

Lek. Anna Kluzik

Oddział Anestezjologii Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

„Ocena przetwarzania wybranych ram czasowych u osób w wieku podeszłym poddawanych zabiegom w znieczuleniu ogólnym”

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy

Prof. dr hab. med. Leon Drobnik

Poznań 2012

Dziękuję

Panu prof. dr hab. med. Leonowi Drobnikowi za cierpliwość i wsparcie, dr Włodzimierzowi Płotkowi za pomoc i szczególne zaangażowanie w powstawanie pracy. Kolegom z Politechniki Poznańskiej pod kierownictwem dr inż. Jacka Jelonka za pomoc w stworzeniu i wykonanie „Interval Timing Machine”.

Rodzinie i Przyjaciółom, a w szczególności Tomkowi dziękuję za wsparcie duchowe, zachętę do pracy, nieustającą chęć pomocy i życzliwość.

Spis treści

1.1. Wstęp	3
1.2. Modele poczucia czasu	7
1.3. Neuroanatomia	9
1.4. Systemy określające czas	11
1.5. Metody oceny przetwarzania wybranych ram czasowych	13
1.6. Starzenie się ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	15
1.7. Mechanizm znieczulenia ogólnego a funkcje poznawcze	16
1.8. Kanały jonowe bramkowane ligandem oraz rodzina receptorów związanych z białkiem G (GPCRs)	19
2. Cele badania	21
3. Badani chorzy i metoda badań	22
3.1. Grupy badane	22
3.2. Kwalifikacja uczestników	22
3.3. Charakterystyka grup badanych	25
3.4. Narzędzia badawcze	26
3.4.1. Testy kwalifikujące	26
3.4.2. Ocena funkcji poznawczych	28
3.4.3. Ocena przetwarzania ram czasowych	29
3.5. Protokół znieczulenia stosowany w grupie badanej (CH)	29
3.6. Ocena pozostałych parametrów	30
4. Metody statystyczne	31
5. Wyniki	32
5.1. Dane demograficzne	32
5.2. Ocena zaburzeń funkcji poznawczych przy pomocy testów psychometrycznych	35
5.3. Ocena częstości występowania oraz nasilenia zaburzeń przetwarzania wybranych ram czasowych	40
5.4. Zabieg operacyjny	56
5.5. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań	56
5.6. Opis przypadku delirium pooperacyjnego	59
6. Dyskusja	61

7. Wnioski	87
8. Streszczenie	89
9. Narzędzia badawcze	93
10. Spis tabel, wykresów i rycin	105
11. Wykaz skrótów i symboli	109
12. Piśmiennictwo	111

„Ocena przetwarzania wybranych ram czasowych u osób w wieku podeszłym poddawanych zabiegom w znieczuleniu ogólnym”

1.1.Wstęp

Czas towarzyszy nam nieodłącznie w codziennym życiu, kiedy wykonujemy najprostsze czynności i gdy planujemy skomplikowane zadania. Jest z nami w każdej chwili, nawet kiedy nie zdajemy sobie z tego sprawy. Czasami odczuwamy jego szybkie przemijanie, innym zaś razem wlecze się nieubłaganie.

Nie można mówić o hermetycznie zamkniętych systemach czy organach odczuwania czasu, ani też pamięci i uwagi, które to funkcje są najściślej powiązane z percepcją czasu. Nie ma też wyspecjalizowanego systemu receptorów, których zadaniem byłoby przekazywanie informacji związanych z czasem. Należy jednak zauważyć, że kiedy mówimy o czasie używamy słownictwa związanego z ruchem oraz przestrzenią („czas przeleciał szybko” „coś trwało krótko”). Czas i jego percepcja były i są tematem rozważań filozofów, fizyków i poetów. Ostatnie kilka dekad to przede wszystkim liczne badania prowadzone przez psychologów a obecnie, kiedy związek pomiędzy percepcją czasu a zdrowiem jest coraz bardziej oczywisty, czas jest także domeną świata ściśle medycznego. Nasza zdolność percepcji czasu pozwala na doświadczenie trwania danego wydarzenia i rozróżnianie między przeszłością, teraźniejszością i przyszłością. Umiejętność ta stanowi jedną z najważniejszych zdolności umysłowych, które odróżniają człowieka od pozostałych żywych stworzeń. Odczuwanie jego upływu jest związane z kulturą i warunkami, w jakich się wychowaliśmy i w jakich obecnie żyjemy, zależne od stopnia koncentracji uwagi, współistnienia bodźców negatywnych bądź pozytywnych, ale i od stanu naszej aktualnej kondycji fizycznej. Może być ono zniekształcone oddziaływaniem środków psychoaktywnych, leków bądź długotrwałym przebywaniem w całkowitym zaciemnieniu bez zegarka, uszkodzeniem odpowiednich struktur mózgowia czy też ich dysfunkcją związaną z zaburzeniami neuroprzebieżności. Zmienia się także z upływem życia. Wśród funkcji poznawczych bezpośrednio związanych z czasem należy wymienić uwagę, pamięć długoterminową i operacyjną. Czas i jego odczuwanie jest więc funkcją skomplikowanych interakcji pomiędzy funkcjami poznawczymi a naszym chwilowym nastrojem oraz zdobytym doświadczeniem (**32, 193, 176**).

Jego odczuwanie jest dla nas złożoną umiejętnością adaptacyjną pozwalającą egzystować w środowisku zewnętrznym. Dokładność i precyzja szacowania czasu oraz planowania ruchu są ściśle powiązane z funkcjami poznawczymi i wykonawczymi.

Utrzymująca się obecnie na świecie tendencja starzenia się społeczeństw, a tym samym wzrost zapotrzebowania na usługi zdrowotne, których głównym odbiorcą staną się w przyszłości ludzie w wieku podeszłym, każe zwrócić baczną uwagę na problemy tej grupy społecznej. Problemy zdrowotne (choroby nowotworowe, choroby układów: krążenia, oddechowego, trawiennego i moczowo-płciowego, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne), które ulegają nasileniu w wieku podeszłym, a także zmiany zachodzące z wiekiem w ośrodkowym układzie nerwowym, wymagają szczególnego podejścia do tych chorych. Z tą właśnie grupą pacjentów coraz częściej spotyka się anestezjolog. Nie jest to jedynie kontakt z pacjentem oddziału intensywnej terapii czy poradni leczenia bólu, ale całościowa opieka nad chorym w okresie okołoperacyjnym.

Znieczulenie, któremu poddawany jest pacjent w czasie zabiegu chirurgicznego, jak również każda inna interwencja w homeostazę chorego nie pozostaje bez wpływu na organizm. Przeprowadzone do tej pory badania potwierdzają występowanie zarówno odwracalnych krótkotrwałych, jak i odległych czasowo działań ubocznych środków anestetycznych, pod postacią zaburzeń czynności układu nerwowego. Czynnikiem współwystępującym o nie do końca określonej roli jest stres i wzmożona aktywność współczulna, które pozostają nadal w sferze badań. Wszystkie te czynniki mają znaczący wpływ na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych w okresie okołoperacyjnym, w tym także zaburzenia poczucia czasu.

Najczęściej spotykanym pooperacyjnym zaburzeniem psychicznym jest delirium pooperacyjne, które występuje odpowiednio u 0 % do 80% operowanych chorych – średnio 36%, najczęściej u pacjentów po zabiegach w obrębie jamy brzusznej (60%), ortopedycznych (5 % - 45%), kardiochirurgicznych (23% - 80%), po zabiegach naczyniowych (29,1% – 39,2%), po zabiegach w obrębie klatki piersiowej (6% – 18%) (**1, 6, 9, 13, 16, 39, 49, 63, 76, 94, 131, 148, 177, 183**). Inne zaburzenia, jak przejściowe zaburzenia orientacji czasowo - przestrzennej, nasilenie cech demencji, pogorszenie pamięci, uwagi, zdolności liczenia, zdolności językowych, do oceniania, porównywania i dokonywania wyborów, a nawet trwały ubytek neurologiczny występują u 18% do 80 % pacjentów po zabiegach niekardiologicznych

na klatce piersiowej poddanych znieczuleniu. Występują w pierwszym tygodniu i utrzymują się według różnych badaczy u 42% w okresie nawet do kilku lat po zabiegach kardiologicznych (107). Wśród pacjentów w wieku starszym poddanych znieczuleniu do zabiegów niekardiologicznych zmiany te występują odpowiednio u ponad 25 % - 41 % w okresie bezpośrednio po operacji, 44,7 % w dniu wypisu, 10% - 25,6 % w 3 miesiące po zabiegu, u 21 % w okresie 6 miesięcy po zabiegu, nie ustępując u około 1 % pacjentów w okresie 1 do 1,5 roku od dnia zabiegu (**38, 39, 49, 171**). Szeroki zakres podawany w piśmiennictwie wynika z zastosowania różnych skal oceniających stan mentalny chorego, nie homogennych grup pacjentów związanych z różną specyfiką oddziałów, a także stopnia przeszkolenia osób używających tych narzędzi badawczych i różnych kryteriów przyjętych do rozpoznania zaburzeń funkcji poznawczych.

Do oceny delirium wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIT), używa się obecnie wielu skal: *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*, *Delirium Detection Score (DDS)*, *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)*, *Cognitive Test for Delirium*, *Abbreviated Cognitive Test for Delirium* oraz *Neelon and Champagne Confusion Scale*. Ponadto u chorych znajdujących się na oddziałach innych niż intensywna terapia, stosowane są skale *NEECHAM Confusion Scale (NEECHAM)*, *Delirium Observation Scale (DOS)* i *Delirium Rating Scale (DRS R-98)*. Stawiając diagnozę, należy przeprowadzić różnicowanie objawów delirium z objawami nasilającej się demencji, ostrym rzutem psychozy, zapaleniem opon mózgowych czy z zatruciem. Czynniki wpływające na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych związane są ze stanem chorego w okresie przed zabiegiem, samą operacją i znieczuleniem, jak i okresem pooperacyjnym (**Tabl. 1**) (**39, 160, 162, 176,198**).

Czynniki demograficzne	Wiek, płeć
Stan pacjenta przed zabiegiem	Obciążony wywiad przedoperacyjny: zespoły organiczne, demencja, choroby psychiczne, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, zaburzenia pamięci i pozostałych funkcji poznawczych, palenie papierosów; zaburzenia w zakresie narządu słuchu i wzroku; udar, zawał mięśnia sercowego, nasiloną miażdżycę, cukrzyca, odwodnienie, katecholaminy, zaburzenia elektrolitowe, obniżony rzut serca, leki antycholinergiczne, terminalne stadium choroby nowotworowej;
Czynniki psychologiczne	Osobowość: dominacja, agresywność, pewność siebie, wyparcie choroby, niezrozumienie choroby i celu zabiegu, niski poziom edukacji, nasilony lęk przed operacją;
Leki kardiologiczne	obniżające ciśnienie krwi: rezerpina, klonidyna, hydralazyna; β blokery: metoprolol, atenolol*, propranolol; ACE inhibitory*, blokery receptora dla angiotensyny II*, diuretyki*, antyarytmiczne; blokery kanału wapniowego (werapamil*), digoksyna;
Czynniki okołoperacyjne	<u>Czynniki śródoperacyjne</u> : niedotlenienie, znaczna utrata krwi, przetaczanie dużej ilości preparatów krwiopochodnych, hipotensja, głęboka hipotermia, całkowity czas zatrzymania krążenia, duże dawki barbituranów; <u>Czynniki pooperacyjne</u> : leki uspokajające i przeciwbólowe: benzodiazepiny, morfina, fentanyl, przeciwwymiotne: metoklopramid, dimenhydrinat w dużych ilościach; włączenie więcej niż 3 leków w ciągu ostatnich 24 godzin, infekcja; niedożywienie; niedotlenienie, ból;
Rodzaj zabiegu	Duże zabiegi w obrębie jamy brzusznej, ortopedyczne,

	naczyniowe, na klatce piersiowej; zabieg ze wskazań ostrych;
Czynniki jatrogenne	Przeniesienie chorego na OIT, częste transfery między oddziałami – dezorientacja, złożoność zabiegu;

*Doniesienia kazuistyczne

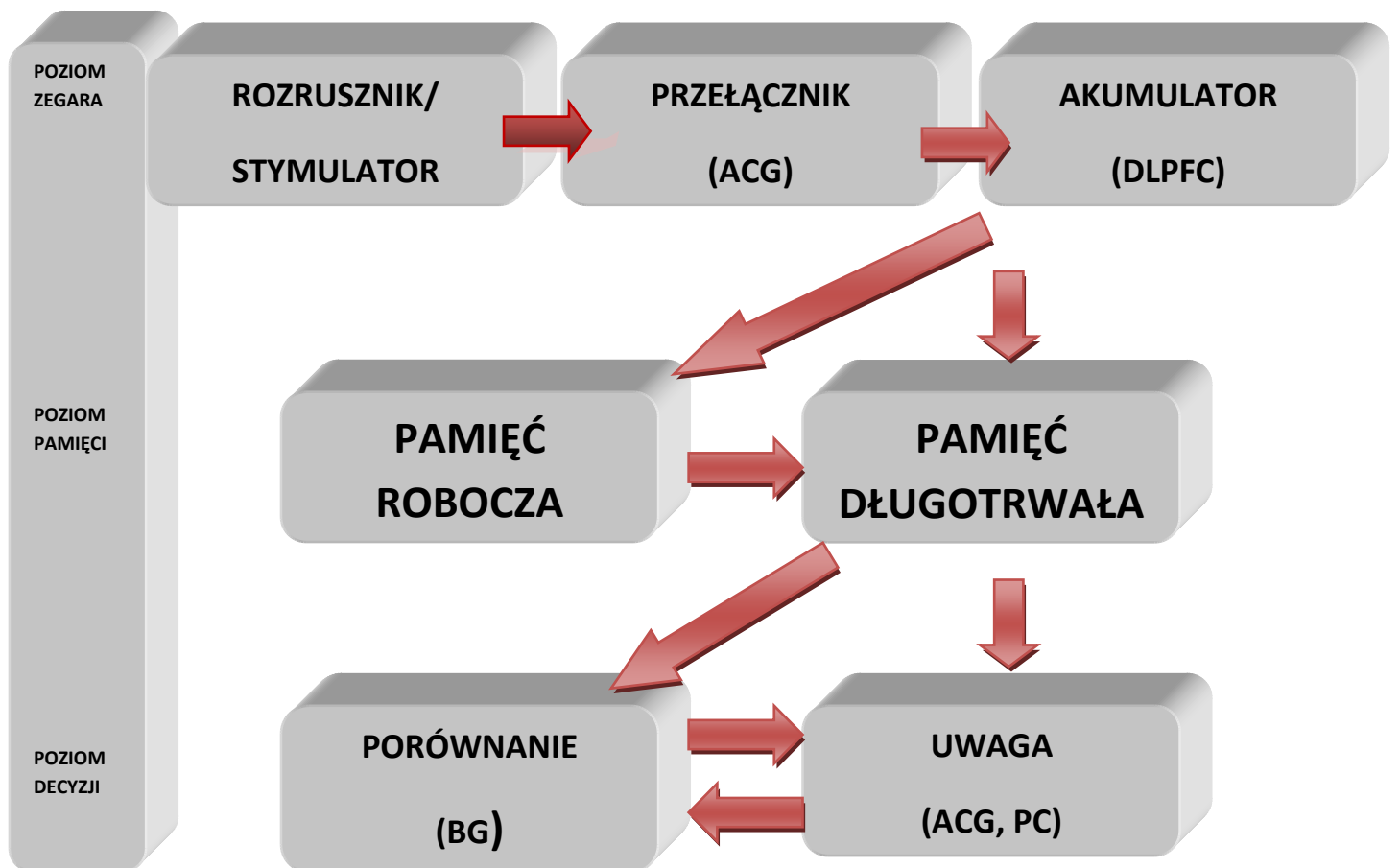
Tabela 1. Czynniki wpływające na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych.

Wystąpienie okołooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych związane jest z licznymi konsekwencjami dla chorego: utrudnionym kontaktem z rodziną, wydłużonym pobytem w szpitalu, dodatkowymi procedurami diagnostycznymi i leczniczymi często nieobojętnymi dla stanu jego zdrowia. Dla rodziny chorego, wszelkie zmiany jego stanu mentalnego podczas pobytu w szpitalu są powodem dużego stresu. Dłuższy pobyt pacjenta w szpitalu, często na oddziale intensywnej terapii, generuje kolejne koszty, opóźnia proces rehabilitacji oraz wpływa na wzrost liczby powikłań (takich jak zapalenia płuc, zatorowość, zakażenia, odleżyny) i śmiertelności, jest więc też problemem dla szpitala (9, 94).

1.2. Modele poczucia czasu

Najbardziej znanym i popularnym modelem wyjaśniającym percepcję czasu, jaki został do tej pory zaproponowany, jest przedstawiona przez Gibbon'a pierwotnie dla zwierząt, skalarna teoria poczucia czasu (*Scalar Timing*” lub „*Scalar Expectancy Theory*” – SET, 1977, **Ryc.1**). Wielokrotnie przetwarzana, dostosowywana do modelu ludzkiego i służąca jako podstawowy model innych psychologicznych teorii czasu (*Temporal Information Processing Model*, TIP) stworzona przez Church R.M., w 1984, *Attentional Gate Model*, AGM). Według teorii skalarnej, źródłem i początkiem wszystkiego jest stymulator (rozrusznik), regulator czynności rytmicznej („*pacemaker*”), który przesyła impulsację do kolejnego piętra układu - akumulatora („*accumulator*”), gdzie są one kumulowane i przechowywane. Umożliwia to ocenę większej liczby impulsów przez dłuższy okres. Tworzą one razem poziom zegara („*clock stage*”). Kolejnym etapem jest przechowywanie impulsacji na poziomie pamięci („*memory*”) odpowiednio operacyjnej bądź długotrwałej („*memory stage*”). Następnie

dochodzi do porównania obecnego odcinka czasowego do już istniejącego w pamięci długotrwałej wzorca („*decision stage*”) (53). Zakay i Block dołączyli do modelu SET związany z funkcją uwagi proces przełączania na etapie wyjścia impulsacji ze stymulatora („*switch*”). Inny model zaproponowany przez Matell’a i Meck’a sugeruje istnienie rozmieszczonych w mózgowiu oscylatorów neuronalnych, zamiast prostych stymulatorów. W proponowanym modelu przyspieszenie wewnętrznego zegara związane jest z większą ilością impulsów przechowywanych w tej samej jednostce czasu i odpowiednio zwolnienie, z mniejszą ich ilością (30, 31, 109, 140, 185, 193). W modelu SBF (*Striatal Beat Frequency*), oscylujące z częstotliwością 5-15 Hz neurony kory czołowej poddawane są kontroli neuronów okolicy grzbietowej prążkowiej – populacji średnich komórek kolcowych. Impulsacja dopaminergiczna stanowi tu element umożliwiający poprzez mechanizm LTP i/lub LTD (*Long - Term Potentiation, Long – Term Depression*), długotrwałe wzmocnienie i/lub osłabienie synaptycznego zapisu danego wzorca w pamięci w celu późniejszego odtworzenia (112). Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne polega na zwiększeniu siły synapsy w mechanizmie asocjacyjnym lub nieasocjacyjnym. Forma asocjacyjna uważana jest za kluczową w procesie uczenia się. Według teorii Hebb’a zaproponowanej w roku 1949, przekaźnictwo pomiędzy dwoma neuronami ulega wzmocnieniu na wszystkich synapsach, w przypadku równoczesnego pobudzenia obu tych neuronów. Synapsy przejawiające ten rodzaj plastyczności nazywamy hebbowskimi. Zjawisko LTP zarejestrowano w hipokampie, korze nowej, ciele migdałowatym a LTD w mózdzku. Oba zjawiska uznaje się za substraty procesu uczenia się i pamięci. Nie wszystkie proponowane przez licznych autorów koncepcje są ze sobą zgodne. Istnieją teorie wzajemnie się uzupełniające lub wykluczające. Zaproponowane modele nasuwają kolejny problem, nadal nie w pełni rozwiązany przez naukę: które obszary mózgowia są odpowiedzialne za poszczególne elementy prezentowanych rozwiązań?



Rycina 1. Skalarna Teoria Percepcji Czasu (SET, *Scalar Expectancy Theory*)

ACG – anterior cingulate gyrus, DLPFC - dorso lateral prefrontal cortex, BG – basal ganglia, PC – parietal cortex

1.3. Neuroanatomia

Anatomiczne umiejscowienie procesów związanych z percepcją czasu, nadal nie jest jeszcze dokładnie zbadane. Przeprowadzone do tej pory badania, niezupełnie rozwiązują wszystkie niepewności związane z „lokalizacją percepcji czasu” w układzie nerwowym. Neuroobrazowanie oraz badania pacjentów z uszkodzeniem poszczególnych struktur mózgowia (urazy, udary, operacje neurochirurgiczne) dały jak do tej pory dość niespójny obraz obszarów zawiadujących czasem. Powszechny stał się podział na dwa systemy związane z czasem: system automatyczny, związany z ruchem (choć czasem nie bezpośrednio), obejmujący zakres poniżej 1 sekundy oraz system kontrolowany przez funkcje poznawcze, który zajmuje się odcinkami ponadsekundowymi. W zakresie milisekund

aż do sekundy, kluczową rolę pełni mózdek jako miejsce odpowiedzialne za percepcję krótkich odcinków czasowych związaną bezpośrednio z ruchem, rytmem i mową (**55, 66, 69, 87, 100, 107, 103**). Wiele badań potwierdza rolę innych obszarów, jak dodatkowej kory ruchowej (*supplementary motor area, SMA*), kory ciemieniowej i skroniowej, kory czołowej (*dorso lateral prefrontal cortex, DLPFC, inferior prefrontal cortex, IFC*) oraz zwojów podstawy mózgu i wzgórza w odczuwaniu odcinków poniżej 1 sekundy (**87, 100, 105, 110, 147, 194**). Za percepcję odcinków czasowych w zakresie kilku sekund do minuty odpowiedzialna jest głównie prawa okolica przedczołowa kory mózgu (DLPFC), biorąca udział w pamięci operacyjnej, kora okolicy ciemieniowej tylnej oraz kora zakrętu obręczy (udział w procesie uwagi). W regionach tych ma miejsce magazynowanie pamięci oraz aktywne jej pobieranie (**22, 64, 66, 104, 108**). Jak wykazują doświadczenia z użyciem czynnościowego magnetycznego rezonansu jądrowego (*functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI*), okolice kory przedczołowej mogą być także częściowo związane z mechanizmem percepcji odcinków czasowych poniżej 1 sekundy, a mózdek w percepcję odcinków dłuższych niż 1 sekunda (**66, 89, 108, 150**). Wydaje się także, że ważną kwestią jest modalność mechanizmów odpowiedzialnych za percepcję czasu, rozproszonych w obrębie niemalże całego mózgowia (prążkowie, układ limbiczny, kora mózgu, zwoje podstawy mózgu), ze ścisłym zaangażowaniem neuroprzekątnictwa dopaminergicznego (**43, 88, 119**). Decentralizacja nie jest jednak absolutna.

