clinical-pathological aspects, diagnostics and prevention, issues of the use of the application of anticoagulant therapy. In: *Kardiologiia*, 2019; 59 (10): 66-77.
85. GHONEIM, M., BLOCK, R. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2012, nr. 29, pp. 409-422.
86. CARRASCAL, Y., CASQUERO, E., GUALIS, J. *et al.* Cognitive decline after cardiac surgery: proposal for easy measurement with a new test. In: *Interact Cardio Vasc Thorac Surg*. 2005, nr. 4, pp. 216-221.
87. GAUDET, J., YOCUM, G., GRANAT, A. *et al.* MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. In: *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010, nr. 17, pp. 436-440.
88. RASMUSSEN, L., STEENTOTF, A., RASMUSSEN, H. *et al.* Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. In: *British Journal of Anaesthesia*. 1999, nr. 83, pp. 585-9.

89. ROBERT, D., SANDERS, MERVYN, M. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic? In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2010, nr. 27, pp. 3-5.
90. BROWNE, S., HALLIGAN, P., WADE, D. *et al.* Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003, nr. 126, pp. 1061-4.
91. STANLEY, T., MACKENSEN, B., GROCOTT, H. *et al.* The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2002, nr. 94, pp. 220-295.
92. LEIEDECKER, J., HOCKER, J., MEYBOHM, P. *et al.* Postoperative neurocognitive function and microembolus detection in patients undergoing neck dissection: a pilot study. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2010, nr. 27, pp. 417-424.
93. RASMUSSEN, L., CHRISTIANSEN, M., RASMUSSEN, H. *et al.* Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 β protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? In: *British Journal of Anaesthesia*. 2000, nr. 84, pp. 242-4.
94. RASMUSSEN, L., CHRISTIANSEN, M., HANSEN, P. *et al.* Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? In: *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999, nr. 43, pp. 495-500.
95. PLASCHKE, K., HAUTH, S., JANSEN, C. *et al.* The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013, nr. 145, pp. 805-11.
96. CLARK, R., KOCHANNEK, P., OBRIST, W. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. In: *Critical Care Medicine*. 1996, nr. 24, pp. 1243-1251.
97. KATARZYNA C., WIOLETTA M. The occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) – systematic review. 2019, nr. 53 (1), pp. 145-60.
98. TWOMEY, C., CORRIGAN, M., BURLACU, C. *et al.* Nitric oxide index is not a predictor of cognitive dysfunction following laparotomy. In: *Journal of Clinical Anesthesia*. 2010, nr. 22, pp. 22-28.
99. MOLNAR, T., JAKAB, L., PALINKAS, L. *et al.* Increased levels of baseline biomarkers reflecting platelet and endothelial activation predict early cognitive dysfunction after lung surgery. In: *European Journal of Anaesthesiology*. 2009, nr. 26, pp. 708-710.

100. MURKIN, J., ADAMS, S., NOVICK, R. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2007, nr. 104, pp. 51-8.
101. SLATER, J., GUARINO, T.H., STACK, J. *et al.* Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. In: *Ann Thorac Surg*. 2009, nr. 87, pp. 36-45.
102. CASATI, A., FANELLI, G., PIETROPAOLI, P. *et al.* Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2005, nr. 101, pp. 740-7.
103. UYSAL, S., REUCH, D. Neurocognitive outcomes of cardiac surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013, nr. 27, pp. 958-971.
104. STEINMETZ, J., CHRISTENSEN, K., LUND, T. *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. In: *Anesthesiology*. 2009, nr. 110, pp. 548-55.
105. SELNES, O., GREGA, M., BAILEY, M. *et al.* Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. In: *Ann Thorac Surg*. 2007, nr. 84, pp. 1885-96.
106. TERRANDO, N., ERIKSSON, L., KYU RYU, J., YANG, T., MONACO, C., FELDMANN, M. *et al.* Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. In: *Ann Neurol*. 2011, nr. 70, pp. 986-95.
107. ZHU, Y-Z., YAO, R., ZHANG, Z., XU, H., WANG, L-W. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: a double-blind, randomized clinical consort study. In: *Medicine*. 2016, nr. 95, pp. 40-82.
108. ZHU, Y., YAO, R., LI, Y., WU, C., HENG, L., ZHOU, M. *et al.* Protective effect of celecoxib on early postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. In: *Front Neurol*. 2018, nr. 9, pp. 633.
109. WANG, D., WU, X., LI, J. *et al.* The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2002, nr. 95, pp. 1134-41.
110. MATHEW, J., MACKENSEN, B., PHILLIPS-BUTE, B. *et al.* Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. In: *Stroke*. 2009, nr. 40, pp. 880-88.
111. OTTENS, T., DIELEMAN, J., SAUER, A. *et al.* Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. In: *Anesthesiology*. 2014, nr. 121, pp. 492-500.

112. ROSSI, A., BURKHART, C. *et al.* Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. In: *Anesth. Analg.* 2014, nr. 119 (4), pp. 947-955.
113. WANG, T., ZHU, H., HOU, Y. *et al.* Galantamine reversed early postoperative cognitive deficit via alleviating inflammation and enhancing synaptic transmission in mouse hippocampus. In: *Eur. J. Pharmacol.* 2019, nr. 846, pp. 63-72.
114. CHEN, H., WU, X., GU, X. *et al.* Tacrine-(10)-hupyrindone prevents postoperative cognitive dysfunction via the activation of BDNF pathway and the inhibition of AChE in aged mice. In: *Front. Cell. Neurosci.* 2018, nr. 12, pp. 396.
115. GHAFFARY, S., GHAEI, P., TALASAZ, A. *et al.* Effect of memantine on postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial. In: *DARU.* 2017, nr. 25 (1), pp. 24.
116. HUANG, W., ZHU, S., LIU, X. *et al.* Cholinergic antiinflammatory pathway involves in the neuroprotective effect of huperzine A on sepsis-associated encephalopathy. In: *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016, nr. 28 (5), pp. 450-4.
117. OGASAWARA, K., YAMADATE, K., KOBAYASHI, M. *et al.* Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. In: *Surg. Neurol.* 2005, nr. 64 (4), pp. 309-13.
118. FAN, D., LI, J., ZHENG, B. *et al.* Enriched environment attenuates surgery-induced impairment of learning, memory and neurogenesis possibly by preserving BDNF expression. In: *Mol. Neurobiol.* 2016, nr. 53 (1), pp. 344-354.
119. KAWAHARA, F., KADOI, Y., SAITO, S. *et al.* Slow rewarming improves jugular venous oxygen saturation during rewarming. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2003, nr. 47, pp. 419-424.
120. SALAYAR, F., DONATE, M., BOGET, T. *et al.* Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2011, nr. 55, pp. 216-222.
121. WILLIAMS-RUSSO, P., SHARROCK, N., MATTIS, A. *et al.* Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. In: *Anesthesiology.* 1999, nr. 91, pp. 926-935.
122. DJAIANI, C., FEDORKO, L., BORGER, M. *et al.* Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. In: *Circulation.* 2007, nr. 116, pp. 1888-1895.
123. RUBENS, F., BOODHWANI, M., MESANA, T. *et al.* The cardiotomy trial a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. In: *Circulation.* 2007, nr. 116, pp. 189-197.

124. POWELL, R., SCOTT N., MANYANDE, A. et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anesthesia. In: *Cochrane Database Systemic Review*. 2016, nr. 26 (5): CD008646.
125. QUAN, C., CHEN, J., LUO, Y. et al. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. In: *Brain Behav*. 2019, nr. 9(4), pp. 1-10.
126. RICHARDSON, J. Measurements of short-term memory: a historical review. In: *Cortex*. 1997, nr. 43, pp. 635-650.
127. KAPLAN, E., FEIN, D., MORRIS, R., DELIS, D. The WAIS-R as a neuropsychological instrument. In: San Antonio, TX: The Psychological Corporation (1991).
128. RAMSEY, M., REYNOLDS, C. Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the test of memory and learning. In: *Neuropsychology Review*. 1995, nr. 5, pp. 151-171.
129. REYNOLDS, C. Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. In: *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1997, nr. 12, pp. 29-40.
130. WEINBERG, J., DILLER, L., GERSTMAN, L., SCHULMAN, L. Digit span in right and left hemiplegics. In: *Journal of Clinical Psychology*. 1972, nr. 28, pp. 361.
131. RUDEL, R., DENCKLA, M. Relation of forward and backward digit repetition to neurological impairment in children with learning disabilities. In: *Neuropsychologia*. 1974, nr. 12, pp. 109-118.
132. LEZAK, M., HOWIESON, D., LORING, D. In: *Neuropsychological Assessment*. Fourth Edition, Oxford, 2004; pp. 368-369.
133. WEISSENBORN, K. et al. The number connection tests A and B: interindividual variability and use the assessment of early hepatic encephalopathy. In: *Journal of Hepatology*. 1998, nr. 28, pp. 646-653
134. ZEEGEN, R. Methods of measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. In: *Br. Med. J*. 1970, nr. 2, pp. 633-666.
135. CONN, N. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of the mental state in portal systemic encephalopathy. In: *Dig. Dis*. 1977, nr. 22, pp. 541-50.
136. HORTON, A. Some suggestions regardsing the clinical interpretation of the trail making test. In: *Clin. Neuropsychol*. 1979, nr. 1, pp. 20-23.
137. MOLLOY, D., STANDISH, T. Mental status and neuropsychological assessment: a guide to the standardized Mini-Mental State Examination. In: *International Psychogeriatrics*. 1997, nr. 9, pp. 87-94.

138. FOLSTEIN, M., FOLSTEIN, S. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of Psychiatric Research*. 1975; nr. 12, pp. 189-198.
139. VAN DER ELST, W., VAN BOXTEL, M., VAN BREUKELLEN, G. The Stroop color-word test influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. In: *Assessment*, 2006, nr. 13, pp. 62-79.
140. MARUISH, M., TURNER-BROWKER, D. A guide to the development of certified modes of short form survey administration. In: *Copyright by Quality Metric Incorporated*. 2009, pp. 5-14.
141. WARE, J., GANDEK, B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. In: *J. Clin. Epidemiol.* 1998, nr. 51, pp. 903-912.
142. HULLEY, S., CUMMINGS, S. *Designing clinical research*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2013.
143. FUNDER, K., STEINMETZ, J., RASMUSSEN, L. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. In: *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010, nr. 14 (2), pp. 119-22.
144. RUDOLPH, J., SCHREIBER, K., CULLEY, D. *et al.* Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. In: *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010, nr. 54 (6), pp. 663-677.
145. LEWIS, M., MARUFF, P., SILBERTA, B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. In: *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2004, nr. 28 (4), pp. 433-440.
146. BOWYER, A., HEIBERG, J., SESSLER, D. *et al.* Validation of the cognitive recovery assessments with the postoperative quality of recovery scale in patients with low-baseline cognition. In: *Anesthesia*, 2018; 73 (11): 1382-1391.
147. JESSEN, F., WOLFSGRUBER, S., WIESE B. *et al.* German study on aging, cognition and dementia in primary care patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. In: *Alzheimers Dement.* 2014, nr. 10, pp. 76-83.
148. SELLBRANT, I., BRATTWALL, M., JILDENSTÅL, P. *et al.* Anaesthetics and analgesics, neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. In: *Int. J. Surg.* 2016, nr. 34, pp. 41-6.
149. QIAO, Y., FENG, H., ZHAO, T. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of

- anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. In: *BMC Anesthesiol.* 2015, nr. 15 (1), pp. 1-7.
150. CHEN, F., DUAN, G., WU, Z. *et al.* Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-Analysis. In: *BMJ Open.* 2017, nr. 7 (10), pp. 1-10.
 151. PATEL, D., LUNN, A., SMITH, A. *et al.* Cognitive decline in the elderly after surgery and anaesthesia: results from the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. In: *Anaesthesia.* 2016, nr. 71(10), pp. 1144-52.
 152. RENGEL, K., PANDHARIPANDE P., HUGHES C. Postoperative delirium. In: *Presse Med.* 2018, nr. 47, pp. e53-e64.
 153. TOMASZEWSKI, D. Biomarkers of brain damage and postoperative cognitive disorders in orthopedic patients: an update. In: *Biomed. Res. Int.* 2015, nr. 2015, pp. 402959.
 154. SAUËR A., NATHOE H., HENDRIKSE J. *et al.* Cognitive outcomes 7.5 years after angioplasty compared with off-pump coronary bypass surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 2013, nr. 96, pp. 1294-1300.
 155. ZHANG, J., BI, J., GUO, G. *et al.* Abnormal composition of gut microbiota contributes to delirium-like behaviors after abdominal surgery in mice. In: *CNS Neurosci Ther.* 2019, nr. 25, pp. 685-96.
 156. ZHAN, G., HUA, D., HUANG, N. *et al.* Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota. In: *Aging (Albany NY).* 2019, nr. 11, pp. 1778-90.
 157. YU W., GAO D., WANG Z. *et al.* Probiotics alleviate cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in cardiac surgery. In: *Am. J. Transl. Res.* 2019, nr. 11, pp. 7614-26.
 158. **SEVERIN, G.** Diagnostic criteria for post-operative cognitive dysfunction: literature review. In: *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* 2018, no. 2/12, pp. 88-98. ISSN: 2616-5945.
 159. **SEVERIN, G.** Postoperative cognitive dysfunction: physiopathological aspects and clinical evidence. In: *Moldovan Medical Journal.* 2019, no. 1, pp. 57-63. ISSN: 2537-6373.
 160. **SEVERIN, G.,** BODOLEA, C., BELÎI, A. Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study. In: *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2018, nr. 17/4, pp. 8-20. ISSN: 2345-1467.
 161. BELÎI, A., **SEVERIN, G.,** BELÎI, N., CHESOV, I. Disfuncția cognitivă postoperatorie la tineri după intervenții chirurgicale ușoare pe abdomen: din păcate, există! (studiu-pilot