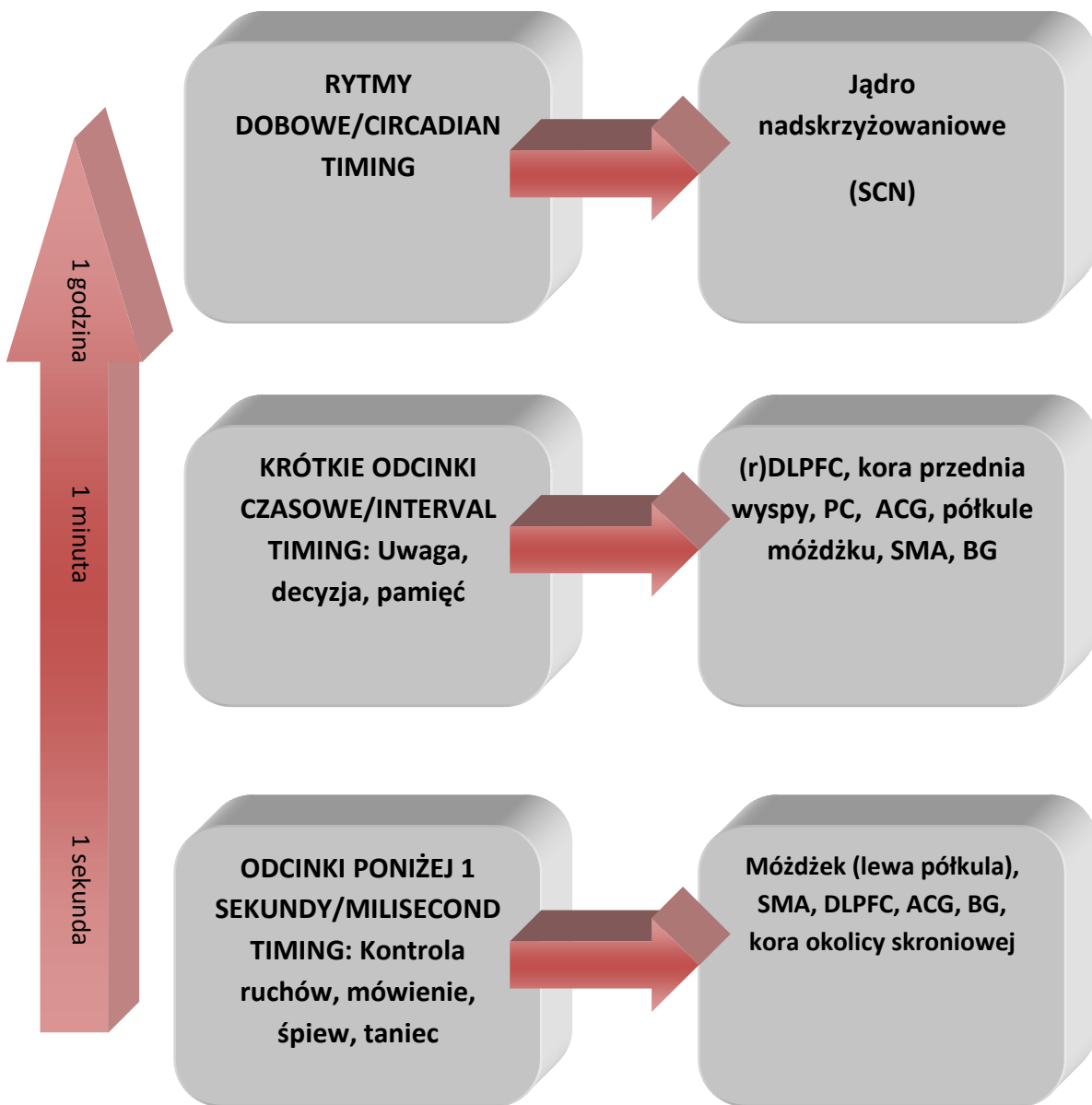
Za kluczowy ośrodek w percepcji czasu, uważa się także przednią korę wyspy (AIC *anterior insular cortex*), jak się wydaje obszar pozostający pod wpływem rytmu serca oraz grzbietowej części skorupy (**44**). Zgodnie z modelem SBF natomiast, z funkcjami pamięci, poznaniem i emocjami związane bezpośrednio są pętle podstawno –wzgórzowo - korowe, tj. odpowiednio pętle: grzbietowo-boczno przedczołowa, oczodołowo-czołowa i przednia obręczy (pozostałe: ruchowa i okoruchowa spełniają funkcje bezpośrednio powiązane z ruchem). W tym przypadku to właśnie jądra podstawne odgrywają kluczową rolę w mechanizmie modelu SBF, czego dowodem jest występowanie dopaminozależnych zaburzeń poznawczych, w tym percepcji czasu w chorobie Parkinsona, Huntingtona oraz schizofrenii. Jak wynika z badań, „rdzeniem zegara” byłaby grzbietowa część prążkowie, której aktywność potwierdzona została w przypadku zadań związanych z mechanizmem reprodukcji, jak i percepcji odcinków czasowych zarówno poniżej, jak i powyżej 1 sekundy (**119**).

Biorąc pod uwagę proces decyzji, który umożliwi dostosowywanie się do danej sytuacji z wykorzystaniem zdobytego już wcześniej doświadczenia w danym zakresie, wykazano umiejscowienie neuronów związanych zarówno z samym procesem podjęcia decyzji, jak i procesami zaangażowanymi w gromadzenie wiedzy, w wyniku której dojdzie do podjęcia tejże decyzji w obszarze bocznym międzyciemieniowym kory mózgu (*Lateral Intraparietal Area* - LIP), nazywanym tzw. „ostateczną ścieżką” w procesie podejmowania decyzji (*“Final Path”*) oraz w korze przedczołowej w obszarze brzuszno – przyśrodkowym i prążkowi (68, 92). Badając uwagę, wykorzystano agonistę receptora GABA A – muscimol, którego zastosowanie wywołało pogorszenie tego procesu. We wspomnianym obszarze kory ciemieniowej dochodzi do wizualnej selekcji uwagi, mającej kluczowe znaczenie w kolejnych etapach tego procesu (68). Neuroobrazowanie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów będących pod wpływem emocji wykazały aktywność obszarów kory przedczołowej i bocznej, a więc regionów zaangażowanych również w percepcję czasu (152). Matell and Meck zaproponowali model architektoniczny percepcji czasu opierający się na neuroobrazowaniu oraz badaniach opartych na „*interval timing*” (119).

1.4. Systemy określające czas

Przeprowadzone do tej pory badania pozwoliły na wyróżnienie zarówno u zwierząt jak i ludzi co najmniej trzech systemów umożliwiających określenie czasu. Cykl dobowy („*circadian rhythm*”, „*circadian timing*”) wyznaczany przez naszą dobową aktywność związaną ze snem, jedzeniem i innymi czynnościami, którego funkcjonowanie łączy się z jądrem nadskrzyżowaniowym (*Suprachiasmaticus Nucleus*, SCN), wchodzącym w skład podwzgórza. Zdolność odczuwania krótkich odcinków czasowych - czas wewnętrzny („*inteval timing*”) - zarówno prospektywnie jak i retrospektywnie (wyrażana w sekundach i minutach) oraz percepcja odcinków czasowych poniżej sekundy, związana z funkcją motoryczną („*millisecond timing*”). Każdy z tych systemów wytworzonych przez organizm oparty jest na innym mechanizmie neuronalnym. Nie są to jednak hermetycznie zamknięte, odrębne systemy pamięci, a przedstawiony podział stanowi jedynie wygodny sposób pojmowania złożonych zjawisk, które się ze sobą splatają i uzupełniają (Ryc. 2). Percepcja krótkich odcinków 2- do 3- sekundowych jest procesem automatycznym. Powyżej tej granicy, do

oceny czasu trwania danego odcinka czasu używamy funkcji poznawczych głównie pamięci oraz uwagi (17, 87, 162).



Rycina 2. Systemy określające czas

1.5. Metody oceny przetwarzania wybranych ram czasowych

Kiedy mówimy o czasie i jego percepcji, odczuwaniu, spotykamy się z licznymi jego określeniami, co szczególnie zaznaczone jest w literaturze anglojęzycznej. Poczucie czasu („*time sense*”) jest określeniem najbardziej ogólnym, obejmującym wszystkie aspekty związane z odczuwaniem upływu czasu i jego oceną. Wyrażenie „*time experience*” oznacza subiektywne doświadczenie upływu czasu, natomiast „*time judgment*” odnosi się do obiektywnej oceny odcinków czasowych zadanych badanej osobie. „*Interval timing*”, jest metodą umożliwiającą ocenę ram czasowych. W przypadku kiedy badana osoba nie jest świadoma, iż zadaniem jej będzie oszacowanie jakiegoś odcinka czasu, mówimy o szacowaniu retrospektywnym, w przeciwności do sytuacji, gdy badany o początku jest poinformowany o celu zadania. W badaniach przeprowadzanych z udziałem ludzi, stosuje się najczęściej jedną z czterech metod: a) werbalna ocena czasu trwania odcinków prezentowanych osobie badanej („*time estimation*”), b) produkcja odcinków czasowych („*time production*”), c) reprodukcja odcinków czasowych („*time reproduction*”) prezentowanych badanemu oraz d) porównanie odcinków czasowych prezentowanych jako wzorce („*duration comparison*”, „*time discrimination*”) (11, 12, 28, 59, 170, 181, 200).

W odniesieniu do uzyskanych wyników używa się określenia „*overestimation*” czyli przeszacowanie, odczuwanie danego odcinka czasowego jako dłuższego w przypadku zadania polegającego na ocenie trwania danego interwału czasowego a w zadaniu, którego celem jest wyprodukowanie odcinka czasowego, wyprodukowanie odcinka czasowego o krótszym niż zadany okresie trwania. „*Underestimation*” jest natomiast określeniem oznaczającym w zadaniu oceny trwania odcinka czasowego, niedoszacowanie danego odcinka kiedy zadanie polega na produkcji - wyprodukowanie interwału czasowego dłuższego niż zakładano. Wśród metod, które zastosowano do tej pory znajdujemy te najprostsze, jak i bardziej wyszukane. Autorzy niemieccy (10) wykorzystali w badaniach obejmujących pacjentów z chorobą Alzheimera i zdrowych ochotników, metodę oceny czasu trwania toczenia się kuli wykonanej z marmuru po drewnianym torze. Zadanie polegało najpierw na ocenieniu przez badanych szacowanego czasu trwania eksperymentu, a następnie po pokazaniu badanemu doświadczenia (czas rzeczywisty toczenia się marmurowej kuli po torze wynosił 3 sekundy), polecono ocenić rzeczywisty według pacjenta

czas toczenia się kuli. Ocena czasu trwania wzorca wzrokowego lub słuchowego prezentowanego badanym użyta została wielokrotnie. Pacjenci proszeni byli o ocenę (*time estimation*) czasu prezentowanego wzorca – zwykle obojętnego emocjonalnie – np. koła, kwadratu czy litery na ekranie monitora, sygnału dźwiękowego, piosenki, buczenia w słuchawkach, różnego pod względem prezentacji tj. bodziec o stałym natężeniu, zmiennej częstotliwości czy zaznaczony jedynie na początku i końcu trwania (**34, 71, 121, 122, 180, 190**) i wyrażenie wyniku w sekundach lub minutach słownie czy też zaznaczając na przygotowanej skali. Innym sposobem oceny długości odcinka jest przyciskanie przez badanego tak długo klawisza, dopóty nie uzna on, że upłynął już zadany odstęp czasu, prezentowany np. wizualnie (**191**). Kolejną metodą jest ocena przez badanego długości odstępu pomiędzy dwoma pojawiającymi się wzorcami słuchowymi bądź wzrokowymi prezentowanymi na ekranie monitora. Uczestnikowi badania pokazywano wzorzec, np. najpierw po lewej, a następnie po czasie po prawej stronie. Podobnie przebiegało badanie przy użyciu wzorca dźwiękowego. W słuchawkach prezentowano dźwięki np. najpierw w lewej a potem prawej słuchawce. Zadaniem badanego było zróżnicowanie (*time discrimination*), czy przedstawiony odcinek czasowy należał do krótkich czy długich, bądź czy był krótszy lub dłuższy od wzorca podstawowego i jaka była ilość prezentowanych bodźców (wzorcowe długości podawane były uczestnikom przed badaniem, czasami przypominane wielokrotnie podczas wykonywania zadania) (**29, 34, 120, 142, 158, 159, 180, 182**). W badaniach oceniających zdolności „wyprodukowania odcinków czasowych” (*time production*), uczestnicy proszeni byli o stworzenie odpowiednio długo trwającego sygnału dźwiękowego bądź wizualnego przez przyciskanie klawisza czy pilota w sposób ciągły, bądź na początku i na końcu trwania generowanego odcinka czasu (**120, 122, 158, 190, 191**). W zadaniu polegającym na odwzorowywaniu odcinków czasowych (*time reproduction*) badane osoby były proszone o generowanie danego odcinka czasowego zgodnie z wcześniej zaprezentowanym sygnałem wzorcowym o charakterze słuchowym, wzrokowym bądź wibracyjnym (**3, 22, 67, 100, 165, 190, 192**).

Podczas przeprowadzania licznych badań, wykazano także wpływ na ocenę odcinków czasowych jaki wywiera wzorzec prezentowany badanemu we wcześniejszym badaniu tj. dochodzi do przeszacowania odcinka czasu, w przypadku kiedy w poprzednim zadaniu prezentowany wzorzec był dłuższy i niedoszacowania kiedy poprzednie zadanie dotyczyło

krótszego odcinka czasu (**172**). Wyniki te są efektem „zakotwiczenia” u badanego, wzorca z poprzedniego zadania. Zwrócono uwagę także na różnice pomiędzy wynikami zadań związaną z ilością prób: zwiększenie ilości zadań, wpływa na wydłużenie ich wykonywania związanych z produkcją odcinków czasowych (efekt wydłużenia) ale skraca ich oszacowywanie i reprodukcję, prowadząc jednocześnie do zwiększenia zmienności w odpowiedziach (**74, 199**). Wcześniejsze wyuczenie badanego później wzorca, ułatwia wykonanie zadania poprzez wyłączenie funkcji uwagi (**66, 179, 186**).

1.6. Starzenie się ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Proces starzenie się organizmu związany jest ze zmianami w obrębie poszczególnych narządów, ale także degeneracją ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Z wiekiem dochodzi do utraty pewnych zdolności adaptacyjnych organizmu a jednocześnie rosną wymagania środowiska związane z różnymi wydarzeniami życiowymi i urazami psychicznymi. Z czasem, w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) dochodzi do zmniejszenia stosunku objętości istoty szarej do białej (w 20 roku życia 1,28 do 1,13 w 50 roku życia), który następnie wzrasta w ostatnich dekadach (1,55 u stułatka), co związane jest z dysproporcją w utracie istoty białej oraz szarej mózgu. Zmniejszeniu ulega zarówno ilość, jak i objętość neuronów. Oprócz osłabienia procesów neurogenezy, dochodzi do spadku wydajności synaptogenezy. W badaniach obrazowych obserwuje się zmniejszenie stosunku objętości mózgu do pojemności czaszki, co jest wynikiem zaniku obserwowanego przede wszystkim w zakresie płatów czołowych, skroniowych, hipokampa, spoidła wielkiego i komór mózgu. W przebiegu procesów zwyrodnieniowych, w neuronach dochodzi do gromadzenia się białek patologicznych m.in. β amyloidu, α synukleiny, depozytów lipofuscyny, czy też nadmiernie fosforyzowanego białka tau. Znacznemu zmniejszeniu ulega ilość połączeń międzyneuronalnych z towarzyszącym stopniowym rozpadem i degeneracją osłonek mielinowych. Obniża się gęstość receptorów (D1, D2 i D3, NMDA, muskarynowych, nikotynowych, serotoninowych, noradrenergicznych), dochodzi do spadku syntezy neuroprzekaźników (dopaminy, acetylocholin, noradrenaliny) przy wzroście syntezy enzymów odpowiedzialnych za ich postsynaptyczną degradację. Strukturami dotkniętymi

tymi zmianami są przede wszystkim kora przedczołowa, zwoje podstawy (głównie jądro ogoniaste i skorupa) oraz hipokamp. Zmiany zachodzące w nerwach obwodowych (spadek ilości neuronów, demielinizacja) a także w układzie autonomicznym, narządzie wzroku i słuchu oraz w układzie kostno – mięśniowym mają ogromny wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia (40, 66, 79, 82, 139).

1.7. Mechanizm znieczulenia ogólnego a funkcje poznawcze

Stosując leki znieczulenia ogólnego anestezjolog wywołuje u chorego specyficzne zmiany behawioralne oraz fizjologiczne: utratę świadomości, niepamięć, analgezję i akinezę. Leki stosowane do znieczulenia ogólnego, zarówno wziewne, jak i dożylnie w szczególny sposób oddziałują na poszczególne struktury mózgowia (kora mózgu, pień mózgu i wzgórze) przez wywoływanie zmian na poszczególnych piętrach organizacyjnych. Niezwykłym fenomenem jest fakt, że zupełnie odmienne substancje, działające na różnych poziomach wykorzystujące zróżnicowane mechanizmy fizjologiczne prowadzą do uzyskania tego samego efektu – anestezji.

Miejscem działania anestetyków w mózgowiu są struktury odpowiedzialne za naszą świadomość, ale uczestniczące także w ważnych życiowych procesach tj. pamięć, uwaga, uczenie się, sen oraz nocyciepca - jako mechanizm obronny organizmu. Utrata świadomości - główny komponent znieczulenia ogólnego - związana jest z działaniem leków w obrębie pętli wzgórzowo – korowej. Supresja aktywności w obrębie wzgórza, tylnej części obręczy i kory okolicy czołowo - oczodołowej odpowiada za nieświadomość po podaniu propofolu. Halotan i izofluran wywołują swój efekt przez działanie na wzgórze oraz twór siatkowaty śródmózgowia. Kolejną składową znieczulenia ogólnego jest analgezja, czyli brak odczuwania bólu, który nieodłącznie związany jest z działaniem chirurgicznym wywołującym odpowiedź hormonalną i metaboliczną organizmu. Hipnotyki dożylnie i wziewne zmniejszają aktywację w obrębie somatosensorycznej drogi wstępującej, obejmującej sznury tylne rdzenia kręgowego, brzuszno – boczną część wzgórza oraz korę czuciową, tym samym biorąc udział w działaniu analgetycznym. Opioidy wywierają także swój wpływ na utratę przytomności

przez wiązanie się z receptorami opioidowymi we wzgórzu, okołowodociągowej istocie szarej rdzenia przedłużonego, rdzenia kręgowego, mostu oraz hamując przekaznictwo bólowe z tkanek obwodowych do OUN. Zaburzenia świadomości po zastosowaniu fentanylu, są wynikiem hamowania przekaznictwa cholinergicznego w obszarze przyśrodkowym tworzącego siatkowatego mostu, a w przypadku morfiny w grzbietowo – bocznych jądrach nakrywki, tworzącego siatkowaty most i okolicy przodomózgowia. Niepamięć następcza (*amnesia anterograda*) jest, obok nieświadomości i analgezji, składową znieczulenia ogólnego. Mechanizm jej powstawania związany jest z działaniem anestetyków na struktury bezpośrednio powiązane z procesem pamięci: sewofluran, propofol i benzodiazepiny oddziałują na podstawno - boczną część ciała migdałowatego, izofluran zmniejsza przekaznictwo glutaminergiczne oraz zwiększa neuroprzekaznictwo związane z GABA A. Badania wykazały także wpływ hipnotyków na hipokamp, który jest ściśle powiązany z procesami pamięci. Utrata odruchów rogówkowego i rzęśowego związana jest z depresyjnym działaniem anestetyku na jądra nerwów okoruchowego, bloczkowego, trójdzielnego i twarzowego znajdujące się w obrębie mostu i śródmózgowia (27, 161). Bezdech nieodłącznie związany z zastosowaniem leków znieczulenia ogólnego jest wynikiem ich wpływu na sieć interneuronów GABA w moście i rdzeniu przedłużonym. Występowanie atonii mięśni po podaniu propofolu to skutek działania leku w obszarze rdzenia kręgowego, mostu oraz jądrach siatkowatych rdzenia przedłużonego. Działanie propofolu związane jest częściowo ze zwiększonym hamowaniem za pośrednictwem interneuronów GABA A w obszarze kory (komórki piramidowe) oraz podkorowym (zaburzenia w obszarze działania neuromediatorów jak Ach, 5HT, noradrenalina, histamina, dopamina, wywołane działaniem propofolu, mogą być częściowo odwrócone przez podanie fizostygminy – substancji o działaniu cholinomimetycznym. Jak wykazują badania, bezpośrednie podanie substancji o działaniu agonistycznym wobec receptorów cholinergicznym do wzgórza, powoduje odwrócenie efektu leków nasennych. Działanie ketaminy oparte jest na blokowaniu za pośrednictwem receptorów NMDA, wejścia do interneuronów hamujących GABA - ergicznych, wywołując nieprawidłową aktywność w obszarze kory mózgu, hipokampa i układu limbicznego (ciało migdałowate), co prowadzi do utraty przytomności związanej jednak często z halucynacjami. Dodatkowo, wywołuje ona silne działanie antynocycyptywne,

blokując przez NMDA sygnały z obwodowych neuronów aferentnych w rdzeniu przedłużonym oraz acetylocholiny w móście.

Działanie leków anestetycznych ma związek z kilkoma rodzajami neuroprzekaźników a tym samym z całą gamą różnych mechanizmów. Zawsze wykorzystywany jest co najmniej jeden z mechanizmów: tj hyperpolaryzacja błon komórkowych neuronów wzgórza i kory mózgu, hamowanie przekaźnictwa glutaminergicznego i cholinergicznego w obrębie pętli wzgórzowo – korowej oraz wzmocnienie przekaźnictwa GABA - ergicznego w pętli korowo-wzgórzowej. Wtórnie dochodzi do zaburzenia innych układów neuroprzekaźników (**62, 138, 154**).

Głównym neuroprzekaźnikiem związanym z percepcją czasu jest dopamina (DA), której działanie w obrębie pętli kora mózgu - zwoje podstawy - mózdzek jest jak się wydaje podstawą funkcjonowania sieci oscylatorów będących rdzeniem tzw. „*core timing*” procesu percepcji czasu. Usunięcie u homozygotycznych myszy genu dla transportera DA (DAT gen), znosi możliwość różnicowania odcinków czasowych w zakresie ponad 1 sekundowym, oraz zmniejsza wpływ metamfetaminy na zegar wewnętrzny u myszy heterozygotycznych. Uszkodzenie obszarów bogatych w dopaminę (SNC, grzbietowa część prądkowia) prowadzi do spadku jej poziomu, oraz upośledzenia szacowania odcinków powyżej 1 sekundy a uszkodzenie kory przedczołowej zaburza kontrolę zegara wewnętrznego (**119**). Zgodnie z modelem SBF (*Striatal Beat Frequency*), DA pełni kluczową rolę w kodowaniu opartym na mechanizmie LTP i LTD. Poza dopaminą w regulacji funkcji poznawczych biorą udział inne neuroprzekaźniki (acetylocholina, noradrenalina, serotonina). Wpływ na ich poziom mają czynniki takie jak hipoksja – w badaniach na szczurach wykazano spadek zależnego od wapnia uwalniania z kory mózgowej ACh, wzrost uwalniania glutaminianu, bez znacznego wpływu na noradrenalinę, GABA i serotoninę. Podobne efekty na wydzielanie ACh i glutaminianu wywiera hipoglikemia (**60, 81, 143**).