- prospectiv, consecutiv, nerandomizat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, nr. 3 (35), pp. 204-211. ISSN: 1857-0011.
162. **SEVERIN, G.** Calitatea vieții la pacienții cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenții pe abdomen: studiu prospectiv, de cohortă. În: *Arta Medica*. 2019, nr. 3 (72), p. 169. ISSN: 1810-1852.
 163. **SEVERIN, G. et al.** Postoperative cognitive dysfunction in patients after laparoscopic cholecystectomy. În: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*. 2014, vol. 21, suppl. 1. ISSN: 2392-7518.
 164. **SEVERIN, G. et al.** Prévalence de la dysfonction cognitive postopératoire chez les jeunes après les interventions chirurgicales simples sur abdomen. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2012, no. 47, (supl. 4), pp. 62-63. ISSN: 0041-6940.
 165. **SEVERIN, G. et al.** Does influence the anaesthesia the cognitive status of young patient a week after the surgery? In: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*. 2012, vol. 19, supl. 1, p. 47. ISSN: 2392-7518.
 166. CHESOV, I., CASIAN, V., BELÎI, A., **SEVERIN, G. et al.** How often there is a lack of discussion about the anaesthetic risk factors during preoperative assessment? In: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*. 2012, vol. 19, supl. 1, p. 47. ISSN: 2392-7518.

ANEXE

Anexa 1. Testele neurocognitive, utilizate în cercetarea din cadrul tezei

DIGIT SPAN TEST (DST sau Testul Wechsler)

Controlul cifrelor în ordine « înainte »

Investigatorul spune pacientului:

“Eu voi pronunța câteva numere și când voi finisa aş vrea să le repetați exact după mine. Ascultați”

Începeți cu 3 cifre înainte. Dacă subiectul repetă cifrele corect, un semn « + » este notat, apoi urmează rândul următor (mai lung) de cifre. Dacă subiectul ratează, se face a doua încercare cu rândul corespunzător al altui set (partea dreaptă). Dacă persoana eșuează în ambele seturi, exercițiul este întrerupt. Viteza de pronunțare este o cifra pe secundă. Scorul testului este numărul maxim de cifre repetate corect. De exemplu, dacă subiectul repetă 5 cifre în oricare din cele două încercări nota pentru Controlul Cifrelor înainte este 5.

Controlul Cifrelor în ordine inversă

Investigatorul spune pacientului:

“Eu am să pronunț un set de numere și când voi finisa aş vrea ca să le pronunțați exact după mine, dar în ordine inversă. De exemplu dacă eu spun 7-1-9 ar trebui să spuneți 9-1-7,,

Dacă subiectul repetă cifrele corect, investigatorul spune „**A fost corect,**”. Dacă subiectul a răspuns greșit, este oferit celălalt set de cifre (partea dreaptă). În fiecare caz trebuie de început cu 3 cifre și de continuat până ce pacientul eșuează în ambele rânduri de cifre de aceeași lungime. Dacă subiectul ratează deja la rândul de 3 cifre, trebuie de oferit 2 cifre și de notat 2 puncte, dacă aceste cifre au fost repetate în ordine inversă corect. Rândurile cu două cifre trebuie de folosit doar dacă subiectul eșuează repetarea celor 3 cifre în ordine inversă. Numărul maxim de cifre pe care un subiect le poate repeta în ordine inversă este scorul testului pentru Controlul Cifrelor Inapoi.

Scorul total al exercițiului Controlul Cifrelor

Suma punctelor ambelor sub-teste (înainte și înapoi) este egală cu scorul total. Dacă, de exemplu, o persoană repetă 7 cifre înainte și 4 cifre înapoi atunci scorul total este 11. Scorul cel mai înalt care poate fi obținut este 17 puncte.

Cifrele înainte :

(3) 5, 8, 2

6, 9, 4 ☐

(4) 6, 4, 3, 9

7, 2, 8, 6..... ☐

(5) 4, 2, 7, 3, 1

7, 5, 8, 3, 6..... ☐

(6) 6, 1, 9, 4, 7, 3

3, 9, 2, 4, 8, 7..... ☐

(7) 5, 9, 1, 7, 4, 2, 8

4, 1, 7, 9, 3, 8, 6..... ☐

(8) 5, 8, 1, 9, 2, 6, 4, 7

3, 8, 2, 9, 5, 1, 7, 4..... ☐

(9) 2, 7, 5, 8, 6, 2, 6, 8, 4

7, 1, 3, 9, 4, 2, 5, 6, 8..... ☐

Cifrele înapoi :

(2) (2,4)

(5,8)..... ☐

(3) 6, 2, 9

4, 1, 5..... ☐

(4) 3, 2, 7, 9

4, 9, 6, 8..... ☐

(5) 1, 5, 2, 8, 6

6, 1, 8, 4, 3..... ☐

(6) 5, 3, 9, 4, 1, 8

7, 2, 4, 8, 5, 6..... ☐

(7) 8, 1, 2, 9, 3, 6, 5

4, 7, 3, 9, 1, 2, 8..... ☐

(8) 9, 4, 3, 7, 6, 2, 5, 8

7, 2, 8, 1, 9, 6, 5, 3..... ☐

Scor total :

Data _____ Semnătura investigatorului _____

DIGIT-SYMBOL SUBSTITUTION TEST (DSS)

Fiecare cifră corespunde unui simbol specific.

Pacientul va completa grila cu mâna proprie.

Pentru ca pacientul să înțeleagă principiul testului, primele 8 cifre vor fi completate cu ajutorul investigatorului. Aceste cifre nu vor fi luate în considerație la calcularea scorului.

După primele 8 cifre începe de fapt testul propriu-zis.

Recomandați pacienților să completeze cât mai repede posibil grila în limita de timp de 90 secunde, dar să nu își facă griji, pentru că este imposibil ca cineva să completeze toată grila timp de 90 secunde.