1.8. Kanały jonowe bramkowane ligandem oraz rodzina receptorów związanych z białkiem G (GPCRs)

Jednym z istotnych neuroprzekaźników jest kwas gamma amino masłowy (GABA), który uczestniczy w procesach neurologicznych związanych z odczuciem strachu, pamięcią, napięciem mięśni oraz czuwaniem. Receptory GABA - ergiczne, dla głównego neuroprzekaźnika hamującego, rozsiane są w prawie całym układzie nerwowym. Szczególnie duży wpływ na przewodnictwo GABA - ergiczne, wśród anestetyków mają barbiturany, anestetyki wziewne, halotan oraz propofol i etomidat (**5, 50, 84**). Innym neuroprzekaźnikiem wykorzystywanym podczas znieczulenia jest NMDA (kwas N – metylo – D-asparaginowy), który odgrywa kluczową rolę w takich procesach jak pamięć i uczenie się oraz percepcja zarówno ośrodkowa jak i obwodowa bólu. Hamowanie przewodnictwa pośredniczonego przez NMDA, jest domeną działania ketaminy, tlenu azotu oraz cyklopropanu. W przypadku halotanu i barbituranów wykazano, że jego działanie choć niebezpośrednio, związane jest z ACh (acetylocholina), która to współuczestniczy w procesach pamięci, nocycepcji i uczenia się. Drugi typ substancji biorących udział w mechanizmie znieczulenia ogólnego dotyczy receptorów związanych z białkiem G: nACh - receptor nikotynowy oraz mACh - muskarynowy dla acetylocholino, mający udział w procesach świadomości, pamięci, uczenia się, lęku, analgezji i snu. $\alpha 2$ - adrenergiczne –współudział w procesach nocycepcji i świadomości (**62**). Receptory TREK -1 i 2 oraz inne (TRAAK, TASK), są otwierane selektywnie przez anestetyki wziewne, co prowadzi do hyperpolaryzacji zarówno błony presynaptycznej jak i postsynaptycznej komórki nerwowej. Ich obecność w błonach komórkowych mięśni gładkich (kardiomiocyty) tłumaczy niektóre działania niepożądane anestetyków wziewnych (**7, 86**).

Od dawna postulowany jest negatywny wpływ znieczulenia na funkcje poznawcze (**75, 141**). Efekt ten może zanikać z czasem ale istnieją także doniesienia potwierdzające przetrwały wpływ anestezji na ekspresję genów. W badaniach przeprowadzonych na starych szczurach wykazano zmiany w ekspresji genów w obrębie hipokampa – ściśle związanego z procesem pamięci - 48 godzin po zastosowaniu znieczulenia wziewnego (**47, 84**). W doświadczeniu z komórkami poddanymi działaniu anestetyków wziewnych (halotan, izofluran) dowiedziono toksyczności anestetyków, związanej ze zwiększeniem ilości amyloidu A β w obrębie

komórek, – nasilenie oligomeryzacji łańcucha białkowego (**62, 84, 137**), a także wzrost markera apoptozy - kaspazy 3 w obrębie kory nowej i hipokampa po 6 godzinach ekspozycji myszy na izofluran. Zmiany w zakresie pamięci i procesu uczenia się zostały także zaobserwowane po 2 tygodniach u starych szczurów, poddanych znieczuleniu wziewnemu (izofluran i podtlenek azotu) (**48**). Wykazano również aktywację procesu apoptozy komórek nerwowych na drodze zewnętrznej i wewnętrznej (**169**), oraz nasiloną fosforylację białka tau po znieczuleniu z użyciem propofolu. Nie bez znaczenia są zmiany zachodzące z wiekiem w układach przekaźnikowych, na które wpływ wywierają leki stosowane w znieczuleniu. Zmniejszona aktywność cholinergiczna, (obniżona gęstość receptorów muskarynowych w jądrze ogoniastym, w skorupie i korze okolicy czołowej), zaburzenia transmisji dopaminergicznej (obniżenie gęstości receptorów D1 i D2 w jądrze ogoniastym i skorupie) oraz neurotransmisji noradrenaliny, adrenaliny i 5 HT mogą mieć swoje odzwierciedlenie w nasileniu dysfunkcji poznawczych wśród pacjentów w wieku podeszłym poddawanych znieczuleniu. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono wpływ amnestyczny propofolu i midazolamu pośredniczony przez receptory 5 – HT1A, antagonistyczne działanie barbituranów na receptor mACh oraz fentanylu i morfiny na receptory nACh jak i mACh (**62, 135, 157**).

Należy jednak pamiętać, że badania te prowadzone są w warunkach laboratoryjnych, na zwierzętach, nie uwzględniając wpływu choroby, wcześniejszych zaburzeń, zabiegu operacyjnego, płci, poziomu wykształcenia itp. U osób w wieku podeszłym, na sugerowany negatywny wpływ wywierany przez hipnotyk na ośrodkowy układ nerwowy nakłada się dodatkowo obniżenie procesu neurogenezy i synaptogenezy, spadek całkowitej liczby neuronów oraz kumulacja potencjalnie toksycznych produktów. Procesy te prowadzą do stopniowej utraty rezerw, co zwiększa wrażliwość mózgu na substancje potencjalnie szkodliwe, w tym na narażenie na czynniki stresogenne w okresie okołoperacyjnym. Rozpatrywanych jest tu kilka możliwych teorii jak bezpośredni toksyczny wpływ leków stosowanych w znieczuleniu, zaburzenia w homeostazie wapnia, układowa reakcja zapalna, przyspieszenie endogennych procesów neurodegeneracyjnych czy związane z wiekiem zahamowanie funkcji neuronalnych komórek pnia (**50, 84**).

2. Cele badania

2.1. Określenie przydatności testów sprawdzających funkcje poznawcze u chorych po 65 roku życia, poddanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym oraz w grupach kontrolnych.

2.2. Ocena przetwarzania wybranych ram czasowych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wśród chorych w wieku podeszłym poddanych znieczuleniu ogólnemu do zabiegów chirurgicznych oraz w grupach kontrolnych.

2.3. Porównanie dwóch metod: testów psychometrycznych oraz przetwarzania wybranych ram czasowych, oceniających zaburzenia poznawcze u chorych w wieku podeszłym poddanych znieczuleniu ogólnemu do zabiegów chirurgicznych oraz w grupach kontrolnych.

2.4. Ocena wybranych parametrów stanu ogólnego, tj. ciśnienia tętniczego krwi metodą pośrednią, czynności serca, ciepłoty ciała, saturacji krwi tętniczej tlenem oraz dolegliwości bólowych u chorych w wieku podeszłym poddanych znieczuleniu ogólnemu w okresie okołooperacyjnym do zabiegów chirurgicznych oraz w grupach kontrolnych.

3. Badani chorzy i metoda badań

Badania zostały zaplanowane zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 roku w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz.500), ustawą z dnia 6 września 2001r, Prawem farmaceutycznym (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.) oraz Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych - GCP - opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską (W.M.A.). Na prowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 1078/07 oraz 792/10).

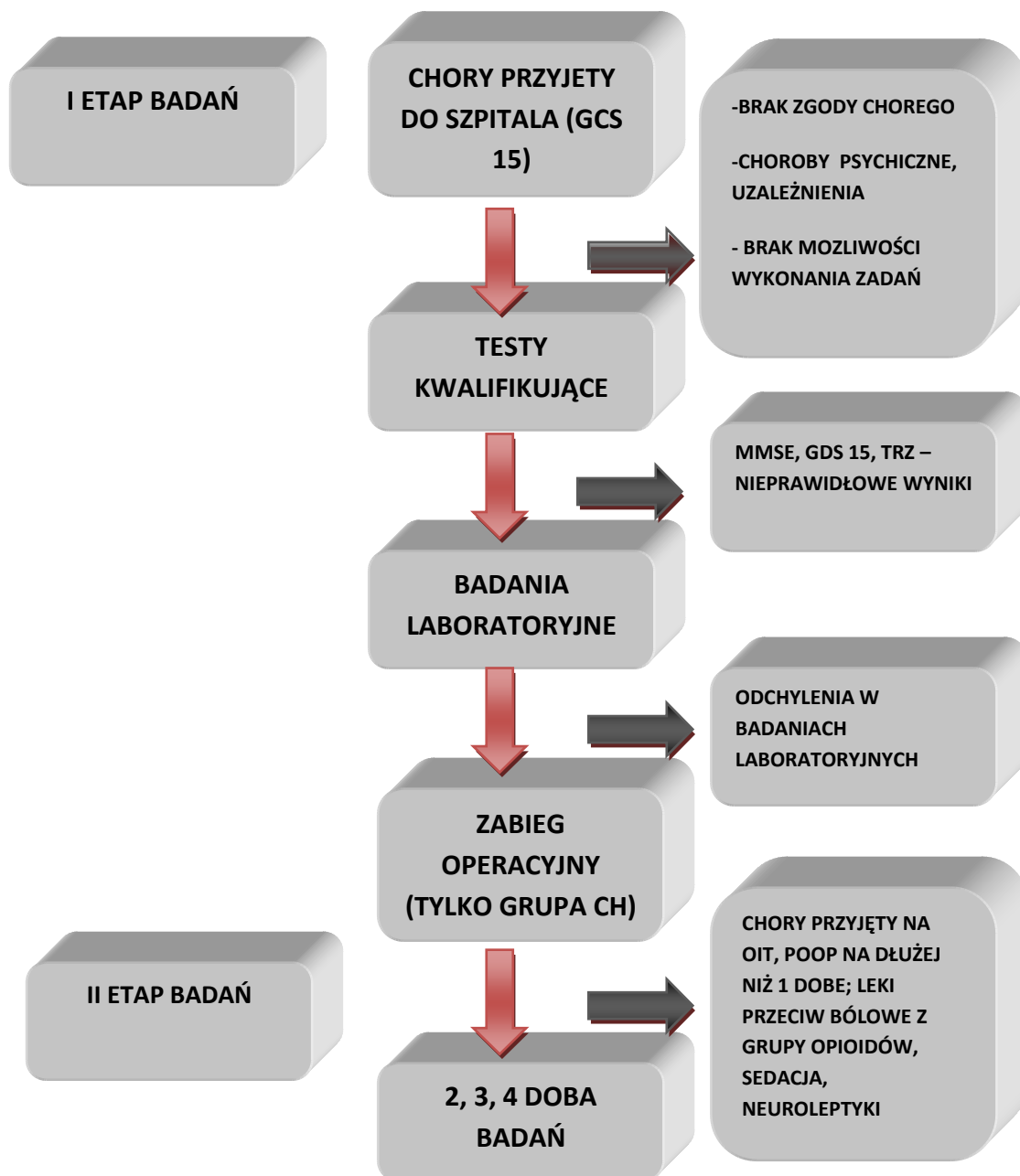
3.1. Grupy badane

Badania przeprowadzono w okresie od października 2008 do stycznia 2011 roku. Wzięło w nich udział łącznie 40 uczestników: w grupie badanej – 20 chorych (5 kobiet i 15 mężczyzn) oddziałów A1, A2 i A3 Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (grupa CH), 10 chorych (5 kobiet i 5 mężczyzn) oddziału Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych (grupa I) oraz 10 ochotników (7 kobiet i 3 mężczyzn) zaproszonych do wzięcia udziału w badaniu przez pracowników Zakładu Medycyny Rodzinnej (grupa O). Wszyscy uczestnicy, po wcześniejszej rozmowie wyjaśniającej oraz przedstawieniu pisemnej informacji dotyczącej tematyki i zakresu badań, wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie testów.

3.2. Kwalifikacja uczestników

Propozycję udziału w badaniach składano wszystkim chorym po 65 roku życia, przyjmowanym do szpitala w okresie prowadzenia badań, na oddział chirurgii (w celu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w trybie planowym w obrębie jamy brzusznej, którzy jednocześnie spełniali wstępne kryteria kwalifikacyjne) oraz gastroenterologii. Pierwszym kryterium dyskwalifikacji był brak zgody pacjenta na udział w projekcie. Wśród chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniach, przeprowadzone były testy kwalifikujące,

oceniające funkcje poznawcze: Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (*Mini Mental State Examination* - MMSE) i Test Rysowania Zegara (TRZ). Za pomocą Geriatrycznej Skali Depresji (*Geriatric Depression Scale* - GDS 15) wykluczano chorych ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi. Zastosowano również skale oceniające wpływ wydarzeń życiowych na wystąpienie zachorowania: Skali Wydarzeń Życiowych Thomas Holmes i Richard Rahe. Ocenie poddano także podstawowe wyniki badań biochemicznych krwi wykluczające niedokrwistość, zaburzenia elektrolitowe, hormonalne (TSH) i nieprawidłowe poziomy glikemii. Kryterium wykluczającym było stwierdzenie w wywiadzie epizodów chorób afektywnych, schizofrenii, zespołu otępiennego, chorób naczyniowych, choroby Huntingtona, choroby Parkinsona, urazu ośrodkowego układu nerwowego, zespołu zależności alkoholowej (ZZA), epizodów pobierania substancji psychoaktywnych oraz na stałe leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy. Chorzy oraz ochotnicy ocenieni zostali w skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA) na stopień 2 lub 3. Wykluczono poważne uszkodzenia słuchu (badanie laryngologiczne) i wzroku (do badań chorzy zawsze zakładali okulary korygujące ewentualne wady wzroku), a także potwierdzono możliwości wykonania przez chorych poleceń manualnych tj. naciśnięcia klawisza pilota, rysowania, pisanie. Wszyscy uczestnicy biorący udział w badaniu posługiwali się językiem polskim i byli praworęczni. Chorzy, u których w badaniach biochemicznych wykryto znaczące odchylenia od wartości prawidłowych, oraz którzy zostali zdyskwalifikowani na etapie testów kwalifikujących zostali wykluczeni z udziału w projekcie badawczym. Wszyscy badani zostali przeszkoleni, jak prawidłowo użyć urządzenia zastosowane w testach. Czas trwania części treningowej (pierwsza doba badań), dostosowany był do możliwości uczestnika tj. ćwiczenia przeprowadzano do momentu, dopóki badany nie stwierdził, że rozumie zadanie i jest w stanie prawidłowo je wykonać. W każdej kolejnej dobie, instrukcja przeprowadzenia tej jak i pozostałych części badania była przypominana (**Ryc. 3**).



Rycina 3. Schemat kwalifikacji chorych

Dyskwalifikacja chorego z badań

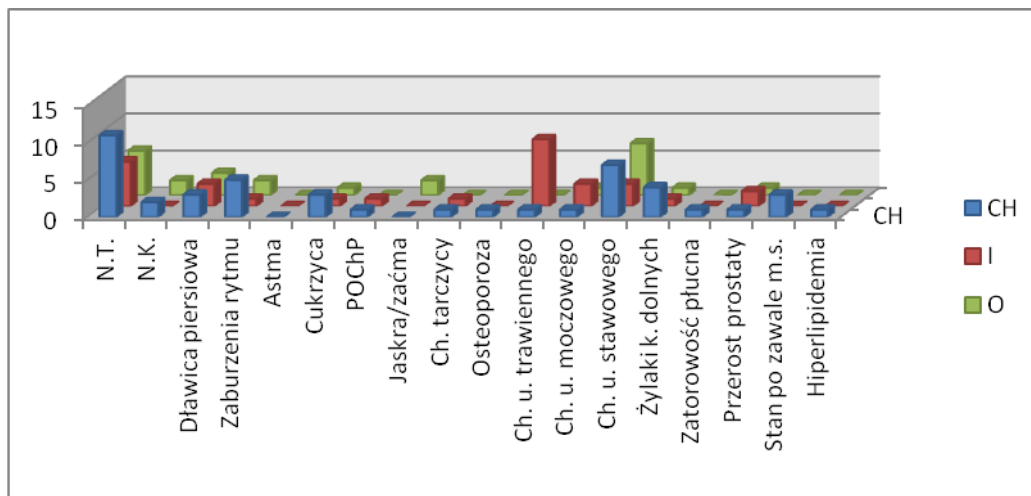


OIT – oddział intensywnej terapii, POOP – oddział pooperacyjny, GCS (*Glasgow Coma Scale*)

– skala Glasgow

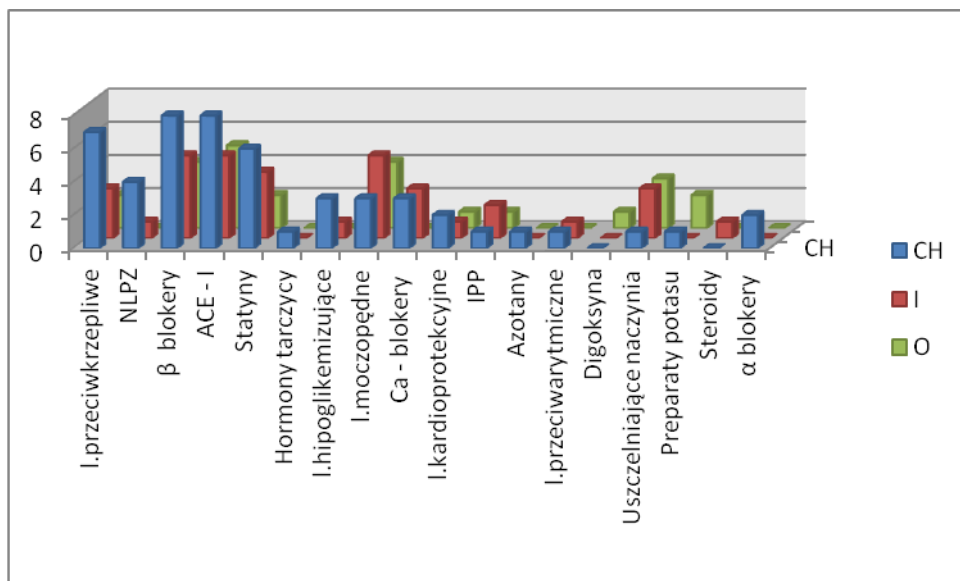
3.3. Charakterystyka grup badanych

Uczestniczący w badaniach pacjenci grupy chirurgicznej, poddani byli zabiegom głównie w obrębie jamy brzusznej: resekcja jelita grubego (7), przepuklina brzuszna (3), operacje na drogach żółciowych (4 – laparoskopowa, 1 – metoda klasyczna), przezskórna ablacja guza wątroby (1), likwidacja stomii (1), ropień okolicy stomii (1), ewentracja (1) oraz usunięcie uchyłku Zenker’a (1). Chorzy w grupie I, hospitalizowani byli przede wszystkim z powodu zapalenia uchyłków jelita grubego (3), zapalenia pęcherzyka żółciowego (2), zapalenia żołądka (1), zapalenia jelit po radioterapii (1), zaostrzenia przewlekłego zapalenia trzustki (1), polipów jelita grubego (1) oraz w celu diagnostyki przewodu pokarmowego (2). Leki przyjmowane przez pacjentów z wszystkich trzech grup badanych przedstawia wykres 2. Czterech chorych z grupy chirurgicznej (CH) i dwóch z grupy ochotników (O) nie pobierało żadnych leków na stałe. W grupie I wszyscy chorzy otrzymywali leki na stałe (Wyk. 2). Choroby współistniejące u uczestników badania przedstawione są na wykresie 1.



Wykres 1. Choroby współistniejące u badanych uczestników

N.T. – nadciśnienie tętnicze, N.K. – niewydolność krążenia, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc



Wykres 2. Leki zażywane przewlekłe przez badanych uczestników.

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne, β blokery – blokery receptora β, ACE – I – inhibitory konwertazy angiotensyny, Ca – blokery – blokery kanału wapniowego, IPP – inhibitory pompy protonowej, α – blokery – blokery receptora α;

3.4. Narzędzia badawcze

Badanie przeprowadzono dwuetapowo: kwalifikacja pacjentów i pierwsze badanie a następnie badanie w 1-, 2- i 3- dobie po zabiegu (w przypadku grupy chorych operowanych) oraz przez 3 kolejne dni (w przypadku grup kontrolnych). W badaniach użyto testów oceniających funkcje „czołowe”:

3.4.1. Testy kwalifikujące

Krótką Skalą Oceny Stanu Psychicznego (*Mini Mental State Examination* – MMSE) – jest stosowana jako test przesiewowy w celu wykrycia zaburzeń poznawczych i otępienia. Pozwala ocenić krótko, za pomocą kilku prób orientację, pamięć, sprawność werbalną, odtwarzanie figur oraz stan czuwania. Wykluczeniem było uzyskanie przez chorego 24 lub mniej punktów na 30 możliwych. Zastosowanie MMSE pozwala na odróżnienie grupy

zdrowych od chorych głównie w przypadku deficytów korowych z jakimi mamy do czynienia w chorobie Alzheimera, Parkinsona czy Huntingtona. Kontrowersyjne jest niestety wykrywanie otępienia naczyniopochodnego przy pomocy skali MMSE (**26, 77, 83, 93, 125**) (**Tab. 2, Tab. 3**).

Test Rysowania Zegara (TRZ) – umożliwia ocenę orientacji wzrokowo – przestrzennej, zdolności konstrukcyjnych i myślenia abstrakcyjnego. Najczęściej stosowaną metodą jest 10-punktowa skala Sunderlanda i wsp., 1989 (punkt odcięcia <6) i hierarchia błędów Shulmana i wsp. (1986) (błędy od poziomu II - podejrzenie zespołu otępiennego). Dopuszczono I poziom błędów w przyjętej wersji Shulmana (**26, 83, 195**) (**Ryc. 4**).

Geriatryczna Skala Depresji 15 (Geriatric Depression Scale GDS 15) – służy do oceny nastroju i wykluczenia zespołu depresyjnego u osób powyżej 65. roku życia – wynik powyżej 5 punktów wykluczał chorego z badań (0–5 punktów – brak depresji; 6–15 punktów – depresja). W badaniach zastosowano krótką wersję skali, obejmującą 15 pytań, na które badany powinien odpowiedzieć twierdząco lub przecząco. Pytania dotyczą różnorodnych przejawów życia psychicznego tj. nastroju i motywacji (**2, 83, 91, 129, 182, 187, 196**) (**Tab. 4**).

Skala Wydarzeń Życiowych Thomas'a Holmes'a i Richard'a Rahe, (Social Readjustment Rating Scale SRRS) – ocenia względną siłę działania sytuacji stresowych, jakie miały miejsce w życiu osób testowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, uwzględniając prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej choroby w przyszłości (**96**) (**Tab. 5**).

Ocenię podlegały także podstawowe parametry biochemiczne krwi tj. stężenie hemoglobiny (norma HG: 12,0 - 15,6 g/dl), poziom hematokrytu (norma HTC: 33% - 46%), liczbę leukocytów (norma WBC: 3,9 – 11,0 x 10³/μl), MCV (norma: 80,0 – 99,0 fL), liczbę płytek krwi (norma PLT: 130 – 400 x 10³/μl), stężenia potasu i sodu (norma K: 3,5 – 5,1 mmol/l, Na: 136 – 145 mmol/l), poziom TSH (norma TSH: 0,27 – 4,2 μU/ml), stężenie mocznika (norma: 17 – 50 mg/dl) oraz poziom glikemii (norma glukozy: 60- 99 mg/dl).