Investigatorul va cronometra 90 secunde și va pune un semn (ex, bară verticală) în dreptul căsuței corespunzătoare

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	└	┘	○	∧	X	=

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	9

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Scor final (un punct pentru fiecare simbol codificat corect:

Data _____ Semnătura investigatorului _____

DIGIT CONECTION TEST (DCT)

Instrucțiuni pentru investigator

foaia 1 din 3

Spuneți pacientului:

“Cifrele din această pagină trebuie să fie legate una cu alta în modul în care le numărăm: 1, 2, 3, 4 etc.

Trebuie să începeți cu numărul 1 și să desenați o linie cu pixul la numărul 2, de la 2 la 3, de la 3 la 4 și așa mai departe. Următoarea cifră poate fi ajunsă printr-o linie dreaptă sau înclinată în imediata apropiere.

Nu contează cât de frumoase sunt liniile. **Foarte importantă este viteza . Fiți cât mai rapid posibil. Trebuie să vă așezați confortabil pentru a obține viteza maximală. Dacă faci o greșeală și o realizezi, corectează-o, te rog, repede.**

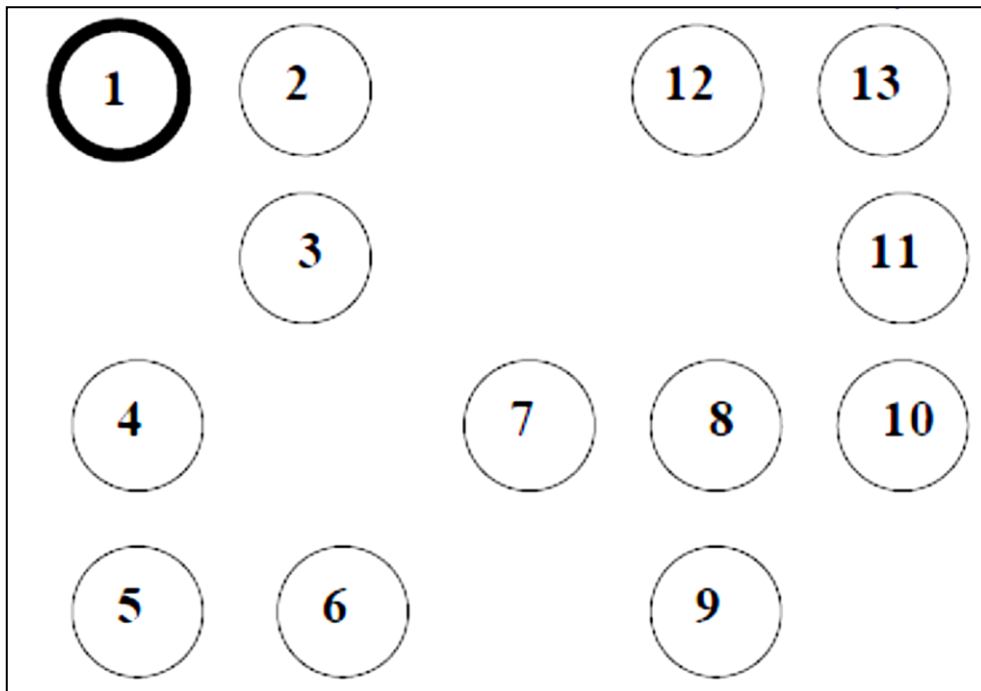
Atenție-Pregătit-Pornește”.

După ce investigatorul s-a asigurat că pacientul a înțeles instrucțiunea :

“Cred că poți mai bine. Așează-te te rog mai confortabil și înceacă să te așezi într-o poziție în care poți finisa mai repede. Ar trebui să mai încercăm odată să vedem dacă poți mai repede”.

Timpul mediu de completare a testului de pe ambele foi va oferi scorul testului.

Rezolvarea greșelilor: greșelile sunt rare. Dacă pacientul face o greșeală o realizează și o corectează, atunci greșeala nu va fi luată în considerare. Oricum dacă pacientul face greșeli sistematice fără să le realizeze, este recomandabil de a nota aceasta pe spatele foi de test.



Calculul scorului: Desen de antrenament. Nu participă la calcularea scorului

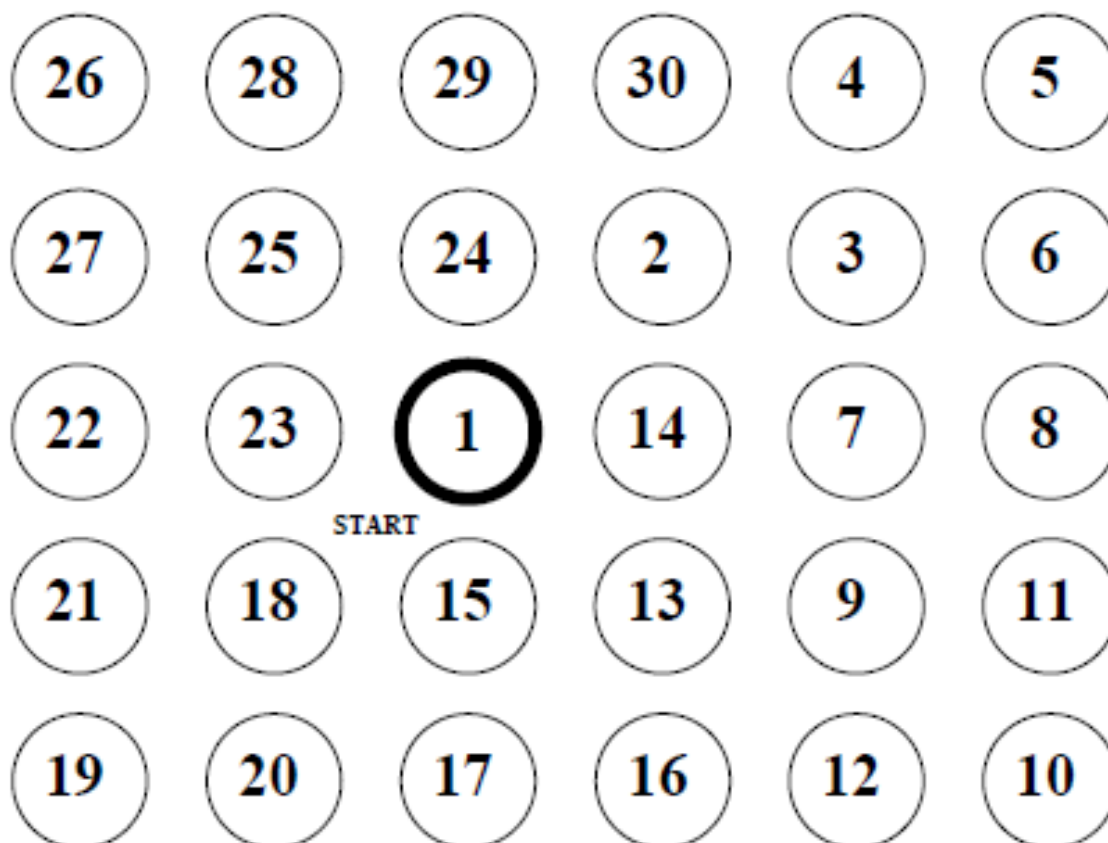
Foaia de test 1 _____(sec). Foaia de test 2 _____(sec). Scor Total : T1+T2/2 _____(sec)