3.4.2. Ocena funkcji poznawczych

Ocena funkcji poznawczych u chorych przeprowadzona była w dobie przed zabiegiem (grupa CH) i w 1, 2 i 3 dobie po zabiegu (grupa CH), oraz w okresie 4 dni (0, 1, 2, 3) u osób z grup kontrolnych (grupy O i I) przy pomocy:

a. **Testu Łączenia Punktów (*Trail Making Test A i B - TMT A i B*)** – część A bada szybkość psychomotoryczną, a B pamięć operacyjną wzrokowo – przestrzenną oraz zdolność przełączania z jednej kategorii na drugą. Test wymaga prawidłowej koordynacji wzrokowo – ruchowej i sprawnej funkcji uwagi; polega na jak najszybszym połączeniu przez badanego punktów od 1 do 25 w części A, a w części B na naprzemiennym łączeniu punktów oznaczonych kolejnym cyframi i literami alfabetu (1-A-2-B-3-C-4-D...); rozwiązaniem testu jest czas (w sekundach) uzyskany przez badanego w części A i B, a także różnica B-A; (czas wykonania 5-7 minut) (**21, 23, 57, 123, 125**) (Ryc. 6).

b. **Test Stroop'a (*Stroop Color-Word Interference Test*)** – umożliwia badanie werbalnej pamięci operacyjnej i uwagi. Składa się z dwóch części: RCNb (*Reading Color Names in Black*) i NCWd (*Naming Color of Word-Different*). Polega na jak najszybszym odczytaniu 10 rzędów po 5 słów oznaczających nazwy kolorów, napisanych czarnym drukiem na białej kartce (RCNb), a w drugiej części na jak najszybszym nazwaniu koloru druku poszczególnych słów, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z jego desygnatem (NCWd); wynikiem jest czas (w sekundach) uzyskany w pierwszej i drugiej fazie testu oraz liczba błędów perseweracyjnych w drugiej części testu (czas wykonania 2-4 minuty) (**20, 23, 83, 99, 123, 125, 178**) (Ryc. 7).

c. **Testu Fluencji Słownej: kategorii i literowy** – pozwala ocenić zdolność płynnego wypowiedzania słów oraz pamięć. Test literowy polega na podaniu jak największej ilości słów zaczynających się od wyznaczonej litery alfabetu (F, A, S) w ciągu 1 minuty dla danej litery, a test kategorii na podaniu jak największej ilości nazw zwierząt, owoców i warzyw w ciągu 1 minuty dla każdej kategorii; wynikiem testu jest liczba słów podana w czasie 3 minut w każdym teście, liczba perseweracji tj. powtórzeń oraz intruzji tzn. słów wtrąconych, nie należących do danej kategorii; (czas wykonania po 3 minuty każda część) (**97, 164, 197**).

3.4.3. Ocena przetwarzania ram czasowych

Ocenę ram czasowych przeprowadzono w dobie przed zabiegiem (grupa CH) i w 1, 2 i 3 dobie po zabiegu (grupa CH), oraz w okresie 4 dni (0, 1, 2, 3) u osób zakwalifikowanych do grup kontrolnych (grupy O i I), przy użyciu urządzenia („*Interval Timing Machine*”) umożliwiającego odwzorowanie czasu trwania sygnałów dźwiękowych trwających 1, 2, 5 i 7 sekund z dwusekundowymi odstępami pomiędzy poszczególnymi sygnałami. Wzorce dźwiękowe (o charakterze buczenia) o częstotliwości 2000 Hz i natężeniu 30 dB, były prezentowane uczestnikom badania przez słuchawki. Badania przeprowadzono w pomieszczeniu bez zegarków, w godzinach od 9.00 do 20.00. Długość trwania odcinków czasowych użytych podczas badania podawana była uczestnikom dopiero po zakończeniu całego cyklu badań. W skład urządzenia wchodziły słuchawki, pilot z jednym przyciskiem oraz urządzenie generujące określone odcinki czasowe i zapisujące wyniki (**Ryc. 8**).

3.5. Protokół znieczulenia stosowany w grupie badanej (CH)

Pacjenci z grupy operowanej (CH) poddani zostali znieczuleniu ogólnemu, metodą złożoną. U pięciu chorych przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego, ze względu na rozległość zabiegu, założono cewnik zewnątrzoponowy w odcinku piersiowym kręgosłupa. Przed zabiegiem chorzy premedykowani byli doustnie podawanym midazolamem w dawce 7,5 do 11,25 mg (Dormikum, WZF Polfa SA). Aby uniknąć hipotensji podczas indukcji znieczulenia, każdemu choremu przetaczano przed zabiegiem krystaloidy w dawce 5 – 10 ml/kg. Wprowadzenie do znieczulenia odbywało się, po wcześniejszym minimum 3 minutowym natlenowaniu chorego 100 % tlenem w celu zapobiegania hipoksji, przy użyciu leków dożylnych tj. etomidatem (Etomidate - Lipuro, Braun) w dawce 0,2 mg/kg, środkiem zwiotczającym było rokuronium (Esmeron, Organon) w dawce 0,6 mg/kg iv, dla działania przeciwbólowego używano fentanylu (Fentanyl, WZF Polfa SA) w dawce 0,01-0,02 mg iv. Do podtrzymanie znieczulenia zastosowano środek wziewny isofluran (Isofluran, Baxter), a lek przeciwbólowy i środek zwiotczający zgodnie z zapotrzebowaniem chorego. Użyto aparatu do znieczulenia firmy Dräger, model Primus, z układem półzamkniętym. Głębokość znieczulenia monitorowano metodą słuchowych potencjałów wywołanych (AEP - *Auditory*

Evoked Potentials) (AEP Monitor 2, A - line Model, AlarisMedicals Systems) - utrzymywano poziom znieczulenia pomiędzy 15 a 25 (A - Line ARX Index - AAI). Monitorowanie zwiotczenia dokonywano przy pomocy aparatu do monitorowania stopnia transmisji nerwowo – mięśniowej TOF - GUARD. Ustępujące zwiotczenie odwracane było neostygminą (Polstygminum, Tera Pharmaceuticals Polska Sp zoo) 1 - 2 mg. Po zabiegu operacyjnym stosowano leczenie przeciwbólowe niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi, analgezą zewnątrzoponową (roztwór 0,1 % Bupiwakainy, wlew 6 - 12 ml/godzinę) oraz tramadolem. Uwzględniono przebiegu i czasu trwania zabiegu operacyjnego, rodzaj zastosowanego znieczulenia (samo znieczulenie ogólne czy w połączeniu ze znieczuleniem zewnątrzoponowym).

3.6. Ocena pozostałych parametrów

W okresie pooperacyjnym, przy każdorazowym badaniu pacjentów dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi metodą pośrednią i czynności serca (ciśnieniomierz naramienny CardioMron™ M6 alfa), ciepłoty ciała (termometr bezdotykowy Thermoflash LX-26 Visiomed) i saturacji krwi tętniczej tlenem (pulsoksymetr CHOICE MMED MD300C1). Ocenie podlegało również wystąpienie pooperacyjnych dolegliwości bólowych (w spoczynku, przy pomocy skali numerycznej, *Number Rating Scale* - NRS: w skali 0 - brak bólu do 10 - ból nie do wytrzymania) oraz wystąpienie objawów delirium pooperacyjnego, ocenianego przy pomocy *Confusion Assessment Method* (CAM) (138) (Tab. 6).

Po zakończeniu badań, na podstawie wyników histopatologicznych, oceniono częstość występowania choroby nowotworowej i stanu zapalnego wśród chorych hospitalizowanych w szpitalu (grupy CH i I).

4. Metody statystyczne

Dane demograficzne, wyniki testów psychometrycznych oraz przetwarzania wybranych ram czasowych przedstawiono jako wartość średnią oraz odchylenie standardowe (\pm SD). Do analizy statystycznej testów kwalifikacyjnych użyto testu χ^2 NW. W porównaniach wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami oraz w kolejnych dniach badania, zastosowano test nieparametryczny Kruskal'a - Wallis'a oraz test Fisher'a - Freeman'a - Halton'a. Badając korelacje pomiędzy współczynnikiem DJR a płcią i miejscem zamieszkania użyto korelacje porządku rang Spearman'a oraz U Manna - Whitney'a. Do oceny percepcji wybranych ram czasowych oraz testów psychometrycznych w okresie od pierwszego do czwartego dnia badań, zastosowana została analiza wariancji ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla, przy sprawdzaniu założeń testem Levene'a jednorodności wariancji oraz test Newman'a - Keuls'a. Wyniki odtwarzania prezentowanych pacjentom odcinków czasowych zostały przedstawione w postaci współczynnika czasu trwania (*DJR Duration Judgment Ratio*), który stanowi iloraz wartości utworzonej przez osobę badaną do wartości prezentowanej jako wzorzec. Obliczono też wartość delta: $\delta=1-x$ (gdzie $x = DJR$) dla oceny czy pacjenci przeszacowują, czy nie doszacowują dany odcinek czasu. W badaniu przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$. Wyniki testów psychometrycznych podane zostały w sekundach (TŁP A i B, TS A i B) oraz liczbach (TŁP B bł, Wyrazy N, Litery N; \pm SD).

5. Wyniki

Czterech chorych po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego metodą laparoskopową, opuściło szpital w drugiej dobie po zabiegu operacyjnym, w związku z tym nie uczestniczyli w badaniach w ostatnim dniu.

5.1. Dane demograficzne

W grupie I w badaniach wzięło udział 5 mężczyzn i 5 kobiet, w grupie O - 7 kobiet i 3 mężczyzn, a w grupie CH 15 mężczyzn i 5 kobiet ($p=0,05$). Grupy badane różniły się między sobą statystycznie pod względem wzrostu ($p=0,05$), pod względem kwalifikacji w skali ASA - w grupie O wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani jako ASA 2, w grupach I oraz CH jako ASA 2 lub 3 ($p=0,03$), oraz pod względem miejsca zamieszkania - wszyscy chorzy z grupy O byli mieszkańcami miasta Poznań (tj. > 500 000 mieszkańców), a chorzy z pozostałych grup pochodzili z różnych miejscowości, również ze wsi ($p=0,01$). Grupy różniły się także pod względem rozpoznań klinicznych - w grupie ochotników (O), żaden pacjent nie był chorym z chorobą nowotworową ani ostrym procesem zapalnym, co miało miejsce w grupach I oraz CH. W pierwszym dniu badań w testach kwalifikujących (MMSE, TRZ, GDS 15) oraz w poziomie wykształcenia i Skali Wydarzeń Życiowych, pomiędzy grupami badanymi nie występowały żadne istotne różnice statystyczne ($p>0,05$). Wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami ($p=0,002$) w zakresie aktywności TSH ale u żadnego z uczestników badania, poziom TSH nie przekraczał wartości prawidłowych, ani nie wykazywali oni klinicznych cech zaburzeń hormonalnych (**Tab. 7 - 9**).

	CH	O	I	p
Płeć (K/M)	20 5/15	10 7/3	10 5/5	0,05
wiek [lata]	71,4±5,1	73,4±5,6	73,5±5,1	0,44
masa [kg]	76,1±15,4	75,9±12,5	72,2±11,0	0,67
wzrost [cm]	170,1±7,6	162,3±8,9	165,4±6,9	0,05
BMI [kg/m²]	26,3±3,9	28,7±4,0	26,5±4,7	0,42

Tabela 7. Ogólna charakterystyka grup badanych.

Grupa/ Rozpoznanie	Nowotwór	Zapalenie	Inne
CH	7	1	12
O	0	0	10
I	1	4	5
Ogół	8	5	27

Tabela 8. Charakterystyka grup badanych pod względem rozpoznań.

Parametry biochemiczne/Grupa	CH	O	I	p
Leukocyty (3,9 – 11,0 x 10 ³ /μl)	7,7±1,8	6,5±1,1	6,6±1,6	0,166
Hemoglobina (12,0 - 15,6 g/dl)	13,4±1,5	14,1±1,0	12,8±1,6	0,132
Hematokryt (33% - 46%)	40,0±3,8	41,1±2,5	38,3±4,7	0,232
MCV (80,0 – 99,0 fL)	89,0±3,4	90,1±3,6	87,2±4,7	0,297
Płytki krwi 130 – 400 x 10 ³ /μl)	221,5±50,6	215,5±54,4	263,7±136,9	0,883
Potas (3,5 – 5,1 mmol/l)	4,4±0,4	4,3±0,4	4,4±0,3	0,853
Sód (136 – 145 mmol/l)	139,9±2,6	139,7±1,4	139,4±3,0	0,671
Glukoza (60 – 110 mg/dl)	104,1±17,6	110,4±19,0	102,1±18,6	0,534
Mocznik (17 – 50 mg/dl)	36,8±14,3	30,3±8,0	45,5±16,2	0,460
TSH (0,27 – 4,2 μU/ml)	2,4±1,7	1,6±0,9	1,0±0,5	0,002

Tabela 9. Porównanie wyjściowych parametrów biochemicznych krwi w grupach badanych.

Grupa/Ilość zabiegów	0	1	2	3	4	5
CH	4	4	7	5	0	0
I	4	1	1	2	0	2
O	0	3	4	2	0	1

Tabela 10. Ilość zabiegów w znieczuleniu ogólnym, którym poddani byli badani w poszczególnych grupach przed wzięciem udziału w badaniu.

5.2. Ocena zaburzeń funkcji poznawczych przy pomocy testów psychometrycznych

W porównaniu wykonywania testów sprawdzających funkcje poznawcze pomiędzy grupami badanymi w poszczególnych dniach badania wystąpiła istotna statystycznie różnica jedynie w teście Stroop'a wersja A w pierwszym dniu badania ($p=0,03$). Wpłynęła na nią istotna statystycznie różnica między grupą CH a O ($p=0,006$). (**Tab. 11 - 14**).

TŁP A, TŁP B, – Test Łączenia Punktów: wersja A i B; TŁP B bł - Test Łączenia Punktów: wersja B ilość błędów; TS A, TS B – Test Stroop'a wersja A i B; Wyrazy N, Litery N – liczba prawidłowych odpowiedzi w kategorii wyrazy i litery w Teście Fluencji Słownej; D1 – dzień 1; D2 – dzień 2, D3 – dzień 3, D4 – dzień 4; wyniki podane w sekundach - TŁP A i B, TS A i B oraz liczbach - TŁP B bł, Wyrazy N, Litery N; \pm SD, p – poziom istotności

D1	CH	O	I	p
TŁP A	41,6±14,6	49,5±13,2	50,4±21,8	0,24
TŁP B	102,5±56,0	124,8±53,4	170,5±50,3	0,07
TŁP B bł	0,0±1,3	0,0±1,9	1,5±2,7	0,30
TS A	23,7±3,8	28,8±5,3	30,6±6,9	0,03 CH vs I
TS B	65,0±16,3	78,3±19,6	77,9±24,2	0,10
TS B bł	0,0±1,4	0,0±1,9	0,0±5,4	0,77
Wyrazy N	52,0±8,2	44,5±8,4	51,5±10,0	0,41
Litery N	36,0±9,5	30,0±8,9	30,5±8,9	0,13

Tabela 11. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w pierwszym dniu badań.

D2	CH	O	I	p
TŁP A	39,8±10,1	43,7±13,4	55,6±17,5	0,07
TŁP B	117,0±47,8	111,9±57,2	151,3±76,0	0,53
TŁP B bł	1,0±2,5	0,5±1,7	0,5±3,8	0,90
TS A	26,7±4,7	27,4±4,4	32,5±6,6	0,08
TS B	47,8±22,1	64,7±18,6	80,4±29,5	0,51
TS B bł	2,5±4,4	0,0±1,9	1,5±4,0	0,09
Wyrazy N	48,0±10,6	46,0±5,1	48,5±10,2	0,50
Litery N	32,0±11,7	32,5±8,3	28,0±10,6	0,74

Tabela 12. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w drugim dniu badań.

D3	CH	O	I	p
TŁP A	35,1±7,7	34,7±11,3	39,0±13,6	0,53
TŁP B	109,8±43,9	111,5±44,4	132,1±50,5	0,27
TŁP B bł	0,5±1,2	0,0±1,2	0,5±2,2	0,60
TS A	26,9±4,4	29,0±3,5	30,4±5,7	0,15
TS B	63,5±15,6	63,3±12,0	69,5±23,9	0,71
TS B bł	1,0±3,0	0,5±1,5	2,0±6,2	0,29
Wyrazy N	49,0±10,5	46,0±10,4	49,5±8,3	0,85
Litery N	36,0±12,0	31,5±13,4	27,0±8,6	0,27

Tabela 13. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w trzecim dniu badań.

D4	CH	O	I	p
TŁP A	36,4±8,5	31,9±17,4	37,2±15,0	0,59
TŁP B	96,6±42,9	110,6±54,2	98,3±58,2	0,53
TŁP B bł	0,0±2,7	1,0±0,7	0,0±3,1	0,66
TS A	27,6±4,5	29,1±3,1	29,7±6,3	0,56
TS B	56,1±17,4	57,6±16,8	60,9±20,3	0,92
TS B bł	1,0±3,8	0,0±1,6	1,0±7,6	0,55
Wyrazy N	47,0±23,1	49,0±9,3	51,0±9,4	0,81
Litery N	36,5±18,7	38,5±13,5	30,5±12,4	0,45

Tabela 14. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w czwartym dniu badań.

Wykazano statystycznie istotne różnice w zakresie wykonywania testów psychometrycznych w obrębie poszczególnych grup w okresie od pierwszego do czwartego dnia badania. W grupie CH: skrócenie wykonywania TŁP A i B, zmniejszenie ilości błędów w teście testu Stroop’a B oraz zwiększenie prawidłowych odpowiedzi w Teście Fluencji Słownej w zakresie liter, przy czym zmiany te są istotna dla wyników z dnia drugiego i czwartego (D2 vs D4). W grupie I skrócenie czasu wykonywania zadań wykazano dla TŁP A i B oraz Testu Stroop’a B. Istotne statystycznie wyniki są głównie pomiędzy dniem pierwszym i czwartym badań (D1 vs D4). W grupie O istotność statystyczna wystąpiła dla TŁP A, Testu Stroop’a B oraz Testu Fluencji Słownej kategoria litery i wyrazy, ale pomiędzy dniami pierwszym i trzecim oraz pierwszym i czwartym (D1 vs D3, D1 vs D4). Dodatkowo w grupie pacjentów operowanych (CH), wystąpiło zjawisko pogorszenia tj. wydłużenia czasu wykonywania zadania Testu Stroop’a A pomiędzy pierwszą a kolejnymi dobami badania (D1vsD2, D1vsD3, D1vsD4) (**Tab. 15 - 18**).

CH	D1	D2	D3	D4	P	
TŁP A	41,6±14,6	39,8±10,1	35,1±7,7	36,4±8,5	0,03	D2vsD4
TŁP B	102,5±56,0	117,0±47,8	109,8±43,9	96,6±42,9	0,01	D2vsD4
TŁP B bł	0,0±1,3	1,0±2,5	0,5±1,2	0,0±2,7	0,28	
TS A	23,7±3,8	26,7±4,7	26,9±4,4	27,6±4,5	0,00	D1vsD2 D1vsD3 D1vsD4
TS B	65,0±16,3	47,8±22,1	63,5±15,6	56,1±17,4	0,14	
TS B bł	0,0±1,4	2,5±4,4	1,0±3,0	1,0±3,8	0,01	D2vsD4
Wyrazy N	52,0±8,2	48,0±10,6	49,0±10,5	47,0±23,1	0,59	
Litery N	36,0±9,5	32,0±11,7	36,0±12,0	36,0±18,7	0,01	D2vsD4

Tabela 15. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie pacjentów chirurgicznych.

O	D1	D2	D3	D4	P	
TŁP A	49,5±13,2	43,7±13,4	34,7±11,3	31,9±17,4	0,00	D1vsD3 D1vsD4
TŁP B	124,8±53,4	111,9±57,2	111,5±44,4	110,6±54,2	0,06	
TŁP B bł	0,0±1,9	0,5±1,7	0,0±1,2	1,0±0,7	0,48	
TS A	28,8±5,3	27,4±4,4	29,0±3,5	29,1±3,1	0,91	
TS B	78,3±19,6	64,7±18,6	63,3±12,0	57,6±16,8	0,00	D1vsD3 D1vsD4
TS B bł	0,0±1,9	0,0±1,9	0,5±1,5	0,0±1,6	0,93	
Wyrazy N	44,5±8,4	46,0±5,1	46,0±10,4	49,0±9,3	0,04	D1vsD4
Litery N	30,0±8,9	32,5±8,3	31,5±13,4	38,5±13,5	0,00	D1vsD4

Tabela 16. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie ochotników

I	D1	D2	D3	D4	P	
TŁP A	50,4±21,8	55,6±17,5	39,0±13,6	37,2±15,0	0,01	D1vsD4 D2vsD4
TŁP B	170,5±50,3	151,3±76,0	132,1±50,5	98,3±58,2	0,00	D1vsD4 D2vsD4
TŁP B bł	1,5±2,7	0,5±3,8	0,5±2,2	0,0±3,1	0,53	
TS A	30,6±6,9	32,5±6,6	30,4±5,7	29,7±6,3	0,41	
TS B	77,9±24,2	80,4±29,5	69,5±23,9	60,9±20,3	0,00	D1vsD4
TS B bł	0,0±5,4	1,5±4,0	2,0±6,2	1,0±7,6	0,52	
Wyrazy N	51,5±10,0	48,5±10,2	49,5±8,3	51,0±9,4	0,53	
Litery N	30,5±8,9	28,0±10,6	27,0±8,6	30,5±12,4	0,34	

Tabela 17. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie pacjentów internistycznych

	CH	I	O	D1vsD2	D1vsD3	D1vsD4	D2vsD3	D2vsD4	D3vsD4
TŁP A	0,03	0,01	0,00		0	0,1		CH,I	
TŁP B	0,01	0,00	0,06			1		CH,I	
TŁP B bł	0,28	0,53	0,48						
TS A	0,00	0,41	0,91	CH	CH	CH			
TS B	0,14	0,00	0,00		0	0,1			
TS B bł	0,01	0,52	0,93					CH	
Wyrazy N	0,59	0,53	0,04			0			
Litery N	0,01	0,34	0,00			0		CH	

Tabela 18. Zestawienie wyników testów psychometrycznych w grupach badanych - korelacje pomiędzy poszczególnymi dniami badania. Kolorem czerwonym zaznaczono pogorszenie uzyskanych wyników w grupie CH.

5.3. Ocena częstości występowania oraz nasilenia zaburzeń przetwarzania wybranych ram czasowych

W porównaniu wartości DJR pomiędzy grupami CH, O oraz I, wystąpiła istotnie statystyczna różnica w pierwszym dniu badań w zakresie 1 sekundy ($p=0,04$), na którą wpływa różnica pomiędzy grupą CH i O ($p=0,04$) oraz w zakresie 2 sekund ($p=0,01$), gdzie zachodzi istotnie statystyczna różnica pomiędzy grupą CH i I ($p=0,02$) (Tab. 19).