Data _____ Semnătura investigatorului _____

DIGIT CONECTION TEST (DCT)

Foaie de test 1

foaia 2 din 3



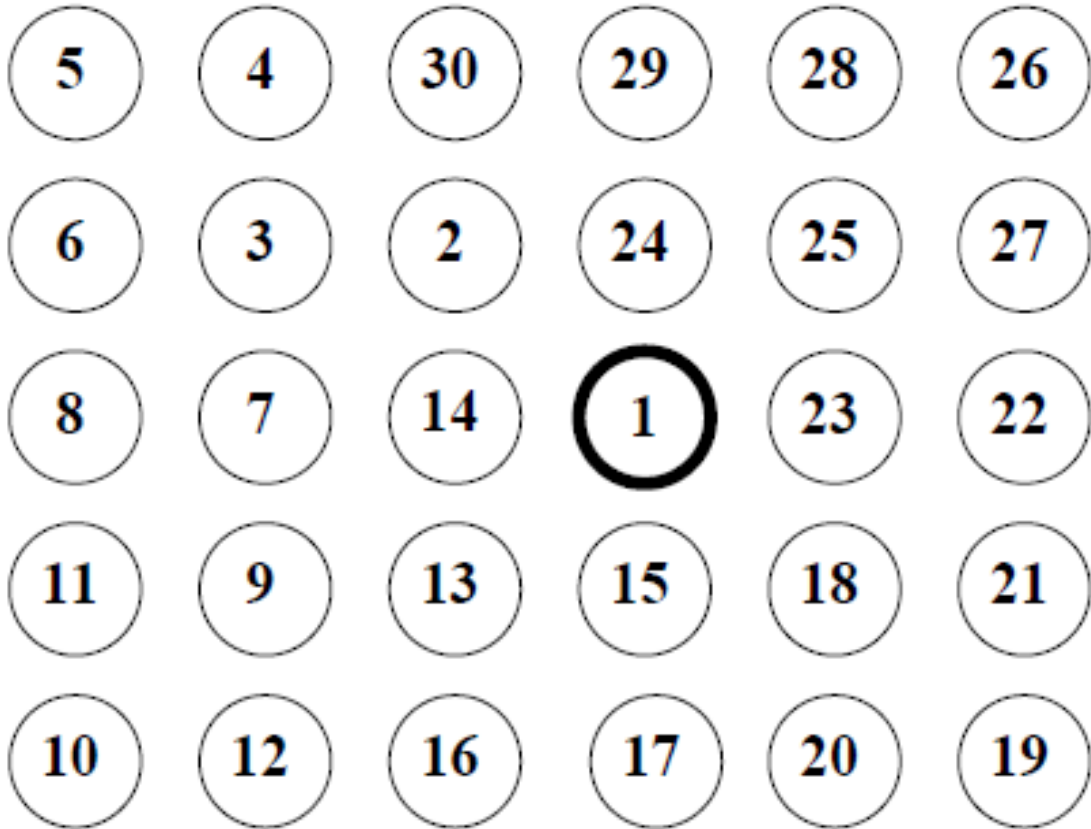
Secunde: _____

Data _____ Semnătura investigatorului _____

DIGIT CONECTION TEST (DCT)

Foaie de test 2

foaia 3 din 3



Secunde:_____

Data_____ Semnătura investigatorului_____

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

foaia 1 din 3

	Scor maximal	Scor actual
ORIENTARE (1) ☐ În ce an suntem ? ☐ În ce anotimp suntem ? ☐ În ce lună suntem ? ☐ Ce dată este astăzi ? ☐ În ce zi a săptămânii suntem ?	5	
ORIENTARE (2) ☐ Care este numărul salonului în care vă aflați ? ☐ La ce etaj vă aflați ? ☐ În ce spital vă aflați ? ☐ În ce oraș vă aflați ? ☐ În ce țară trăim ?	5	
ÎNREGISTRARE « Voi numi acum 3 obiecte. După ce le voi pronunța, vă rog să le repetați. Memorizați aceste cuvinte, deoarece vă voi ruga să le repetați încă o dată peste câteva minute ». Repetați : « MINGE », « FEREASTRA », « CALD » Notați scorul pentru prima încercare. Repetați cuvintele până sunt învățate.	3	
ATENȚIE ȘI CALCUL Voi numi pe litere un cuvânt : « CARTE » - « C », « A », « R », « T », « E ». Vă rog să numiți literele cuvântului auzit în ordine inversă. Puteți repeta cuvântul, însă nu după începerea pronunțării literelor în ordine inversă. Notați 1 punct pentru fiecare literă corectă. De exemplu, « ETRAC » = 5 puncte, « ETARC » = 3 puncte.	E	
	T	
	R	
	A	
	C	
AMINTIRE Rugați pacientul să pronunțe cuvintele pe care l-ați rugat să le memorizeze puțin mai înainte. Notați 1 punct pentru fiecare cuvânt corect.	3	
LIMBAJ (1) Denumire : Arătați pacientului <i>ceasul de mână</i> și întrebați-l «Ce este acesta?». Arătați pacientului pixul și întrebați-l «Ce este acesta ?» Repetiție : Rugați pacientul să repete după Dvs următoarea propoziție : « nu și în cazul în care sau, dar » Se încearcă doar o singură dată.	2	
	1	