DJR/Grupa	CH	O	I	p	
D1[1s]	0,923±0,2	1,142±0,5	0,938±1,4	0,04	CHvsO p=0,04
D1[2s]	0,782±0,2	0,943±0,2	1,038±0,8	0,01	CHvsI p=0,02
D1[5s]	0,857±0,1	0,800±0,1	0,845±0,6	0,93	
D1[7s]	0,857±0,1	0,660±0,1	0,883±0,3	0,35	
D2[1s]	0,846±0,3	1,023±0,2	0,950±1,1	0,13	
D2[2s]	0,803±0,2	1,128±0,2	0,934±0,7	0,06	
D2[5s]	0,889±0,2	0,888±0,1	0,915±0,7	0,76	
D2[7s]	0,897±0,2	0,743±0,2	0,896±0,5	0,61	
D3[1s]	0,981±0,2	1,015±0,3	1,367±0,5	0,41	
D3[2s]	0,927±0,1	0,998±0,2	1,172±0,5	0,24	
D3[5s]	0,946±0,1	0,915±0,1	1,024±0,4	0,49	
D3[7s]	0,917±0,1	0,897±0,1	0,937±0,3	0,62	
D4[1s]	1,149±0,2	1,212±0,2	1,169±0,5	0,38	
D4[2s]	0,897±0,2	1,075±0,2	1,045±0,4	0,19	
D4[5s]	0,914±0,2	0,884±0,1	0,954±0,3	0,42	
D4[7s]	0,913±0,2	0,928±0,1	0,927±0,2	0,70	

Tabela 19. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w poszczególnych dniach badania pomiędzy grupami badanymi. p – poziom istotności

W poszczególnych dniach badania nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w zakresie przetwarzania ram czasowych (1-, 2-, 5- i 7 - sekundowych) w obrębie grupy CH i I. W grupie O istnieje istotna statystycznie różnica dla wartości DJR 7 sekund. (**Tab. 20 - 22**).

DJR (*Duration Judgment Ratio*) - współczynnika czasu trwania; p- poziom istotności

DJR(CH)/ Doba	D1	D2	D3	D4	P
1s	0,923±0,2	0,846±0,3	0,981±0,2	1,149±0,2	0,24
2s	0,782±0,2	0,803±0,2	0,927±0,1	0,897±0,2	0,14
5s	0,857±0,1	0,889±0,2	0,946±0,1	0,914±0,2	0,13
7s	0,857±0,1	0,897±0,2	0,917±0,1	0,913±0,2	0,19

Tabela 20. Porównanie wartości DJR w grupie pacjentów chirurgicznych w poszczególnych dniach badania.

DJR (I)/ Doba	D1	D2	D3	D4	P
1s	0,938±1,4	0,950±1,1	1,367±0,5	1,169±0,5	0,66
2s	1,038±0,8	0,934±0,7	1,172±0,5	1,045±0,4	0,66
5s	0,845±0,6	0,915±0,7	1,024±0,4	0,954±0,3	0,10
7s	0,883±0,3	0,896±0,5	0,937±0,3	0,927±0,2	0,26

Tabela 21. Porównanie wartości DJR w grupie pacjentów internistycznych w poszczególnych dniach badania.

DJR(O)/ Doba	D1	D2	D3	D4	P
1s	1,142±0,5	1,023±0,2	1,015±0,3	1,212±0,2	0,15
2s	0,943±0,2	1,128±0,2	0,998±0,2	1,075±0,2	0,69
5s	0,800±0,1	0,888±0,1	0,915±0,1	0,884±0,1	0,35
7s	0,660±0,1	0,743±0,2	0,897±0,1	0,928±0,1	0,04

Tabela 22. Porównanie wartości DJR w grupie ochotników w poszczególnych dniach badania.

W porównaniu niedoszacowania/przeszacowania wartości DJR pod względem wartości wzorcowej w grupach badanych w poszczególnych dniach badań, wystąpiła istotna statystycznie różnica w pierwszym dniu badań dla 1 sekundy ($p=0,03$). W porównaniu wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w poszczególnych grupach pacjentów (CH, O, I), pomiędzy poszczególnymi dniami badania (D1 vs D2, D1 vs D3, D1 vs D4, D2 vs D3, D2 vs D4) nie wystąpiły istotne statystycznie różnice (**Tab. 23 - 26**).

CH(p)/DJR	D1 vs D2	D2 vs D3	D1 vs D3	D1 vs D4	D2 vs D4	D3 vs D4
1s	1,00	0,47	0,37	0,13	0,22	0,37
2s	0,22	0,68	0,07	0,61	1,00	1,00
5s	0,61	0,13	0,22	0,37	0,37	0,61
7s	1,00	0,61	0,44	0,07	0,37	0,61

Tabela 23. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w grupie pacjentów chirurgicznych pomiędzy poszczególnymi dniami badania. p – poziom istotności

O(p)/DJR	D1 vs D2	D2 vs D3	D1 vs D3	D1 vs D4	D2 vs D4	D3 vs D4
1s	0,37	0,47	0,37	1,00	0,61	0,47
2s	0,28	0,61	0,68	0,37	1,00	1,00
5s	0,24	0,24	0,47	0,24	0,47	0,24
7s	1,00	1,00	0,47	0,47	1,00	0,47

Tabela 24. Porównanie wartości DJR dla 1,2, 5 i 7 sekund w grupie ochotników pomiędzy poszczególnymi dniami badania. p – poziom istotności

I(p)/DJR	D1 vs D2	D2 vs D3	D1 vs D3	D1 vs D4	D2 vs D4	D3 vs D4
1s	1,00	0,47	0,24	0,133	0,24	1,00
2s	0,61	1,00	1,00	1,0	1,00	0,61
5s	1,00	0,24	0,47	1,0	0,47	1,00
7s	1,00	0,47	1,00	0,24	1,00	1,00

Tabela 25. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w grupie pacjentów internistycznych pomiędzy poszczególnymi dniami badania. p – poziom istotności

DJR	p	DJR	p
D1[1s]	0,03	D3[1s]	0,91
D1[2s]	0,05	D3[2s]	0,60
D1[5s]	0,50	D3[5s]	0,16
D1[7s]	0,50	D3[7s]	0,32
D2[1s]	0,77	D4[1s]	0,74
D2[2s]	0,09	D4[2s]	0,11
D2[5s]	0,18	D4[5s]	0,73
D2[7s]	0,79	D4[7s]	0,85

Tabela 26. Porównanie wartości DJR pod względem niedoszacowania/przeszacowania wartości wzorcowej przez pacjentów w grupach badanych w poszczególnych dniach badań.

Badając wpływ płci na przetwarzanie ram czasowych stwierdzono występowanie korelacji pomiędzy płcią a wartością współczynnika DJR dla grupy CH w zakresie 1 sekundy w trzecim dniu badań ($p=0,006$), 2 sekund w trzecim dniu badań ($p=0,001$) oraz dla grupy I w zakresie 1 sekundy w pierwszym dniu badań ($p=0,03$), 2 sekund w drugim dniu badań ($p=0,03$), 1 sekundy w trzecim dniu badań ($p=0,03$), 2 sekund w trzecim dniu badań ($p=0,01$) oraz w czwartym dniu badań w zakresie 1 sekundy ($p=0,02$) i 2 sekund ($p=0,02$). Dla grupy O nie wystąpiły żadne istotne statystycznie korelacje pomiędzy płcią a wartością DJR w poszczególnych dniach badania (**Tab. 27**).

K/M(p)/DJR	CH (5/15)	I (5/5)	O (7/3)
D1[1s]	0,72	0,03	0,36
D1[2s]	0,19	0,09	0,06
D1[5s]	0,86	0,21	0,81
D1[7s]	0,29	0,40	0,36
D2[1s]	0,08	0,14	0,64
D2[2s]	0,86	0,03	0,49
D2[5s]	1,00	0,09	0,81
D2[7s]	0,06	0,29	0,81
D3[1s]	0,00	0,03	0,81
D3[2s]	0,00	0,01	0,49
D3[5s]	0,66	0,06	0,64
D3[7s]	1,00	0,09	0,81
D4[1s]	0,68	0,02	1,00
D4[2s]	0,41	0,02	1,00
D4[5s]	0,50	0,09	0,49
D4[7s]	0,50	0,21	0,36

Tabela 27. Korelacje płci pacjentów w grupach badanych ze współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania. p – poziom istotności

Badając wpływ miejsca zamieszkania na przetwarzanie ram czasowych nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami badanymi (**Tab. 28**).

Miejsce zamieszkania(p)/DJR	CH	I	Miejsce zamieszkania(p)/DJR	CH	I
D1[1s]	0,82	1,00	D3[1s]	0,76	1,00
D1[2s]	0,96	1,00	D3[2s]	0,23	0,54
D1[5s]	0,91	0,64	D3[5s]	0,25	0,87
D1[7s]	0,95	0,27	D3[7s]	0,60	1,00
D2[1s]	0,71	0,35	D4[1s]	0,95	0,64
D2[2s]	0,80	1,00	D4[2s]	0,69	0,87
D2[5s]	0,40	0,87	D4[5s]	0,76	0,44
D2[7s]	0,40	0,35	D4[7s]	0,55	0,54

Tabela 28. Korelacje miejsca zamieszkania pacjentów w grupach badanych z współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania. Pacjenci z grupy O byli mieszkańcami Poznania. p – poziom istotności

Oceniając wpływ wykształcenia na przetwarzanie ram czasowych, wykazano istotne statystycznie różnice w grupie I (DJR dla 1 sekundy w 1 dniu, dla 2 sekund w 2 dniu, dla 1 i 2 sekund w 3 i 4 dniu badań) oraz dla grupy O (w 2 dniu badań dla wartości 2, 5 i 7 sekund). Nie wykazano jednak znamiennej różnicy w wykształceniu pomiędzy grupami O, I oraz CH ($p=0,45$) (**Tab. 29, Tab. 30**).

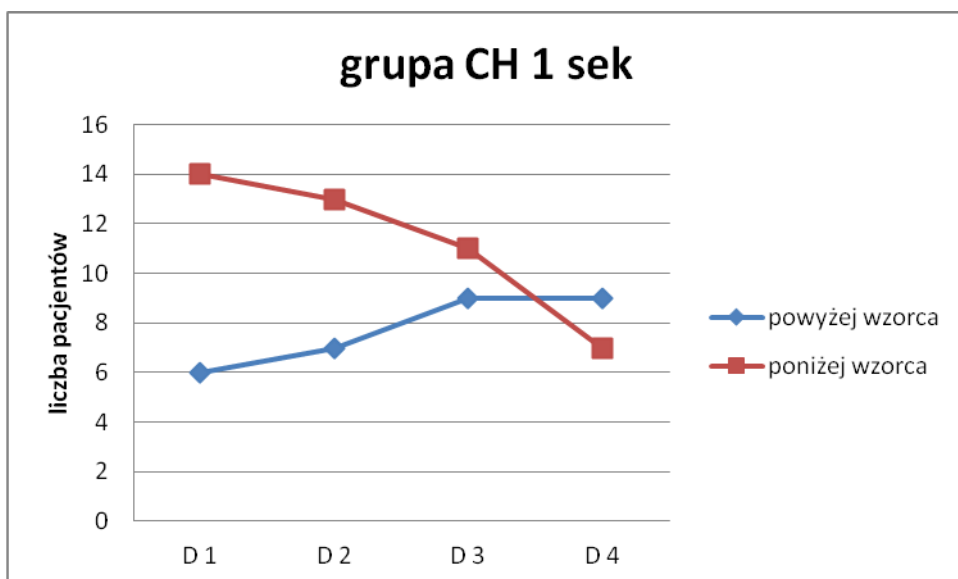
Wykształcenie(p)/DJR	CH	I	O
D1[1s]	0,90	0,00	0,10
D1[2s]	0,93	0,43	0,24
D1[5s]	0,50	0,70	0,91
D1[7s]	0,27	0,95	0,59
D2[1s]	0,24	0,34	0,33
D2[2s]	0,95	0,02	0,02
D2[5s]	0,52	0,34	0,04
D2[7s]	0,28	0,87	0,04
D3[1s]	0,08	0,02	0,06
D3[2s]	0,18	0,01	0,59
D3[5s]	0,91	0,13	0,10
D3[7s]	0,76	0,18	0,16
D4[1s]	0,91	0,04	0,16
D4[2s]	0,31	0,04	0,59
D4[5s]	0,52	0,38	0,74
D4[7s]	0,53	0,70	0,33

Tabela 29. Korelacja wykształcenie chorych z grup badanych ze współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania. p – poziom istotności

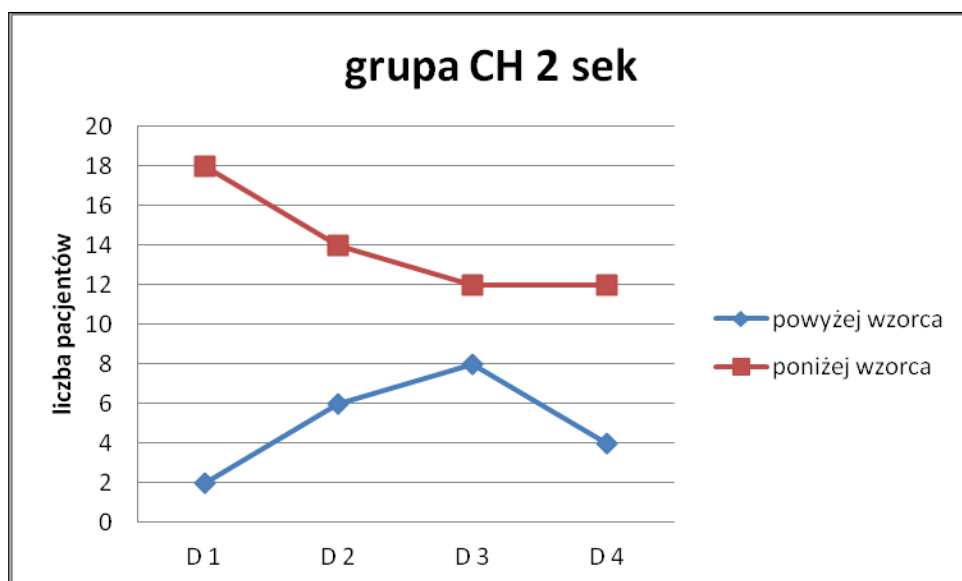
Grupa/ wykształcenie	podstawowe	średnie	wyższe	zawodowe	Razem
CH	4	4	11	1	20
O	0	4	6	0	10
I	1	3	5	1	10
Ogół	5	11	22	2	40

Tabela 30. Wykształcenie pacjentów biorących udział w badaniu w poszczególnych grupach.

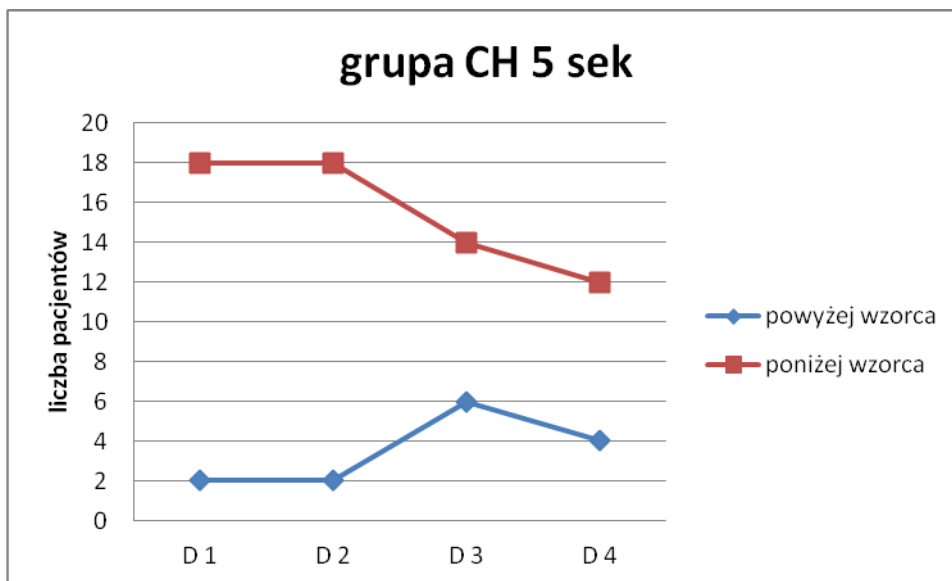
Podczas przetwarzania ram czasowych potwierdzone zostało zjawisko opisane przez Karla von Vierordt'a, polegające na przeszacowywaniu krótkich odcinków czasu, a niedoszacowaniu odcinków dłuższych. We wszystkich grupach poddanych badaniu, uzyskano efekt niedoszacowania odcinków 5 - i 7 - sekundowych w poszczególnych dniach badania. W przypadku odcinków 1 sekundowych efekt przeszacowania widoczny jest od początku badań tj. pierwszego dnia w grupie ochotników, a dla wzorca 2 - sekundowego od 2 dnia badania w tej grupie. W grupie I, efekt ten pojawia się w 3 dniu badań zarówno dla 1 jak i 2 sekund, przy czym odcinek 2 - sekundowy jest przeszacowywany i nieoszacowywany przez tę samą ilość badanych przez pierwsze dwa dni. W grupie CH efekt ten wystąpił jedynie dla wartości 1 sekundy w czwartym dniu badań (**Wyk. 3 – 14**).



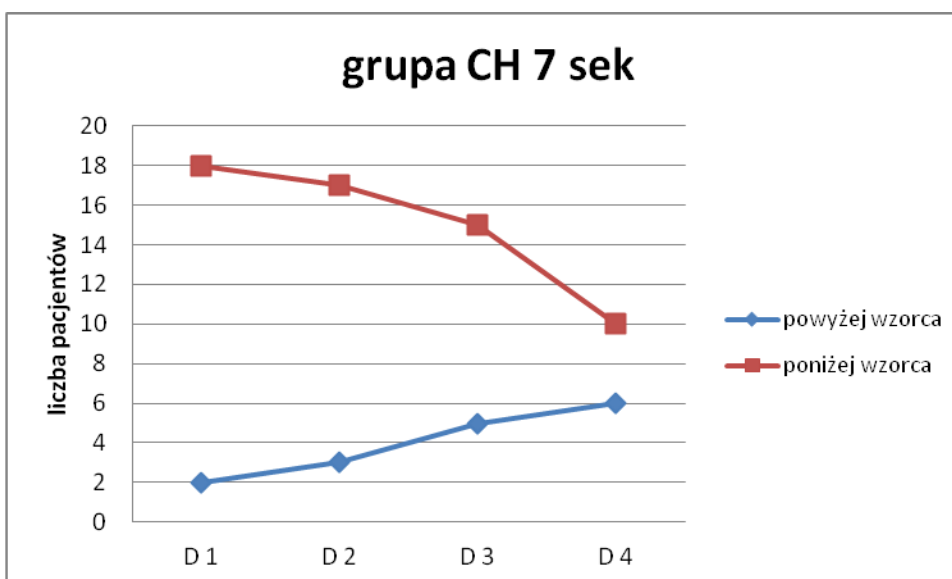
Wykres 3. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 - sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań.



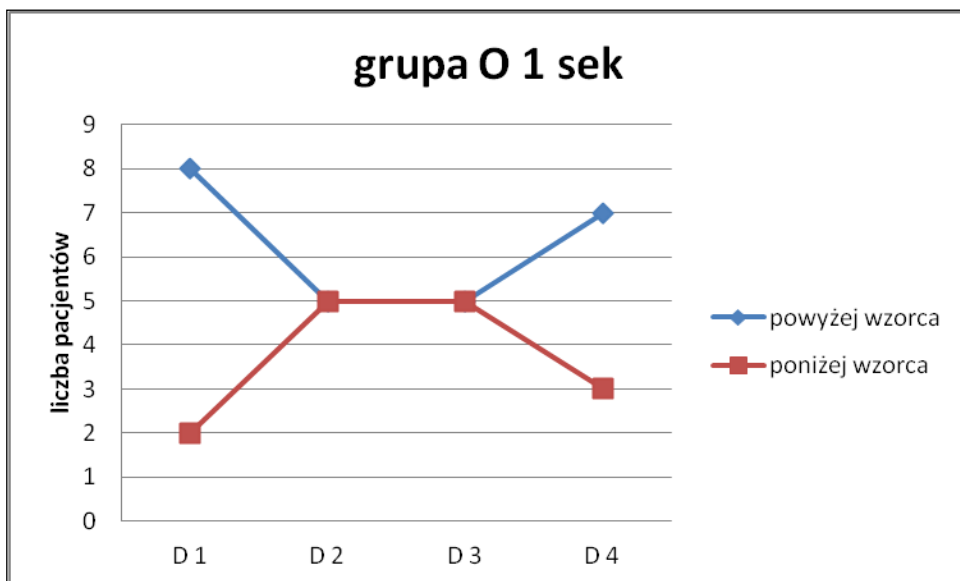
Wykres 4. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 - sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań.



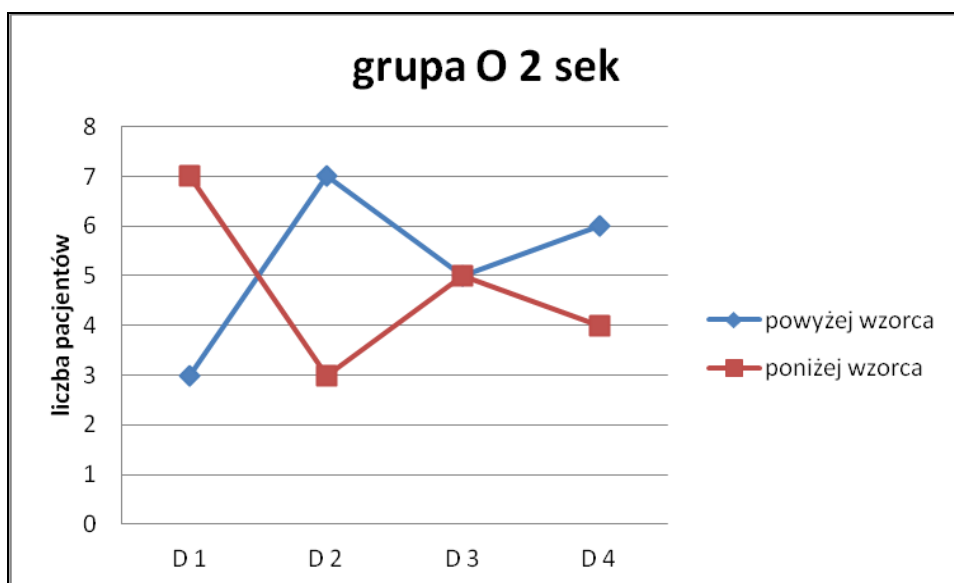
Wykres 5. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 - sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań.



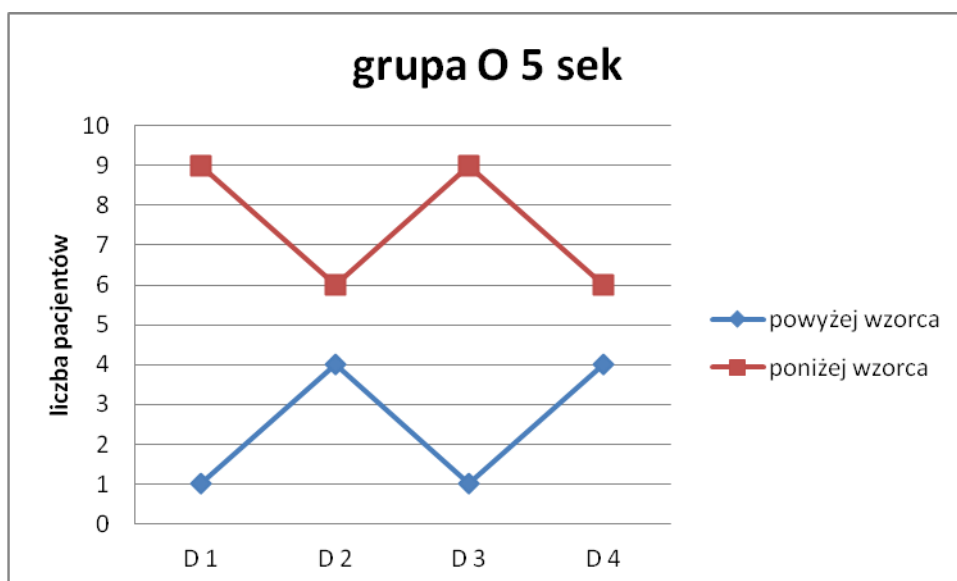
Wykres 6. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 - sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań.