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

foaia 2 din 3

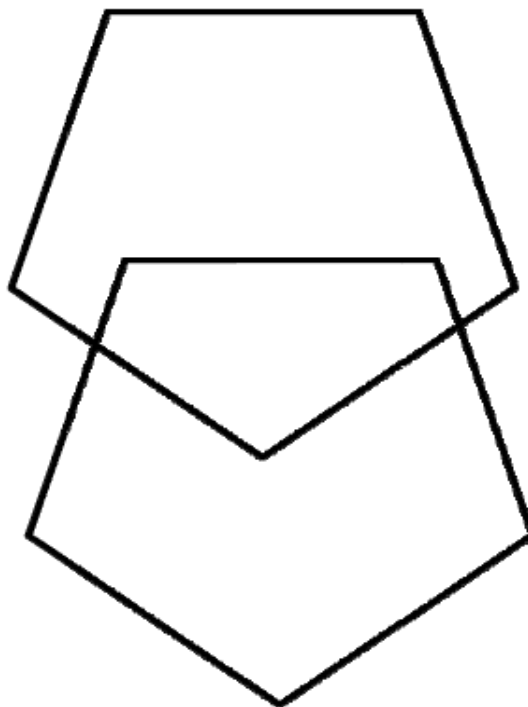
continuare	Scor maximal	Scor actual
LIMBAJ (2) Executarea unei comenzi ce constă din 3 pași. Dați pacientului o foaie de hartie și pronunțați comanda: „Luați hârtia cu mâna dreaptă. Îndoți hârtia în două cu ambele mâini și puneți-o pe podea”. Se acordă câte 1 punct pentru fiecare parte a comenzii corect executate.	3	
LIMBAJ (3) Citirea Arătați pacientului o bucată de hârtie pe care scrie cu litere suficient de mari ca să le vadă clar următorul text : « Închideți, vă rog, ochii ». Cereți ca pacientul să citească în gând și să execute ceea ce scrie pe hârtie.	1	
LIMBAJ (4) Scrierea Dați pacientului o bucată de hârtie albă și rugați-l să scrie o propoziție (nu trebuie să-i dictați nimic și nici ce și cum să scrie). Punctați cu 1 punct dacă propoziția conține subiect, predicat și are sens. Nu atrageți atenția la greșeli gramaticale.	1	
LIMBAJ (5) Copierea Prezentați pacientului desenul de mai jos și rugați-l să-l copie cu exactitate. Toate cele 10 unghiuri trebuie să fie prezente și 2 unghiuri trebuie să fie intersectate pentru a acorda 1 punct. Tremorul sau rotația imaginii nu se vor lua în considerație.	1	
SCOR TOTAL :		

Data _____ Semnătura investigatorului _____

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMS)

foaia 3 din 3

Pictați acest desen pe partea de jos a paginii



CHESTIONARUL SF-36 DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

foaia 1 din 4

1. În general, cum apreciați starea sănătății Dvs :

- ☐ excelentă
- ☐ foarte bună
- ☐ bună
- ☐ satisfăcătoare
- ☐ șubredă

2. Comparativ cu anul trecut, cum vă apreciați starea sănătății în prezent ?

- ☐ mult mai bună decât acum un an
- ☐ un pic mai bună decât acum un an
- ☐ aproximativ aceeași
- ☐ puțin mai rea decât anul trecut
- ☐ mult mai rea decât anul trecut

3. Sunteți în stare astăzi să efectuați activitățile, descrise mai jos ? Vă limitează în aceste activități starea Dvs de sănătate ? Dacă da, în ce măsură (bifați căsuța corespunzătoare) ?

- a. Activități intense (alergat, ridicatul obiectelor grele, practicarea sportului)
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită
- b. Activități moderate (să dați cu aspiratorul, să mutați o masă, etc)
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită
- c. Ridicarea și ducerea (transportarea) alimentelor cumpărate
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită
- d. Urcarea mai multor etaje deodată
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită
- e. Ridicarea unui singur etaj
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită
- f. Puteți să stați în genunchi, să vă înclinați pe o parte sau să vă aplecați foarte jos ?
☐ da, foarte limitat ☐ mai degrabă limitat ☐ le pot practica fără nici o limită

CHESTIONARUL SF-36 DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

foaia 2 din 4

g. Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 1,5 km ?

☐ **da, foarte limitat** ☐ **mai degrabă limitat** ☐ **le pot practica fără nici o limită**

h. Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 500 m ?

☐ **da, foarte limitat** ☐ **mai degrabă limitat** ☐ **le pot practica fără nici o limită**

i. Sunteți în stare să parcurgeți numai 100 m ?

☐ **da, foarte limitat** ☐ **mai degrabă limitat** ☐ **le pot practica fără nici o limită**

j. Sunteți în stare să vă faceți singur o baie, un duș, să vă îmbrăcați ?

☐ **da, foarte limitat** ☐ **mai degrabă limitat** ☐ **le pot practica fără nici o limită**

4. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, ați avut una din dificultățile următoare la serviciu sau în timpul activității de zi cu zi, determinate de starea sănătății Dvs ? (alegeți între «da» și «nu»).

- Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, timpului de lucru sau a altor activități ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

- Ați realizat mai puține lucruri decât ați sperat (ați planificat) ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

- Apar limitări pentru unele tipuri de activitate, lucru, posibile în trecut ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

- Realizați toate cele ce v-ați pus în plan, însă cu prețul unui efort suplimentar ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

5. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, ați avut careva din dificultățile, pomenite mai jos, la serviciu sau în timpul activității de zi cu zi din cauză că erați deprimat (aveați moralul scăzut) sau anxios (o stare de frică, neliniște interioară) ? (alegeți între « da » și « nu »).

- Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, timpului de lucru sau a altor activități ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

- Ați realizat mai puține lucruri decât ați sperat (ați planificat) ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

- Activitățile nu au fost realizate atât de bine, cu atâta atenție ca de obicei ?

☐ **Da** ☐ **Nu**

CHESTIONARUL SF-36 DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

foaia 3 din 4

6. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică sau mentală (dispoziția, moralul) au perturbat relațiile cu familia, prietenii, vecinii sau alte persoane ?

- ☐ deloc
- ☐ foarte puțin
- ☐ destul de mult
- ☐ enorm de mult

7. Ați îndurată suferințe fizice în ultimile 4 săptămâni ?

- ☐ deloc
- ☐ foarte puțin
- ☐ destul de mult
- ☐ enorm de mult

8. În ultimile 4 săptămâni, durerea va încurcat activitatea profesională sau cea casnică ?

- ☐ deloc
- ☐ foarte puțin
- ☐ moderat
- ☐ destul de mult
- ☐ enorm de mult

9. Următoarele 9 întrebări se referă la ceea ce s-a petrecut în ultimile 4 săptămâni. Pentru fiecare întrebare, alegeți răspunsul care se apropie cel mai mult de situația Dvs. Cum v-ați simțit timp de aceste ultime 4 săptămâni :

a. Vă simțiți entusiasmat ?

- ☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

b. Sunteți foarte nervos, iritabil ?

- ☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

c. Sunteți atât de trist, încât nimic nu vă poate bucura (înveseli) ?

- ☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

CHESTIONARUL SF-36 DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

foaia 4 din 4

d. Vă simțiți calm, aveți sentimentul de pace interioară ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

e. Dispuneți de multă energie ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

f. Aveți sentimentul că sunteți într-un impas ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

g. Aveți impresia că sunteți epuizat ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

h. Vă considerați unul dintre fericiți ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

i. Vă simțiți obosit (surmenat) ?