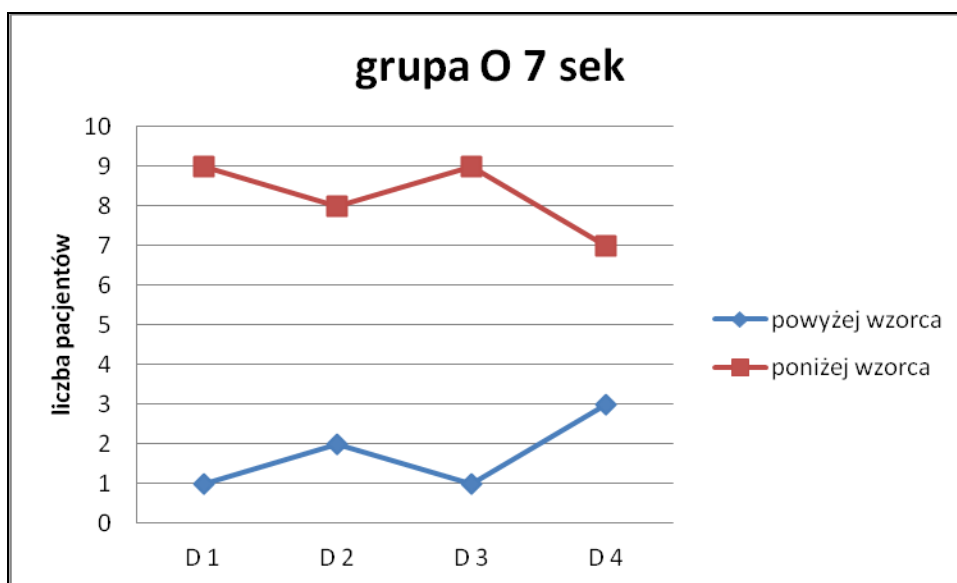
Wykres 7. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 - sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań.



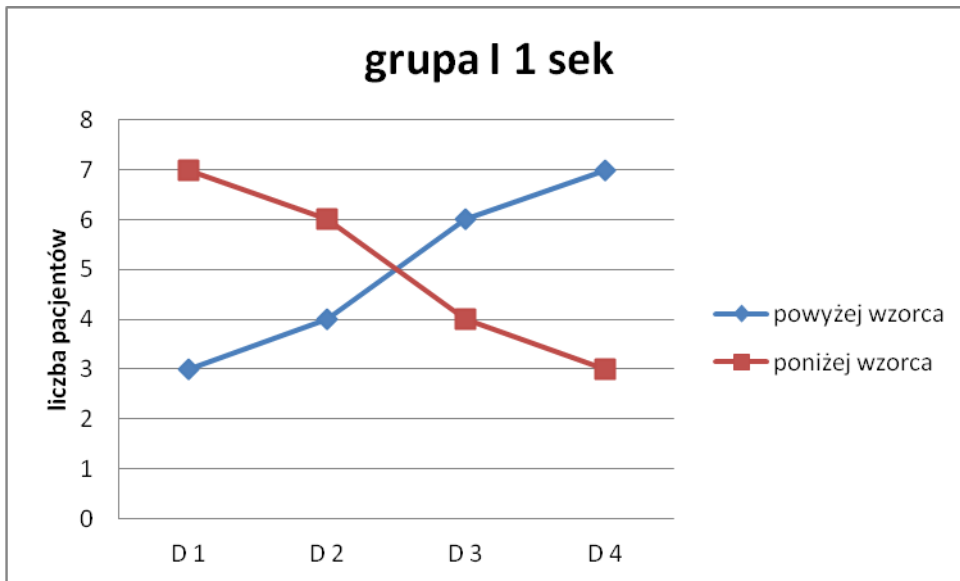
Wykres 8. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań.



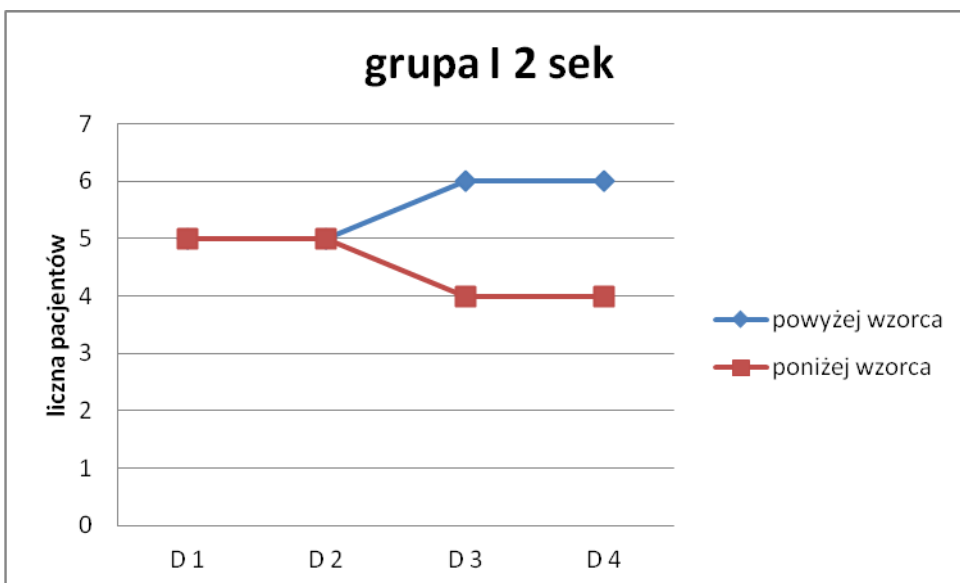
Wykres 9. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań.



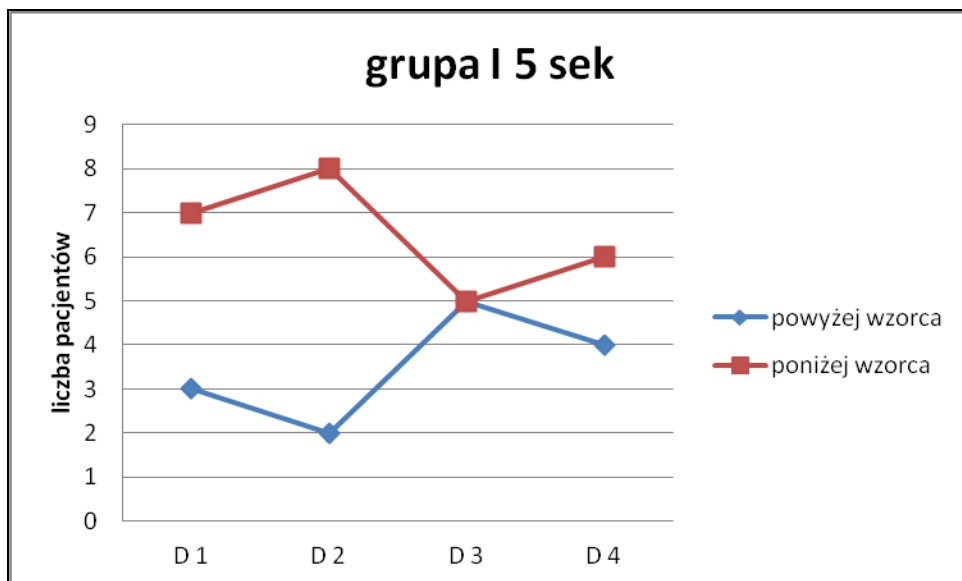
Wykres 10. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań.



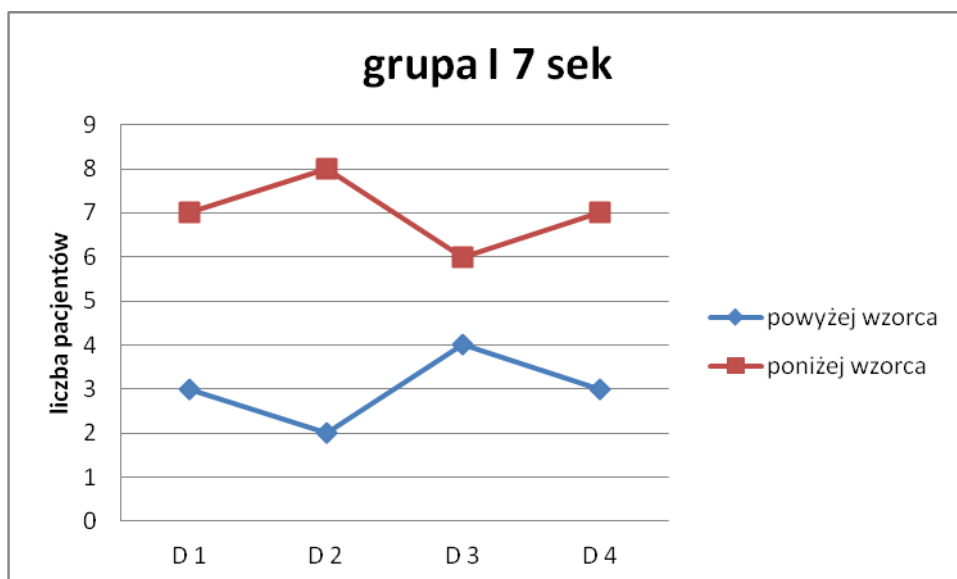
Wykres 11. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań.



Wykres 12. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań.



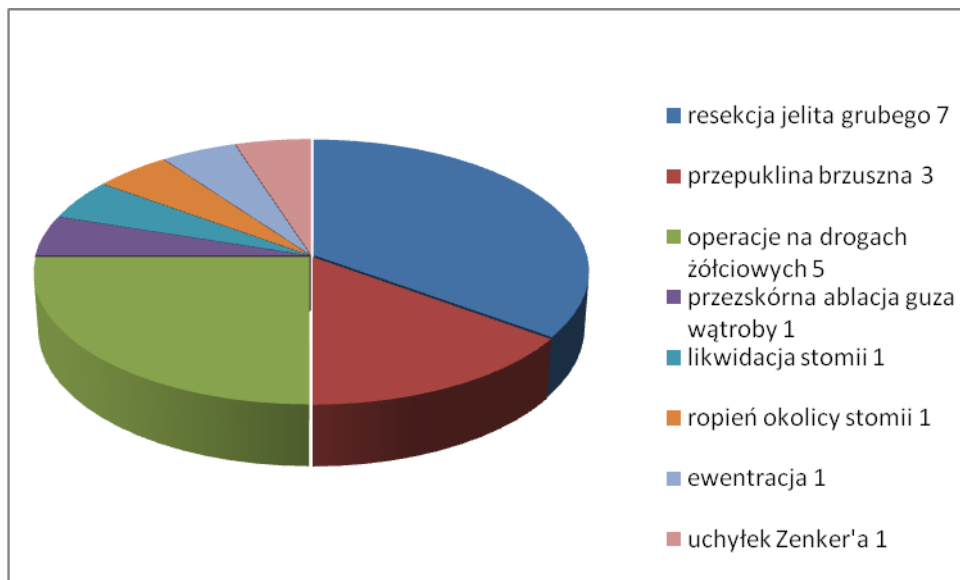
Wykres 13. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań.



Wykres 14. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań.

5.4. Zabieg operacyjny

Pacjenci z grupy CH poddawani byli zabiegom operacyjnym w obrębie jamy brzusznej oraz przetyku (**Wyk. 15**). Średni czas zabiegu wynosił 141 minut. U pięciu pacjentów oprócz znieczulenia ogólnego założony został cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej w odcinku piersiowym kręgosłupa w celu podawania leków znieczulenia miejscowego (Bupiwakaina w 0,1 % roztworze) podczas zabiegu i w okresie 1 do 3 dni po zabiegu. Podczas zabiegów nie odnotowano znaczących wahań ciśnienia tętniczego krwi, czynności pracy serca, ciepłoty ciała, wysycenia krwi tętniczej tlenem. Żaden z chorych nie zgłaszał przebudzenia podczas zabiegu operacyjnego, ani żadnych innych nieprzyjemnych wspomnień związanych z zabiegiem.



Wykres 15. Zabiegi, którym poddani zostali chorzy z grupy CH.

5.5. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań

W okresie pooperacyjnym, podczas każdego badania we wszystkich grupach biorących udział w badaniach dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi metodą pośrednią (MAP, *mean arterial pressure*, średnie ciśnienie tętnicze), czynności serca (HR),

ciepłoty ciała (Temp.), saturacji krwi tętniczej tlenem (SPO2), oraz oceniano wystąpienie dolegliwości bólowych (przy pomocy skali numerycznej, *Number Rating Scale* – NRS). Porównując poszczególne parametry w kolejnych dniach badań wśród wszystkich grup biorących udział w badaniu, wykazano brak istotnych różnic statystycznych w pierwszym dniu badań ($p < 0,05$). W drugim dniu badań wystąpiła istotna statystycznie różnica w zakresie dolegliwości bólowych (O vs CH), wysycenia krwi tętniczej tlenem (O vs CH, I vs CH) oraz ciepłoty ciała (O vs CH, I vs CH). W trzecim dniu badań wystąpiła istotnie znamienne różnica w zakresie dolegliwości bólowych (O vs CH), wysycenia krwi tętniczej tlenem (O vs CH, I vs CH) a w czwartym dniu badań istotna statystycznie różnica dla wartości NRS oraz saturacji krwi tętniczej, odpowiednio pomiędzy grupą O vs CH i I vs CH. W poszczególnych dniach badań, w grupie chorych operowanych (CH), wykazano istotną różnicę w zakresie wartości NRS (D1 vs D2, D1 vs D3, D1 vs D4), saturacji krwi tętniczej tlenem (D1 vs D2, D1 vs D3, D1 vs D4, D2 vs D4, D3 vs D4) oraz ciepłoty ciała (D1 vs D2, D2 vs D3) i średniego ciśnienia tętniczego krwi (D1 vs D4, D2 vs D4, D3 vs D4). W grupie I wykazano jedynie istotną zależność dla wartości NRS (D2 vs D4), a w grupie O dla wartości SPO2 (D2 vs D4). Nie wystąpiły istotne statystycznie różnice ani pomiędzy grupami ani w zakresie poszczególnych dni badania dla wartości HR i MAP (Tab. 31 - 33).

Grupa/ parametr	NRS	SPO2	Temp	HR	MAP
CH D1	0,95±2,1	96,75±1,3	36,50±0,3	71,85±13,8	102,88±14,4
I D1	2,40±3,3	97,50±0,7	36,29±0,3	70,50±14,0	91,63±12,8
O D1	0,00±0,0	97,30±1,0	36,36±0,3	77,90±11,9	96,00±34,2
CH D2	3,60±2,1	92,95±3,3	36,88±0,5	79,00±14,0	96,66±16,2
I D2	2,60±2,9	96,50±1,5	36,40±0,3	74,10±14,0	95,43±12,7
O D2	0,50±1,2	96,70±1,0	36,41±0,2	74,30±14,3	99,80±11,6
CH D3	3,255±1,8	93,45±3,2	36,60±0,4	74,25±12,0	97,78±14,7
I D3	1,60±2,2	96,90±0,9	36,24±0,5	67,30±15,7	88,46±7,7
O D3	0,00±0,00	97,20±0,7	36,43±0,2	78,20±11,1	94,70±6,5
CH D4	3,37±2,8	94,75±2,2	36,63±0,5	76,43±10,9	76,45±40,9
I D4	1,40±2,2	97,50±0,8	36,25±0,2	69,40±13,9	89,43±7,5
O D4	0,00±0,0	97,32±0,6	36,46±0,3	76,40±9,7	100,33±14,6

Tabela 31. Wartości średnie parametrów mierzonych podczas badań

	NRS		SPO2		Temp		HR	MAP
D1	0,06		0,19		0,24		0,41	0,35
D2	0,00	OvsCH p=0,00	0,00	lvsCH p=0,02 OvsCH p=0,00	0,00	lvsCH p=0,02 OvsCH p=0,02	0,56	0,78
D3	0,00	OvsCH p=0,00	0,00	OvsCH p=0,00 lvsCH p=0,01	0,08		0,16	0,08
D4	0,00	OvsCH p=0,00	0,00	lvsCH p=0,01	0,10		0,27	0,12

Tabela 32. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań (ból - NRS, wysycenie krwi tętniczej tlenem - SPO2, ciepota ciała - Temp., ciśnienie tętnicze krwi - BP, czynność serca - HR).

	NRS	SPO2	Temp.	MAP
CH	D1 vs D2, p=0,00	D1 vs D2, p=0,00	D1 vs D2, p=0,00	D1 vs D4, p=0,00
	D1 vs D3, p=0,00	D1 vs D3, p=0,00	D2 vs D3, p=0,00	D2 vs D4, p=0,04
	D1 vs D4, p=0,02	D1 vs D4, p=0,00		D3 vs D4, p=0,02
		D2 vs D4, p=0,00		
		D3 vs D4, p=0,04		
I	D2 vs D4, p=0,03			
O		D2 vs D4, p=0,02		

Tabela 33. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań – zestawienie porównania poszczególnych dni badań.

5.6. Opis przypadku delirium pooperacyjnego

U jednej chorej z grupy chirurgicznej (B.M. lat 78, BMI 30, wykształcenie podstawowe, ASA 2, nadciśnienie tętnicze, choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa, stan po usunięciu tarczycy w chwili badania w eutyreozie, zamieszkująca miasto o liczbie ludności 100 do 200 tysięcy mieszkańców), w drugiej dobie po zabiegu operacyjnym, wystąpiło delirium pooperacyjne. Podczas badań kwalifikujących chora uzyskała 28 punktów w MMSE, 3 punkty w Geriatrycznej Skali Depresji, poziom 0 w Teście Rysowania Zegara oraz poniżej 150 jednostek stresu w Skali Wydarzeń Życiowych. Operowana z powodu przepukliny pępkowej. Do oceny delirium zastosowano algorytm *Confusion Assessment Method* (Tab. 6). Chora spełniała pierwsze trzy kryteria skali: od godzin przedpołudniowych wystąpiła nagła zmiana stanu psychicznego chorej, senność, brak możliwości skupienia uwagi. Pacjentka nie była w stanie wykonać testów psychometrycznych ani wziąć udział w badaniu przetwarzania ram czasowych. Ciężota ciała 38,0 °C, ciśnienie tętnicze krwi 145/85, tętno 87/minutę, ból w skali NRS chora określiła jako 3. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w tym dniu,

jedynym odchyleniem była leukocytoza (13 000/ μ l). Zastosowano leczenie przeciwgorączkowe (metamizol 2g i.v.), przetoczono dożylnie dodatkowo 500 ml krystaloidów. Z powodu utrzymującego się delirium, chorej podano haloperidol (1 mg s.l.). Uzyskano poprawę stanu psychicznego pacjentki, obniżenie ciśnienia krwi i czynności serca odpowiednio do wartości 117/53 mmHg i 58/minutę oraz ciepłotę ciała do 36,8°C. W kolejnych dniach pobytu nie odnotowano wahań podstawowych parametrów hemodynamicznych, ciepłoty ciała, saturacji krwi tętniczej tlenem ani zaburzeń stanu psychicznego. Liczba leukocytów ulegała stopniowemu obniżeniu (12 000/ μ m – 9500/ μ m – 7800/ μ m). Chora została wypisana w piątej dobie po zabiegu, w stanie ogólnym dobrym.

6. Dyskusja

Badania, które miały na celu ocenę funkcji poznawczych oraz przetwarzania wybranych ram czasowych wśród chorych w wieku podeszłym, przeprowadzono w okresie okołoperacyjnym, czyli bezpośrednio przed zabiegiem oraz pierwszych trzech dobach po operacji. Jest to czas, w którym anestezjolog jest w szczególny sposób odpowiedzialny za chorego. Przygotowanie go do znieczulenia poprzez zebranie wywiadu, zlecenie ewentualnych dodatkowych badań i ocenę na jakie komplikacje dany pacjent jest w szczególności narażony, jest aspektem pracy anestezjologa, który bezpośrednio koreluje z przebiegiem znieczulenia i samej operacji. Wpływa też na okres pooperacyjny, a więc okres rekonwalescencji, a czasem dalszego etapu leczenia. Grupy uczestniczące w badaniu, to osoby w szczególności narażone na dodatkowe powikłania okołoperacyjne, jakimi mogą być zaburzenia funkcji poznawczych. Jest to grupa osób zwykle już obciążona licznymi schorzeniami układowymi, a dodatkowo coraz bardziej obecna w medycynie zabiegowej. Lepszy poziom opieki okołoporodowej, spadek śmiertelności niemowląt przy zmniejszeniu wskaźnika urodzin i jednoczesnej poprawie standardów żywienia, zwiększeniu zasięgu podstawowej ochrony zdrowia oraz rozwój medycyny przyniosły wzrost populacji i procentowego udziału osób w wieku podeszłym w populacji ogólnej. Na świecie, populacja ludzi po 60 roku życia w okresie od roku 1950 do 2000 zwiększyła się prawie trzykrotnie, tj. z 205 do 606 milionów. Przyrost liczby ludności w wieku podeszłym jest szybszy niż całkowity przyrost ludności na świecie, a różnica w tempie wzrostu pomiędzy nimi ciągle narasta. Największy odsetek osób po 60 roku życia żyje obecnie w Europie. W roku 2000 stanowili oni 20 % populacji europejskiej a według prognoz w roku 2050 będzie to już 37 %, przy czym populacja osób w wieku lat 80 i więcej osiągnie 11,4 %. Odpowiednio odsetek ludności po 65 roku życia w okresie 50 lat wzrośnie na terenie Europy z 15 % do 30 %, a w Afryce z 3 % do 7 %. Do niedawna granicę starości wyznaczał 60. rok życia, a obecnie przesuwają się ona w kierunku 70. roku życia, przy czym według klasyfikacji rekomendowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wiek podeszły to okres pomiędzy 65. a 79. rokiem życia, a o starości zaawansowanej mówimy po 80. roku życia (**130, 145**). Prognozy demograficzne nie pozostawiają żadnych wątpliwości, że jest to proces

jednokierunkowy i progresywny. Należy więc objąć tych właśnie pacjentów szczególną opieką, gdyż już w niedalekiej przyszłości staną się głównym odbiorcą usług medycznych.