☐ permanent ☐ foarte frecvent ☐ uneori ☐ foarte rar ☐ niciodată

10. Pe durata ultimilor 4 săptămâni, starea fizică sau psihică a încurcat activităților sociale pe care le aveți, ca de exemplu, vizitarea prietenilor, rudelor, etc. ?

☐ permanent

☐ foarte frecvent

☐ uneori

☐ foarte rar

☐ niciodată

11. Afirmațiile ce urmează sunt adevărate sau false în cazul Dvs ?

a. Am impresia că sunt mai bolnăvicios decât alții.

☐ adevărat ☐ aproape adevărat ☐ nu știu ☐ mai curînd neadevărat ☐ total fals

b. Sănătatea mea este la fel de bună ca și la oamenii pe care îi cunosc

☐ adevărat ☐ aproape adevărat ☐ nu știu ☐ mai curînd neadevărat ☐ total fals

c. Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească

☐ adevărat ☐ aproape adevărat ☐ nu știu ☐ mai curînd neadevărat ☐ total fals

d. Starea mea de sănătate este excelentă

☐ adevărat ☐ aproape adevărat ☐ nu știu ☐ mai curînd neadevărat ☐ total fals

REEDLEY COLOUR STROOP TEST

foaia 1 din 2

Mai întâi evaluați posibilitatea persoanei de a completa testul disponibil on-line pe site-ul:

<http://ezyang.com/stroop/>

Codul de culoare

red	r	green	g
yellow	y	blue	b

Dacă completarea a reușit, atunci copiați rezultatele de pe ecranul calculatorului în tabelul de mai jos :

Timpul cumulativ pentru cuvintele care au fost diferite de culoare, msec.	
Timpul cumulativ pentru cuvintele care au fost identice cu culoarea, msec	
Durata medie pentru cuvintele cu culoare diferită, msec	
Durata medie pentru cuvintele cu culoare identică, msec	

Dacă completarea testului on-line a eșuat, efectuați testul pe hârtie. Trebuie să aveți la dispoziție un cronometru.

TEST 1: Spuneți pacientului să pronunțe fiecare cuvânt. Nu are importanță dacă o face de sus în jos sau de la dreapta la stânga. Înregistrați timpul necesar (secunde). Repetați testul încă de 2 ori. Notați pentru fiecare dată timpul necesar în secunde. Calculați media pentru cele 3 încercări. Treceți imediat la testul 2.

TEST 2: Pronunțați culoarea tipărită (pe care o vedeți) a fiecărui cuvânt, nu culoarea scrisă. Citiți cuvintele în aceeași direcție, cum ați făcut în testul 1. Înregistrați timpul necesar (secunde). Repetați testul încă de 2 ori. Notați pentru fiecare dată timpul necesar în secunde. Calculați media pentru cele 3 încercări.

TEST 1

VERDE ALB PURPURIU ALBASTRU
 ROȘU VERDE ROZ ORANJ
 ALBASTRU PURPURIU GALBEN
 SUR ROȘU VERDE ORANJ
 NEGRU ALBASTRU ROȘU
 ALB GALBEN ROZ

Durata 1, sec	Durata 2, sec	Durata 3, sec	Media

TEST 2

VERDE **ALB** **PURPURIU** **ALBASTRU**
ROȘU **VERDE** **ROZ** **ORANJ**
ALBASTRU **PURPURIU** GALBEN
SUR ROȘU **VERDE** **ORANJ**
NEGRU **ALBASTRU** **ROȘU** **ALB**
GALBEN ROZ

Durata 1, sec	Durata 2, sec	Durata 3, sec	Media

Data_____ Semnătura investigatorului_____

Anexa 2. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md

APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „IMPLEMENTAREA PACHETULUI DE 5 TESTE NEUROCOGNITIVE (MMSE, DST, DSST, DCT și COLOR STROOP TEST) PENTRU DIAGNOSTICAREA DISFUNȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII ”

2. De cine a fost propusă: SEVERIN Ghenadie, șef secție ATI (SCM nr. 1), asist.univ., BELÎ A.; dr. hab. șt.med., prof. univ., Șef departament ATI, IMU.

3. Unde a fost implementată: Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. Anul implementării: 2019.

5. Rezultatul implementării propuse: Disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO) este o complicație specifică, potențial reversibilă, determinată de anestezie, intervenția chirurgicală și factori specifici de risc. Se întâlnește între 6% (pacienții tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive), până la 40% (pacienții vârstnici, după intervenții majore). Până în prezent, nu există criterii consensuale de definiție și de diagnostic a DCPO. De asemenea, în literatură nu au fost descrise, deocamdată, acele valori ale testelor neurocognitive, de la care rezultatul este considerat a fi unul patologic. Respectiv, elaborarea de față este bazată pe metodologia proprie de identificare a valorilor de departajare „normal-anormal” a testelor neurocognitive folosite pentru diagnosticul stării patologice date. De asemenea, sunt indicați factorii de risc pentru instalarea disfuncției cognitive, care au fost identificați în studiul propriu. Luați împreună cu rezultatele testării neurocognitive, permit stabilirea diagnosticului de Disfuncție neurocognitivă postoperatorie.

6. Eficacitatea implementării propuse: Combinația dintre factorii de risc specifici, propuți de noi și rezultatele anormale a cel puțin 2 teste neurocognitive (deviate cu minim 1,5 SD față de valorile preoperatorii) din cele 5 poate fi aplicată la toate categoriile de pacienți chirurgici, capabili să le înțeleagă și să le execute. Metoda permite stabilirea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie. În rezultat, la contingentele cu risc sporit li se aplică măsuri preventive specifice (anxioliză, informare, premedicație cu Lidocaină 1 mg/kg iv, Dexametazon 8 mg bolus iv, AINS, somn pre și postoperator calitativ, mobilizare precoce postoperatorie).

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secției de Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



"APROB"



Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

2019

ACTUL nr. 49

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL DISFUNȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII”

2. Autori: Ghenadie Severin, doctorand, asis. univ.; Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.

3. Numărul inovației Nr. 5725 din 16 septembrie 2019.

4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de algoritm de diagnostic al disfuncției cognitive postoperatorie în cadrul IMSP Institutul de Medicina Urgență.

5. Eficacitatea implementării: Metodica dată asigură o standardizare în diagnosticul pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie. Inovația este un instrument util pentru medicii practicieni, iar cadrul catedrei anesteziologie și reanimatologie ajută în procesul instruirii studenților, rezidenților și specialiștilor în curs de formare. Inovația reprezintă un instrument diagnostic și didactic în premieră pentru medicii practicieni cât și pentru colaboratorii catedrei.

6. Obiectii/Propuneri: Valoarea aplicativă a metodei o constituie de nivel național, poate fi implementată în toate spitalele din Republica Moldova unde sunt aplicate intervențiile chirurgicale de diversă amploare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

IMSP Institutul de Medicina Urgenta

dr. hab. șt. med., prof. univ.



[Signature]

Mihai CIOCANU

Șef departament știință,

Prof. univ., dr. hab. șt. med.

[Signature]

Ghenadie CUROCICHIN



"APROB"

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

2019

ACTUL nr. 48

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „SET DE 5 TESTE NEUROCOGNITIVE (MMSE, DST, DSST, DCT ȘI COLOR STROOP TEST) PENTRU DIAGNOSTICAREA DISFUNCȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII”
2. Autori: Ghenadie Severin, doctorand, asis. univ., Adrian Belfi, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. Numărul inovației Nr. 5724 din 16 septembrie 2019.
4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de algoritm de diagnostic al disfuncției cognitive postoperatorie în cadrul IMSP Institutul de Medicina Urgență.
5. Eficacitatea implementării: Metodica dată asigură o standardizare în diagnosticul pacienților cu disfuncție cognitivă postoperatorie. Inovația este un instrument util pentru medicii practicieni, iar în cadrul catedrei anesteziologie și reanimatologie ajută în procesul instruirii studenților, rezidenților și specialiștilor în curs de formare. Inovația reprezintă un instrument diagnostic și didactic în premieră pentru medicii practicieni cât și pentru colaboratorii catedrei.
6. Obiecții/Propuneri: Valoarea aplicativă a metodei o constituie de nivel național, poate fi implementată în toate spitalele din Republica Moldova unde sunt aplicate intervențiile chirurgicale de diversă amploare.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

IMSP Institutul de Medicina Urgență
dr.hab.șt. med, prof.univ.

Șef departament știință
Prof. univ., dr. hab. șt. med.



Mihai CIOCANU

Ghenadie CUROICHIN



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. în şt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL DISFUNȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII”

2. De cine a fost propusă: SEVERIN Ghenadie, șef secție ATI (SCM nr. 1), asist.univ., BELÎI A., dr. hab. şt.med., prof. univ., Șef departament ATI, IMU.

3. Unde a fost implementată: Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. Anul implementării: 2019.

5. Rezultatul implementării propuse: Disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO) este o complicație specifică, potențial reversibilă, determinată de anestezie, intervenția chirurgicală și factori specifici de risc. Se întâlnește între 6% (pacienții tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive), până la 40% (pacienții vârstnici, după intervenții majore). Până în prezent, nu există criterii consensuale de definiție și de diagnostic a DCPO. De asemenea, în literatură nu au fost descrise, deocamdată, acele valori ale testelor neurocognitive, de la care rezultatul este considerat a fi unul patologic. Respectiv, elaborarea de față este bazată pe metodologia proprie de identificare a valorilor de departajare „normal-anormal” a testelor neurocognitive folosite pentru diagnosticul stării patologice date. De asemenea, sunt indicați factorii de risc pentru instalarea disfuncției cognitive, care au fost identificați în studiul propriu. Luați împreună cu rezultatele testării neurocognitive, permit stabilirea diagnosticului de Disfuncție neurocognitivă postoperatorie.

6. Eficacitatea implementării propuse: Combinația dintre factorii de risc specifici, propuți de noi și rezultatele anormale a cel puțin 2 teste neurocognitive (deviate cu minim 1,5 SD față de valorile preoperatorii) din cele 5 poate fi aplicată la toate categoriile de pacienți chirurgici, capabili să le înțeleagă și să le execute. Metoda permite stabilirea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie. În rezultat, la contingentele cu risc sporit li se aplică măsuri preventive specifice (anxioliză, informare, premedicație cu Lidocaină 1 mg/kg iv, Dexametazon 8 mg bolus iv, AINS, somn pre și postoperator calitativ, mobilizare precoce postoperatorie).

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secției de Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 10

data 03 septembrie 2019

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

„ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL DISFUNȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII”

(denumirea)

SEVERIN Ghenadie, BELÎI Adrian

(coautori)



Director

Dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 09

data 03 septembrie 2019

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**„SET DE 5 TESTE NEUROCOGNITIVE (MMSE, DST, DSST,
DCT ȘI COLOR STROOP TEST) PENTRU DIAGNOSTICAREA
DISFUNȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII”**

(denumirea)

SEVERIN Ghenadie, BELÎI Adrian

(coautori)



Director

Dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Severin Ghenadie

Semnătura:

Data:



Nume SEVERIN

Prenume Ghenadie



str. Constantin Vîrnav, 10, apt. 7, Chișinău, 2025;

Republica Moldova



+373 69391722



gseverin@mail.ru

Sexul: Masculin

Data nașterii 02/02/1982 |

Naționalitatea: Republica Moldova

Experiența profesională

din iunie 2016	Șef de secție, secția de anestezie și reanimare, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1
din 2017	Asistent universitar, Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” (plata cu ora)
2015-2016	Medic anesteziolog-reanimatolog, secția de anestezie și reanimare, Spitalul International Medpark (ICS Helth Forever international SRL)
2009-2015	Medic anesteziolog-reanimatolog, secția ATI, Centrul Național Științifico Practic de Medicină Urgentă
2008-2009	Medic reanimatolog (cumul), Institutul Mamei și Copilului
2006-2007	Asistent medical, Centrul Național Științifico Practic de Medicină Urgentă

Educație și formare

2010-2014	Studii în doctorat, secția cu frecvență redusă (specialitatea 321.19 – Anesteziologie și terapie intensivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
2006-2010	Studii în rezidențiat, specialitatea anesteziologie și reanimatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
2000-2006	Facultatea de medicină generală, USMF „Nicolae Testemițanu”
1997-2000	Colegiul de medicină din or. Cahul.
1989-1997	Liceul Ion Creangă, or. Cahul.

Limbi vorbite

Româna – maternă; Rusa – fluent; Engleza – fluent.

Afilieri

Societatea Europeană de Anestezie (ESA)

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP)

Societatea Română de Anestezie și Terapie Intensivă

Societatea de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova (secretar)

Societatea pentru Studiul și Combaterea Durerii din Moldova

Proiecte, granturi de cercetare

2016-2018	Studiul „Pneumo Inspire”, ESICM.
2014	Grant de cercetare WFSA „Disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia robotică” (Da Vinci), Cluj-Napoca, România.
2011-2012	Studiul „Pain Out”, ESA
2009-2010	Proiectul „Implementarea fișei de siguranță chirurgicală a OMS și Pulsoximetria globală”

Stagii și mobilități

februarie, 2016	Seminarul POB Focus on Perioperative Bleeding Management, Hainburg, Austria
01.04- 30.09.2009	Bursa WFSA de instruire în domeniul anesteziei și terapiei intensive, Cluj-Napoca, România.