Wśród chorych, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniach, wyłoniono grupę dość jednorodną, co miało na celu wykluczenie wielu czynników innych niż zabieg operacyjny i znieczulenie, które mogły wpływać na oceniane wielkości. Przedział wiekowy chorych, którzy przystąpili do badań miał swoje odbicie w kilku parametrach. Grupy badane nie były jednorodne pod względem płci ($p=0,05$). Wśród pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu, tj. powyżej 65 roku życia, znaczną większość stanowiły kobiety. W roku 2005 na 100 mężczyzn w Polsce przypadało 107 kobiet w populacji ogólnej. W przedziale wiekowym 60 – 64 lata odpowiednio 121, 65 - 69 lat 134, 70 – 74 lata 149, 75 – 79 lat - 178, 80 – 84 lata 226, a powyżej 85 roku życia 277 kobiet przypada na 100 mężczyzn (co stanowi 73,5 % ludności w tym wieku). Przeciętne trwanie życia wśród ludności polskiej urodzonej w 2005 roku wyniesie według prognozy Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) 79,4 roku dla kobiet i 70,8 roku dla mężczyzn. Wskaźnik płci (czyli ilość mężczyzn przypadająca na 100 kobiet) dla populacji ogólnej w przypadku utrzymania się obecnych tendencji w krajach rozwiniętych powinien wynieść 78 w roku 2025, przy wzroście z 41 do 53 dla grupy w wieku powyżej 80 lat (95). Kobiety stanowią i będą nadal stanowić większość w populacji osób starszych. Te różnice płciowe w zakresie długości życia w całej populacji, mają zapewne wpływ na różnice płciowe oraz ryzyko okołoperacyjne ASA (*American Society of Anesthesiologists*) w obrębie grupy osób biorących udział w badaniu. W grupie ochotników, pacjentów Poradni Lekarza Rodzinnego, częściej do udziału w projekcie badawczym zgłaszały się kobiety (K/M = 7/3). Grupa chorych chirurgicznych wymagających leczenia, a tym samym w gorszym stanie ogólnym, to w przeważającej większości mężczyźni (K/M = 5/15), przy czym grupa chorych oddziału chorób wewnętrznych składała się w równej mierze z mężczyzn i kobiet (K/M = 5/5). Wszyscy pacjenci z grupy O zostali zakwalifikowani po względem ryzyka okołoperacyjnego do grupy ASA 2, co daje istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami $p=0,03$. Jak się wydaje, do wzięcia udziału w badaniu zgłosili się chorzy mniej obciążeni schorzeniami układowymi (głównie kobiety), co umożliwiło im przybycie do miejsca, w którym odbywały się badania przez 4 kolejne dni. Proporcje płciowe chorych w grupie I, a także CH są zapewne odzwierciedleniem stanu zdrowia, a co za tym idzie odpowiedniej kwalifikacji ASA. Ze względu na warunki techniczne i lokalowe przeprowadzenie badań

konieczne było na terenie Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu, co znacznie utrudniło udział grupy ochotników z poza terenu miasta i wpłynęło tym samym na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami pod względem miejsca zamieszkania ($p=0,01$) - wszyscy chorzy z grupy O byli mieszkańcami miasta Poznań (tj. > 500 000 mieszkańców), a chorzy z pozostałych grup pochodzili z różnych miejscowości, również ze wsi.

Dokonując kwalifikacji chorych do badania wykluczono tych, których przeszłość medyczna mogłaby wpływać na funkcje poznawcze w okresie okołoperacyjnym: chorych z ze schorzeniami psychiatrycznymi, chorobami neurologicznymi, po udarach mózgu, uzależnionych od alkoholu i substancji psychoaktywnych, z zaburzeniami elektrolitowymi, hormonalnymi, niedokrwistością, pobierających leki, które wpływają na funkcje poznawcze, niestabilnych hemodynamicznie oraz z uogólnionym stanem zapalnym i w terminalnym stadium choroby nowotworowej (**16, 38, 58, 198**).

Zastosowany w badaniu panel testów psychometrycznych, został wybrany po konsultacji z psychiatrą. Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE) jako szybki i łatwy do przeprowadzenia test przesiewowy, ma już swoją uznaną pozycję zarówno w samej psychiatrii, jak i w medycynie okresu okołoperacyjnego. W przeprowadzonych badaniach, wyniki które uzyskano u chorych zostały skorygowane przez uwzględnienie poziomu edukacji i wieku badanego, z zastosowaniem algorytmu Mungas i wsp. (Rekomendacje IGERO, 2006). Wartości liczbowe dodajemy tu do wyniku tzw. "surowego" MMSE (czułość 86 %, specyficzność 92 %), uzyskując wynik z minimalnym wpływem tych czynników (czułość 92 %, specyficzność 99 %) (**15, 77**). Zaletą MMSE jest niezależność wyników od płci osób badanych, co w przypadku grupy biorącej udział w moich badaniach jest istotne. MMSE stosowana jest jako test przesiewowy, wykrywający zaburzenia poznawcze i otępienie, najczęściej w połączeniu z Testem Rysowania Zegara (TRZ), w celu zwiększenia wiarygodności. Test ten ocenia zdolności wzrokowo - przestrzenne, konstrukcyjne oraz myślenie abstrakcyjno - pojęciowe u badanego. Czas wykonania obu testów w sumie nie przekracza zwykle 10 minut, co także jest ich zaletą (**19, 75, 83, 125, 141, 155, 195, 198**). TRZ jest testem o stosunkowo niewielkiej zależności od czynników kulturowych, dobrej zgodności z MMSE oraz Geriatryczną Skalą Depresji (GDS) a jego czułość i specyficzność wynosi w wersji Shulman'a odpowiednio 86 % i 72 %. Geriatryczna Skala Depresji (GDS), znalazła zastosowanie jako test

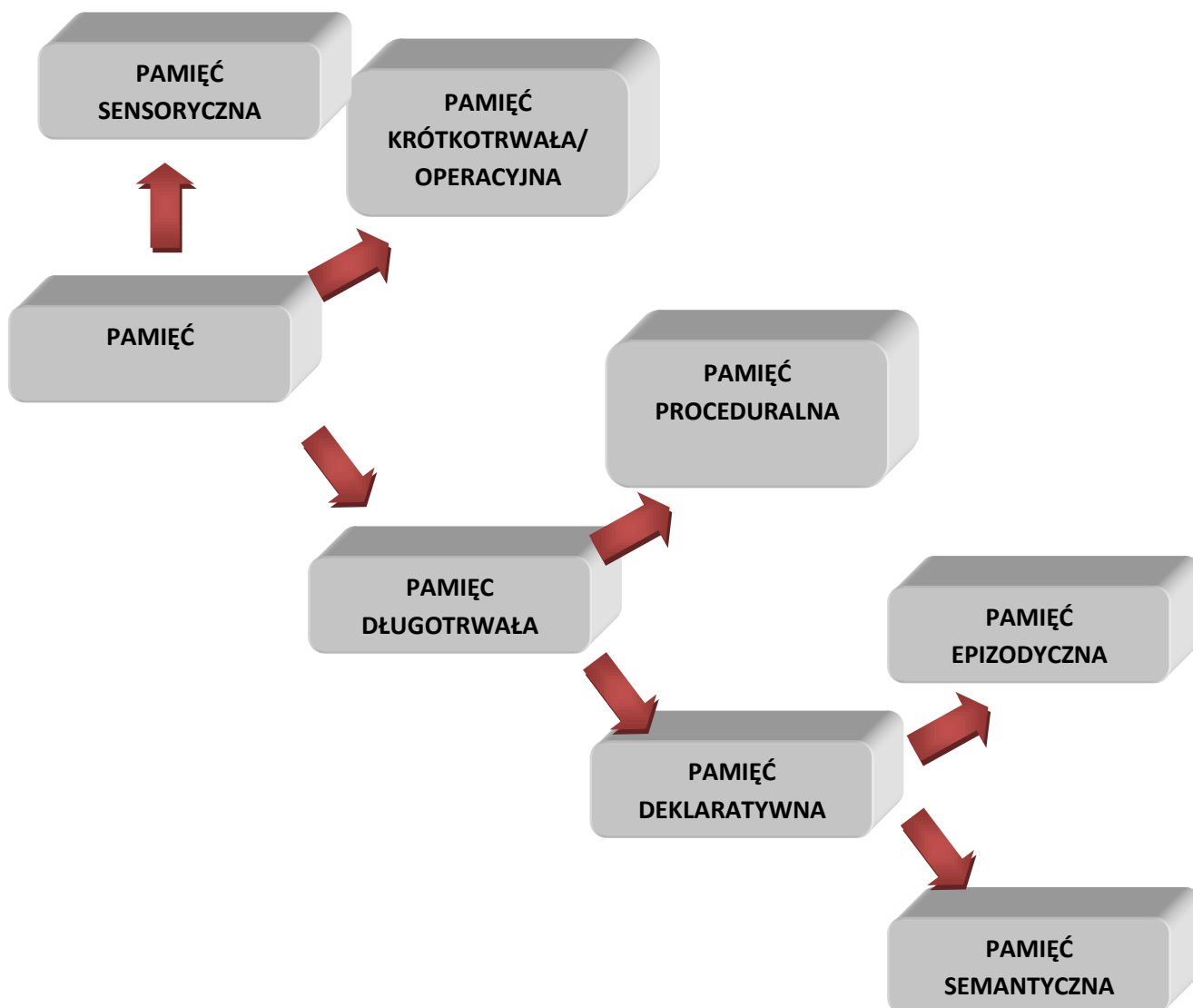
przesiewowy umożliwiający ocenę natężenia symptomów depresji pacjentów powyżej 65. roku życia. Współczynnik rzetelności α Cronbacha dla tej skali oszacowano na 0,94. Identyczną wartość ma współczynnik rzetelności połówkowej z wykorzystaniem formuły Spearmana – Browna ($r = 0,94$). Czułość 84 % i specyficzność 95 % oraz łatwość i szybkość wykonania skłoniły do zastosowania 15 – punktowej wersji tej skali w przeprowadzonych badaniach (**2, 75, 91, 129, 141, 196**). Badane grupy nie różniły się statystycznie pod względem wyników w testach kwalifikujących ($p < 0,05$ dla MMSE, GDS 15, TRZ). Wszystkie trzy testy są testami przesiewowymi, nadającymi się do wyodrębnienia grupy osób u których rozwijają się zaburzenia poznawcze towarzyszące wielu schorzeniom związanym z wiekiem, jak choroby psychiczne czy otępienie.

Zastosowanie MMSE jako testu jedynie przesiewowego, jest wynikiem wykorzystania w badaniach testów specyficznie odnoszących się do funkcji poznawczych, w tym pamięci, uwagi i zdolność podejmowania decyzji. Wielokrotnie potwierdzona została wartość tych testów, stosowanych w diagnostyce pacjentów psychiatrycznych a także jako narzędzia badawczego, wykrywającego zaburzenia poznawcze okołoperacyjnie (**38, 171**). W największych do tej pory, wielośrodkowych badaniach ISPOCD 1 i 2, obejmujących osoby po 60. roku życia, poddawane zabiegom niekardiochirurgicznym wykorzystano między innymi test Stroop'a. Jest on oparty na efekcie interferencji, czyli wydłużeniu czasu reakcji w przypadku gdy badany musi zareagować zgodnie z nowym kryterium. W ostatnich latach znalazł on zastosowanie w badaniach związanych z aktywnością mózgu u chorych na schizofrenię oraz choroby afektywne. Metody neuroobrazowania zastosowane podczas wykonywania testu Stroop'a potwierdziły wzmożoną aktywność w rejonie kory przedczołowej i zakrętu obręczy oraz mózdzku i jądrach podstawy, a więc obszarów związanych ściśle z funkcjami poznawczymi – np. obszar AAA w zakręcie obręczy (*attention to action area*) jest odpowiedzialny za zdolność koncentracji uwagi (**90, 125, 141, 173**). Kolejnym testem o ugruntowanej pozycji w badaniach nad funkcjami poznawczymi jest Test Łączenia Punktów (*Trail Making Test, TMT*), stosowany w licznych badaniach wśród chorych na schizofrenię, chorobę afektywną oraz w ocenie zaburzeń poznawczych w okresie okołoperacyjnym – modyfikacja testu Concept Shifting Test (CST) została zastosowana w badaniach wielośrodkowych ISPOCD. Podobnie do Testu Stroop'a, TMT stosowany jest w badaniu pamięci operacyjnej, niezbędnej w prawidłowej organizacji systemu pamięci

epizodycznej. Jego nieprawidłowe wykonanie, wskazuje także na trudności z przerzutnością uwagi (**21, 23, 24, 38, 52, 75, 101, 123, 125**). Test Fluencji Słownej ocenia funkcjonowanie płatów czołowych i skroniowych. Jest to jedno z najprostszych w użyciu narzędzi neuropsychologicznych, mających zastosowanie w badaniach u pacjentów z demencją, po urazach czaszkowo – mózgowych czy z chorobami psychicznymi. Najsilniejsze osłabienie fluencji pojawia się w przypadku uszkodzenia lewostronnych grzbietowo – bocznych okolic czołowych. Objawy o mniejszym nasileniu związane są z uszkodzeniami w obszarze okolic grzbietowo - przyśrodkowych, zarówno lewo jak i prawostronnych. Zmiany w tym zakresie funkcji mózgu obserwuje się też przy lewostronnych uszkodzeniach ciemieniowych i uszkodzeniach mózdzku (**97, 197**). Jest to zadanie wymagające planowania, podjęcia decyzji na podstawie uzyskanych informacji, które należy najpierw sklasyfikować i nadać im odpowiednią rangę (**24**).

Funkcje poznawcze są procesami umysłowymi służącymi do przetwarzania informacji zewnętrznych i wewnętrznych umysłu. Umożliwiają zdobywanie informacji, ich weryfikację i adekwatne wykorzystanie. Są istotą naszego działania. Bez pamięci, uwagi, percepcji jako podstawowych procesów poznawczych oraz myślenia, wyobraźni i zdolności językowych – procesów złożonych, nie byłibyśmy zdolni do tworzenia i modyfikowania wiedzy. Nie byłibyśmy więc w tym miejscu ewolucji, w którym teraz się znajdujemy. Dlatego tak istotne jest monitorowanie prawidłowego ich stanu. Percepcja, umożliwia nam odbieranie bodźców z otoczenia oraz spostrzeganie ich, czyli interpretację. W proces ten, zaangażowane są nasze zmysły przez zakończenia receptorowe jak siatkówka, narząd Cortiego, termoreceptory, receptory dotyku i bólu w skórze a w dalszej kolejności struktury zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Uszkodzenie poszczególnych pięter tego procesu wiążą się z różnymi objawami: nierozpoznawaniem bodźca, zaburzenia jego prawidłowego odbioru, czy nieprawidłowym przyporządkowaniem do wzorca. Proces uwagi pozwala na selekcję informacji docierających zarówno ze środowiska zewnętrznego, jak i tych, które powstają na poziomie umysłu, ukierunkowanie ich oraz określenie zasobów poznawczych zaangażowanych w realizację zadań. Nieprawidłowości w zakresie tej funkcji są wynikiem nieprawidłowej budowy anatomicznej bądź nieprawidłowym poziomem aktywności elektrycznej w obszarze płatów czołowych i przedczołowych, kory nowej, hipokampa, ciała migdałowatego i prążkowie. Są to obszary zaangażowane także w funkcjonowanie różnych obszarów pamięci.

Tu, w zależności od rodzaju informacji, czasu utrzymania się śladu pamięciowego oraz stopnia zaangażowania świadomości w jej przetwarzanie, wyróżnia się różne systemy pamięci, które umożliwiają nam rejestrowanie, przechowywanie i późniejsze odtwarzanie informacji. Znanych jest wiele podziałów pamięci, ale żaden z nich nie jest doskonały (**Ryc. 4**). Ze względu na zaangażowanie w percepcję czasu, należy wspomnieć o pamięci operacyjnej (*working memory*), która umożliwia gromadzenie informacji przez krótki czas oraz długotrwałej, która traktowana jest jako magazyn informacji (*reference memory*). Pamięć operacyjna związana jest ściśle z grzbietowo – bocznym rejonem kory przedczołowej, korą czołową i ciemieniową oraz strukturami podkorowymi, jądrem ogoniastym i wzgórzem. Ma za zadanie przechowanie informacji przez krótki czas, co umożliwi przetworzenie ich w celu wykorzystania do konkretnych czynności czy procesów poznawczych. Umożliwia korzystanie z nowych informacji, zmianę zachowania czy podejmowanie decyzji. W pamięci długotrwałej można wyróżnić pamięć deklaratywną, anatomicznie związaną z przyśrodkową częścią płata skroniowego, przyśrodkową częścią wzgórza i korą przedczołową oraz proceduralną, za którą odpowiadać mają zwoje podstawy (gałka błada, jądro ogoniaste, jądro niskowzgórzowe i istota czarna), wzgórze i ciało migdałowe. Za przenoszenie informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej odpowiada między innymi hipokamp. Podstawowym założeniem neuronalnego mechanizmu pamięci, jest stałe pobudzenie neuronów kory przedczołowej, w mechanizmie samowzbudzenia, które połączone są za pośrednictwem prądkowia z gałką bladą, jądrem niskowzgórzowym i istotą czarną siatkowatą. Pobudzenie z jąder podstawy, przez wzgórze kierowane jest ponownie do kory – informacje z kory podlegają odpowiedniej modulacji, za pomocą neuroprzekaźników (odpowiednio pobudzających tj. glutaminian i hamujących tj. GABA oraz dopamina, ACh). Decydujący wpływ na proces gromadzenia nowych informacji i szybkie ich aktualizowanie ma mechanizm wybiórczego bramkowania, umożliwiający uaktywnienie części neuronów, przy jednoczesnym hamowaniu innych. Pozwala to na przetwarzanie pewnej ilości informacji w pamięci operacyjnej, a hamowanie napływu nowych. Otwarcie bramki umożliwia aktualizację danych z optymalnym ich przetwarzaniem (**52, 64, 68, 89, 92, 143, 185**)



Rycina 4. Podział pamięci

Zaburzenia procesów poznawczych są istotą bądź współwystępują w obrazie klinicznym wielu schorzeń psychiatrycznych (schizofrenia, depresja, choroby otępienne, postępujące porażenie nadjądrowe, płasawica Huntingtona, choroba Parkinsona, zwyrodnienie korowo – podstawne, idiomatyczne zwapnienie jąder podstawy, ADHD), guzów mózgu, udarów i urazów mózgu. Mogą też być nieplanowanym skutkiem działań terapeutycznych, związanych z hospitalizacją (delirium, POCD, PTSD).

Uzyskane wyniki testów psychometrycznych sugerują, że największe zaburzenia funkcji poznawczych wychwycone w standardowo stosowanych testach pojawiają się w

pierwszej dobie po zabiegu (drugi dzień badań), a już w trzeciej dobie po operacji ulegają zanikowi. Fakt ten potwierdza też brak w czwartym dniu badań czterech chorych, którzy opuścili szpital w drugim dniu po operacji, nie prezentowali więc żadnych odchyień również w zakresie stanu umysłowego. Zastosowane testy pozwalają ocenić przebieg procesów poznawczych, wskazując raczej na występowanie pewnych trendów w okresie prowadzenia badań, niż porównywanie ich z normami. Mają one udowodnioną wartość w ocenie funkcji poznawczych wśród chorych cierpiących na schorzenia psychiatryczne, po urazach mózgowych, ze schorzeniami otępiennymi, ale także wśród zdrowych. W prezentowanym badaniu nie uzyskano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupami kontrolnymi a grupą chorych operowanych w wynikach testów oceniających funkcje poznawcze. Potwierdzono natomiast przy użyciu tej metody różnice pomiędzy poszczególnymi dniami badania, w każdej z grup, z ewidentną tendencją do uzyskiwania lepszych wyników w porównaniu dnia pierwszego z trzecim oraz dnia pierwszego z czwartym (grupa ochotników), a także dnia pierwszego z czwartym i drugiego z czwartym (grupa oddziału chorób wewnętrznych). Lepsze wyniki w zakresie Testu Stroop'a świadczą o poprawie werbalnej pamięci operacyjnej, Testu Łączenia Punktów wersja A o szybkości psychomotorycznej, a wersja B o wzrokowo – przestrzennej pamięci operacyjnej **(22 - 24)**. Fakt ten świadczy o procesie uczenia się, a więc uzyskania poprawy w zakresie funkcji poznawczych. Przyjmując koncepcję Konorskiego i Hebba z końca połowy XX wieku, jest to proces polegający na zmianie siły wybranych połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi w odpowiednich obszarach mózgu. W procesy te zaangażowane są komórki prążkowiec, istoty czarnej i brzusznej obszaru nakrywki, w połączeniu z korą oczodołową. Postuluje się zależność mechanizmu od dopaminy oraz powiązanie z układem nagrody, co potwierdza związek z innymi funkcjami poznawczymi **(143)**.

W grupie CH, ujawnia się pewna niejednorodność wyników: z jednej strony lepsze wyniki w części testów (istotnie statystycznie pomiędzy dniem drugim a czwartym), a z drugiej strony wydłużenie wykonywania testów w przeciągu czterech dni badań (Test Stroop'a A) oraz pogorszenie wyników pomiędzy dniem przed zabiegiem i dniem po zabiegu operacyjnym. Efekt ten może być wynikiem z jednej strony stresu okresu okołoperacyjnego, z drugiej zaś nie można wykluczyć wpływu znieczulenia oraz okołoperacyjnego uszkodzenia tkanek, które nałożyły się na stan chorych związany z wiekiem. W przypadku chorej, która

rozwinęła delirium w drugiej dobie po zabiegu, dodatkowymi czynnikami predysponującymi były: uogólniona miażdżycza, płeć i niski poziom edukacji. Jak wielokrotnie już udowodniono, czynniki te mają wpływ na funkcje poznawcze, przyczyniając się do powstania zaburzeń w ich zakresie (**38, 49, 58, 71, 74, 102, 171**).

Dotychczasowe badania obejmowały okres znacznie oddalony od czasu operacji, tj. tydzień, 3 miesiące, pół roku lub rok po znieczuleniu, a czasem nawet okres kilku letni (**38, 49, 58, 65, 75, 141, 171, 183**). Okres pierwszych godzin po zabiegu oraz kolejnych 3 dni, uwzględnili badający adekwatność zastosowania BIS (*Bispectral Index*) podczas znieczulenia desfluranem u osób po 60. roku życia, ale metodą oceniającą funkcje poznawcze była MMSE (**149**). Moje obecne badania korespondują z wcześniej uzyskiwanymi wynikami, potwierdzającymi obecność dysfunkcji poznawczych.

Konstruując założenia do badań, podjęłam próbę oceny funkcji poznawczych przy pomocy systemu umożliwiającego wewnętrzną ocenę czasu. Określenie czasu trwania danego odcinka czasu, jest możliwe dzięki połączeniu w jednym mechanizmie percepcji, różnych poziomów pamięci, uwagi oraz podejmowania decyzji. Jedynie prawidłowe scalenie wszystkich tych funkcji, daje w efekcie możliwość określenia czy to retrospektywnie (reprodukcja, porównanie), czy też prospektywnie przez wyprodukowanie odcinka czasu.

Do oceny ram czasowych zastosowano metodę polegającą na reprodukcji prezentowanych wzorców słuchowych, w tym przypadku 1 -, 2 -, 5 - i 7 - sekundowych sygnałów dźwiękowych. Percepcja krótkich odcinków czasu 2 - do 3 - sekundowych, jest procesem automatycznym. Dlatego, w doświadczeniu użyto także odcinków dłuższych, tj. 5 - i 7 - sekundowych, przy percepcji których używamy funkcji poznawczych, jak pamięć, procesu podejmowania decyzji oraz uwagi, co dało możliwość porównania obu metod badawczych. Zastosowana metoda - „interval timing”, jest uważana za jeden z paradygmatów w zakresie badania percepcji ram czasowych. Reprodukacja odcinków czasowych stosowana jest w licznych badaniach dotyczących percepcji ram czasowych. Wśród chorych obciążonych chorobą Parkinsona poddanych i nie poddanych leczeniu, wykorzystano reprodukcję odcinków o długości 500 ms i 2000 ms (**101**). Dla określenia wpływu wieku badanych na percepcję czasu, autorzy polscy użyli ultrakrótkich odcinków czasowych poniżej 1000 ms (**102**), korelując wyniki z poziomem edukacji oraz wynikami uzyskanymi w MMSE. W badaniach z wykorzystaniem różnych dawek substancji

psychoaktywnej – psylocybiny – zastosowano odcinki 1,5 s – 5 s w celu wyjaśnienia wpływu tej substancji na mechanizm rozrusznik – akumulator (192) oraz pamięć krótkotrwałą, podejmowanie decyzji i uwagę. Reprodukację odcinków 2,5 - oraz 5,5 - sekundowych użyto w badaniach u dzieci z ADHD, w których wykazano zarówno nieprawidłowe wykonanie zadania jak i większą ilość błędów u pacjentów z zespołem nadpobudliwości ruchowej i deficytem uwagi (ADHD – *attention - deficit hyperactivity disorder*) (67). Charakterystycznym zjawiskiem u zdrowych ochotników jest przeszacowywanie krótkich odcinków czasu, w przeciwności do odcinków dłuższych, przy czym zjawisko to narasta przy wydłużaniu wzorca (43, 165). We wszystkich grupach poddanych badaniu uzyskano efekt niedoszacowania odcinków 5 - i 7 - sekundowych występujący we wszystkich dniach badania (Wyk. 3 - 14). W przypadku odcinków 1 - sekundowych efekt przeszacowania widoczny jest od początku badań tj. pierwszego dnia w grupie ochotników, a dla wzorca 2 sekundowego od 2 dnia badania w tej grupie. Zauważalna jest jednak tendencja do przeszacowywania krótkich odcinków czasu użytych jako wzorców w tym badaniu. W grupie I, efekt ten pojawia się w 3 dniu badań zarówno dla 1 jak i 2 sekund, przy czym odcinek 2 sekundowy jest przeszacowywany i nieoszacowywany przez tę samą ilość badanych przez pierwsze dwa dni. W grupie chorych poddanych zabiegom chirurgicznym, odcinki 1 – sekundowe są niedoszacowane przez pierwsze trzy dni badań a 2 – sekundowe podczas wszystkich dni prowadzenia badań. Fakt ten może świadczyć o wpływie emocji na percepcję czasu. W czasie pobytu w szpitalu, dominującym stanem emocjonalnym wydaje się być strach czy też lęk, normalne reakcje naszego organizmu na groźne lub potencjalnie groźne sytuacje. Jest to uczucie towarzyszące prawdopodobnie każdej osobie pojawiającej się w szpitalu w roli chorego, pozostające pod wpływem wielu czynników jak wykształcenie, dotychczasowe doświadczenie i zdobyta wiedza czy wiek. „Osiołą” rolę w odczuwaniu strachu, przypisuje się jądra migdałowatego, jako strukturze mózgowia otrzymującemu informacje wejściowe zarówno niższego rzędu z obszarów sensorycznych wzgórza, jak i informacje z odpowiednich regionów czuciowych kory mózgu (informacje wyższego rzędu) oraz hipokampa umożliwiające włączenie kontekstu emocjonalnego do całego procesu. Informacje, które docierają do jądra migdałowatego, przekazywane są następnie do okolic kory mózgu przetwarzających informacje czuciowe, kory przedczołowej oraz hipokampa. W ten sposób uzyskuje ono połączenia zarówno z obszarami odpowiedzialnymi za pamięć krótkotrwałą

buforową (okolice opracowujące bodźce słuchowe, wzrokowe), długotrwałą (układ hipokampalny) oraz operacyjną i uwagę (kora przedniej części zakrętu obręczy, kora okolicy oczodołowej, ciało migdałowate) (**106, 133**). Powiązanie anatomiczne i funkcjonalne obszarów biorących udział w percepcji czasu, odczuwaniu strachu i lęku oraz odpowiedzialnych za funkcje poznawcze wyjaśnia częściowo występowanie zmian zachodzących w wykonywaniu testów oceniających te właśnie aspekty pracy ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów grup badanych. W badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poszczególnych dniach badania w zakresie DJR (*Duration Judgment Ratio*) w grupie CH oraz I. W grupie O wystąpiła istotnie statystyczna różnica w zakresie DJR dla 7 sekund, co może świadczyć o procesie uczenia się. Mimo małej liczebności grup, które wzięły udział w przeprowadzonych testach, należy zwrócić uwagę na wyniki grupy ochotników (O): osoby z tej grupy, narażone były na stosunkowo niewielkie przeżycia indukujące stres. W części badań dotyczącej percepcji ram czasowych, pacjenci ci uzyskali wyniki najbardziej zgodne z wcześniej przeprowadzonymi badaniami dotyczącymi osób zdrowych. Ponadto uzyskano u nich efekt uczenia się, a więc polepszenia w zakresie funkcji poznawczych (dla wartości 7 sekund). Grupa pacjentów internistycznych poddawana hospitalizacji, badaniom diagnostycznym to osoby oczekujące na diagnozę swoich schorzeń i jednocześnie narażone na większy stres oraz uczucie lęku o własne zdrowie, nieporównywalne jednak z tym, które dotyczy pacjentów podawanych operacji. Należy więc przypuszczać, że stres i negatywne emocje, a w szczególności lęk, w znacznej mierze determinują wyniki badań w poszczególnych grupach. Temat emocji jest najczęściej wspominany w literaturze dotyczącej percepcji czasu. W dotychczas wykonanych doświadczeniach, jednoznacznie wykazano, że bodźce (słuchowe czy też wzrokowe) o zabarwieniu emocjonalnym powodują wydłużenie percepcji ocenianego odcinka czasowego, przy czym bodźce o charakterze negatywnym są oceniane jak sugerują badania zwykle jako dłuższe niż te o zabarwieniu pozytywnym (**53, 112, 133**). Ocena długości trwania danego odcinka czasowego jest nieprecyzyjna, kiedy znajdujemy się w sytuacji stresowej, zagrażającej życiu. Często uczestnicy takich wydarzeń, opisują spowolniony upływ czasu, bądź też przeciwnie twierdzą, że dane zdarzenie trwało zaledwie moment. Ponadto kiedy ocena percepcji czasu jest zadaniem retrospektywnym, osoby które zapamiętały więcej faktów podświadomie wydłużają czas trwania danej sytuacji (**111, 200**). Przeprowadzone

badania nie obejmowały żadnej skali uwzględniającej nasilenia lęku chorych związanych z zabiegiem i hospitalizacją. Celowe byłoby jednak uwzględnienie także tego czynnika w kolejnych badaniach. W literaturze wykazano także wpływ wyjściowego nastawienia, czy też nastawienia systemu motywacji na ocenę odcinków czasowych: emocjonalne pobudzenie badanego przed oceną odcinka czasowego powodowało przeszacowanie czasu trwania bodźców negatywnych oraz niedoszacowanie bodźców o zabarwieniu pozytywnym i odwrotnie w warunkach słabego pobudzenia zaniżona jest ocena negatywnych bodźców wzrokowych oraz zawyżona tych o pozytywnym odbiorze (54, 193). Ocena odcinków czasowych przez osoby znudzone jest wydłużona w porównaniu z grupą kontrolną (45). Jednym z możliwych rozwiązań jest wpływ negatywnych emocji nie na sam proces percepcji odcinków czasowych, ale na proces uwagi. Prawidłowa reakcja na negatywne bodźce jest elementarnym czynnikiem umożliwiającym przeżycie, co znacznie ułatwia skupienie na nich uwagi, a tym samym warunkuje ich większy wpływ na uwagę (112). Przeszacowywanie odcinków czasowych zauważono także u osób odrzuconych społecznie oraz odczuwających lęk (w przytoczonym badaniu - przed pająkami) (4, 193). Ważnym aspektem wpływu bodźców pozytywnych i negatywnych w przypadku badań prowadzonych przy użyciu zdjęć twarzy prezentujących uczucia, jest wpływ wychowania – co wykazano przez potwierdzenie braku wpływu na percepcję odcinków czasowych po obejrzeniu twarzy wyrażających ból czy złość, przy braku empatii u badanego. Badania dotyczące percepcji czasu i pojmowania go przeprowadzone na grupie dzieci w wieku 10 i 15 lat wykazały, że dzieci poniżej 13 roku życia nie są w stanie stwierdzić jeszcze racjonalnie, jaki wpływ będzie mieć przesunięcie wskazówki zegara na ich wiek – nie są świadome umowności jego istnienia. Potwierdza to fakt, że poczucie czasu jest wytworem ewolucji, a doświadczenie czasu jakim się posługujemy w obecnym cywilizowanym świecie nie jest czymś wrodzonym, automatycznym ale jest oparte na doświadczeniu i nabywane przez cały okres rozwoju (do około 18 miesiąca życia doświadczamy jedynie teraźniejszości, nabywając następnie zdolność określania przyszłości – około 30 miesiąca życia - a na samym końcu, wraz z rozwojem języka przyswajamy sobie przeszłość). Jak ważny wpływ na naszą percepcję czasu ma kultura i środowisko, w którym się rozwijamy dowodzą badania z udziałem dzieci z Ugandy oraz Aborygenów. Dzieci te, mimo iż potrafią posługiwać się zegarkiem, i odczytywać godziny nie są zdolne do trafego określania czasu trwania jakiejś czynności. Jest to związane z kulturą, w

jakiej dojrzewają, silnie zrośniętą z naturalnymi cyklami natury. Zegarek jest im często niezbędny jedynie do ćwiczeń w szkole. Znaczenie kultury udowodniono wielokrotnie między innymi na przykładzie Indian Hopi z Arizony zbadanych szczegółowo przez Benjamin'a Lee Whorf'a. Doszedł on do wniosku, że w języku Hopich nie ma w ogóle słów ani form gramatycznych, czy wyrażeń odnoszących się do czasu i przestrzeni. Hopii posługują się dwoma innymi podstawowymi „stanami”, które badacz określił odpowiednio terminami: „obiektywny” i „subiektywny”, a obejmować mają: wszystko, co istnieje, czy też jest dostępne zmysłom, bez różnicowania pomiędzy teraźniejszością a przeszłością – stan obiektywny oraz stan subiektywny - zawiera to, co umysłowe czy duchowe, włączając w to przyszłość w naszym rozumieniu (99, 175, 188). Badania porównujące grupę chorych poddanych zabiegowi chirurgicznemu, chorych z oddziału chorób wewnętrznych oraz ochotników, nie wykazały wpływu miejsca zamieszkania na przetwarzanie ram czasowych, pomimo że grupy nie były jednorodne pod tym względem.

Ze względu na różnice w rozkładzie płci w poszczególnych grupach, należy podkreślić wpływ żeńskich hormonów płciowych – estrogenów na funkcje poznawcze. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano bowiem neuroprotektoryjne działanie estrogenów: u szczurów z usuniętymi jajnikami zwiększają one formowanie synaps w zakończeniach dendrytycznych hipokampa, wpływają na zwiększenie przepływu krwi i glukozy, działając jak przeciwutleniacze, zwiększają aktywność acetylotransferazy choliny w płatach czołowych oraz hipokampie, chronią mitochondria przed uszkodzeniem, a także wpływają na zmniejszenie odkładania β amyloidu w mózgu (144). Badania prowadzone wśród kobiet poddanych usunięciu jajników, u których nie włączono hormonalnej terapii zastępczej, potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia demencji i łagodnych zaburzeń poznawczych jeżeli leczenie to zostanie włączone pomiędzy 65 a 79 rokiem życia. W aspekcie tym należy zwrócić też uwagę, na typ i stadium menopauzy oraz wiek pacjentki (144, 163).

Temat wpływu płci na odczuwanie czasu podjęto jeszcze na początku XX wieku (MacDougal, R.1904). Wiele badań przeprowadzonych do tej pory wykazało znaczące różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie percepcji czasu. Należy jednak uwzględnić dużą ilość wykorzystanych metod, różnorodność użytych odcinków czasowych, wpływ wielokrotności powtarzania zadania (w przypadku zadań z pojedynczymi próbami nie wykazano różnic

płciowych), pór dnia kiedy było przeprowadzane badanie czy nasłonecznienie pomieszczenia, w którym je przeprowadzano. W przypadku wytwarzania krótkich odcinków, dochodzi do niedoszacowania odcinków czasowych przez kobiety, które są też mniej dokładne w oszacowywaniu czasu. Kiedy zadanie polega na oszacowaniu odcinków czasu, u kobiet mamy do czynienia z efektem „*overestimation*” (74). Istotnymi czynnikami jest też ciepłota ciała oraz metabolizm, których wzrost powoduje przyspieszenie percepcji czasu. Potwierdzeniem są badania przeprowadzone na kobietach w różnych fazach cyklu menstruacyjnego, kiedy dochodzi do zmian temperatury centralnej. Wzrost temperatury towarzyszący fazie lutealnej związany jest z przyspieszonym odczuwaniem upływu czasu przez pacjentki (122). Autorzy japońscy przeprowadzili badania oceny krótkich odcinków czasowych (5 - 15 sekund), poddając uczestniczki (wszystkie w tej samej fazie cyklu) wcześniejszej, sześciogodzinnej ekspozycji na światło o różnym natężeniu tj. jasnemu lub bardzo słabemu. Zadanie polegało na ocenie czasu trwania odcinków prezentowanych jako wzorce słuchowe. U uczestniczek badania przebywających w jaśniejszym pomieszczeniu, uzyskano przyspieszenie percepcji czasu – prezentowane odcinki były szacowane jako krótsze niż rzeczywiście były (121). W przeprowadzonych badaniach potwierdzono występowanie korelacji płci i percepcji odcinków czasowych w grupie CH (dla wartości 1 – i 2 – sekundowej DJR w 3 dniu badań - niedoszacowanie) oraz w grupie I (dla 1 sekundy w 1 dniu, 2 sekund w 2 dniu - niedoszacowanie, oraz zarówno dla 1 – jak i 2 – sekundowej wartości DJR w 3 i 4 dniu badań - przeszacowanie). Wszystkie kobiety biorące udział w badaniu były w okresie pomenopauzalnym i nie przyjmowały hormonalnej terapii zastępczej - nie wiemy jednak, czy żeńskie hormony płciowe miały wpływ na wyniki badań. Aspekt ten należałoby uwzględnić w kolejnych badaniach nad oceną ram czasowych. Dodatkowo obie grupy różniły się pod względem proporcji płci: w grupie CH kobiety stanowiły 5 z 20 osób a w grupie I połowę, tj 5 z 10 osób uczestniczących w badaniu, a więc nie stanowiły większości.

Tworząc projekt badania, usiłowano uzyskać jednorodne grupy chorych i ochotników, co miało na celu wyeliminowanie czynników o potwierdzonym wpływie na funkcje poznawcze, a tym samym percepcję ram czasowych (Ryc. 3). Jednym z kryteriów wykluczających było uzależnienie osoby poddanej badaniu od alkoholu czy substancji psychoaktywnej. Wśród substancji aktywnie wpływających na percepcję czasu najbardziej znane to narkotyki.

Dawniej używane w medycynie kanabioidy (*Cannabis sativa*) – jako marihuana i haszysz wywierają znany naukowcom wpływ na funkcje poznawcze jak i wykonawcze, w tym szczególnie pamięć, uwagę i poczucie czasu. Receptory, przez które substancje te oddziałują, znajdują się zarówno w tkankach obwodowych i układzie odpornościowym (CB2) jak i w ośrodkowym układzie nerwowym (CB1) - tu presynaptycznie - a ich aktywacja hamuje transmisję synaptyczną – GABA, glutaminergiczną, noradrenergiczną, serotonergiczną oraz dopaminergiczną. Zwiększoną gęstość receptorów CB1 potwierdzono w obszarze kory przedczołowej, prążkowie, jądrze migdałowatym i nakrywce (**117, 134**). Ilość receptorów w obszarze ciała migdałowatego koreluje odwrotnie z osobowością chętnie sięgająca po „nowe substancje” w tym używki (**103**). Z badań wynika, że zażycie kanabioidów powoduje niedoszacowanie percepcji czasu sprawiając subiektywnie, że czas płynie znacznie wolniej. Jest to wynikiem działania tych substancji w obszarze drogi aferentnej z kory obszaru przedczołowego oraz istoty czarnej, gdzie głównymi neurotransmiterami są dopamina i glutaminian. Osłabienie pamięci roboczej oraz krótkotrwałej jest wynikiem działania kanabioidów poprzez receptory znajdujące się w hipokampie. W badaniach prowadzonych z użyciem metod neuroobrazowania wykazano zmniejszenie metabolizmu w obrębie mózgowia oraz zaburzenia przepływu mózgowego (mózdzek, okolica przedczołowa kory mózgu) u osób przewlekle używających marihuanę. Wykazano także zwiększenie przepływu mózgowego w obrębie regionów odpowiedzialnych za nastrój przy jednorazowym spożyciu – co odpowiada efektowi klinicznemu związanemu ze spożyciem marihuany. Znamienne jest także obniżenie przepływu w obszarze płatów skroniowych i korze wzrokowej (**113**). Należy również wspomnieć, że proces mielinizacji i synaptyzacji zachodzi w ośrodkowym układzie nerwowym również w życiu dorosłym, utrzymując się najdłużej w obszarze kory czołowej, co ma znaczący wpływ na kształtowanie się naszych funkcji poznawczych i wykonawczych oraz zmusza do podjęcia tematu wpływu marihuany stosowanej przez młodych dorosłych na zaburzenia poznawcze w późniejszym okresie życia (**134, 113**). Wpływ na funkcje poznawcze, a tym samym poczucie czasu mają także inne substancje psychoaktywne. Kokaina i metamfetamina zwiększają wydzielanie dopaminy na poziomie komórek obszaru brzuszego nakrywki, istoty czarnej oraz prążkowie w sposób bezpośredni bądź przy udziale impulsacji glutaminergicznej, także na poziomie kory przedczołowej (**36**). Badania prowadzone na szczurach, głównie z użyciem metody różnicowania odcinków czasowych, wykazały

przyspieszenie funkcji czasu po podaniu zarówno kokainy (wywierającej wpływ na obszar brzuszny i grzbietowy prążkowie) jak i ketaminy (działającej głównie w korze przedczołowej i układzie limbicznym, wywierającej niewielki wpływ na grzbietowe obszary prążkowie) (36). Inne badania także przeprowadzone na szczurach, wykazały przyspieszenie zegara wewnętrznego po podaniu amfetaminy (*overestimation*). Efekt przesunięcia krzywej w lewo, był spowodowany stymulacją dopaminergiczną i/lub adrenergiczną (blokowanie wychwytu zwrotnego, stymulacja uwalniania przekaźników przez amfetaminę). Potwierdzono także neurotoksyczny wpływ metamfetaminy dający w efekcie zaburzenia pamięci, procesu uczenia się, co jest wynikiem zaburzeń w neuroprzekaznictwie dopaminergicznym w obszarze kory przedczołowej oraz w zakresie pętli kora – prążkowie (8, 35). Podobny efekt przyspieszenia percepcji czasu wywiera klozapina (atypowy lek neuroleptyczny o działaniu antypsychotycznym), działając przez zwiększenie stężenia glutamianu w obszarze PFC (*prefrontal cortex*) i prążkowie, a także na receptory D2 we wzgórzu, prążkowie, korze mózgu, gdzie wywołuje *upregulation* dla mRNA receptorów D1 w regionie ciemieniowym kory mózgu. Dodatkowo zwiększa ona transmisję zależną od NMDA w korze przedczołowej oraz blokuje receptory 5-HT2 będąc jednocześnie agonistą receptorów 5-HT1A w przyśrodkowej korze przedczołowej (30, 114). Efekt przeciwny daje zastosowanie haloperidolu, który zmniejsza ilość mRNA dla receptorów D2 w korze mózgu, wpływa na receptory D2 w obrębie wzgórza oraz prążkowie. Skutki jego działania na zegar wewnętrzny, ściśle powiązane są z powinowactwem leku do receptora D2, co wywołuje przesunięcie krzywej w prawo i spowolnienie percepcji odcinków czasu głównie mieszczących się w przedziale do 1 sekundy (*underestimation*) (114). Psylocyna, aktywny farmakologicznie metabolit psylocybiny, wywołuje rodzaj psychozy podobny w objawach klinicznych do schizofrenii a objawiający się między innymi zaburzeniami uwagi, koordynacji przestrzennej, wpływając jednocześnie na percepcję czasu – subiektywne spowolnienie odczuwania i przeszacowanie odcinków czasowych. W tym przypadku wpływ na zegar wewnętrzny związany jest z oddziaływaniem na receptory 5-HT2, a efekt obserwowany jest głównie w obszarze dłuższych odcinków czasowych tj. 5 - sekundowych, w percepcję których włączone są pamięć robocza, uwaga i funkcja decyzji (192). Zmiany w percepcji czasu są także cechą charakterystyczną różnych schorzeń psychicznych – kolejnego kryterium wykluczającego.

Zespół Korsakowa – efekt nadużywania alkoholu związany jest z silnie zaznaczonymi deficytami w obrębie percepcji odcinków czasu, znacznie bardziej wyrażonymi niż deficyty postrzegania takich wielkości jak masa, długość czy wielkość. W badaniach poproszono uczestników o oszacowanie trwania poszczególnych zdarzeń jak np. czas kąpieli pod prysznicem – nie potrafili oni prawidłowo określić przypuszczalnego czasu trwania danej czynności (25). Wydaje się, że zjawisko to ma silny związek z deficytami w obrębie pamięci semantycznej oraz epizodycznej a także w zakresie funkcji wykonawczych. Utrata objętości tkanki mózgowej u osób nadużywających alkoholu w sposób przewlekły wykazana w badaniach obrazowych, zauważalna jest głównie w dwóch okolicach: w korze mózgu płata czołowego oraz w mózdzku (126, 166) ale także w jądrach grzbietowo - przyśrodkowych wzgórza i ciałach suteczkwatych. Spożycie etanolu w dużych dawkach wywołuje zahamowanie zegara wewnętrznego, co daje w rezultacie przeszacowanie w badaniach z użyciem krótkich odcinków czasowych. Alkohol jest agonistą receptora GABA A – działanie anksjolityczne, sedatywne oraz antagonistą receptora glutaminowego, co potencjalizuje działanie sedatywne i związane jest z efektem jaki wywiera na funkcje poznawcze. Wpływa na zwiększenie poziomu dopaminy w prążkowie. W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach z użyciem dużej (0,6 g/kg) i małej (0,4g/kg) dawki etanolu oraz placebo wykazano przyspieszenie w odczuwaniu upływu czasu (porównanie kilku prezentowanych odcinków ze wzorcem) po spożyciu dużej dawki alkoholu oraz przeszacowanie (*overestimation*) w badaniu polegającym na ocenie trwania odcinka czasu u pacjentów z wysokim poziomem etanolu w porównaniu z pozostałymi dwiema grupami. W zadaniu oceniającym odcinki czasu retrospektywnie, nie wykazano różnic pomiędzy trzema grupami (128). Przeprowadzone na szczurach badania potwierdziły także synergistyczne działanie etanolu i nikotyny, co związane jest z działaniem obu substancji na te same receptory – dopaminergiczne, GABA, serotoninowe i nikotynowe dla acetylocholino w obrębie pętli kora mózgu – prążkowie (118). Alkohol nasila subiektywny efekt działania nikotyny, zarówno pobudzający jak i uspakajający, co związane jest z wpływem obu substancji na przekaźnictwo glutaminergiczne. Sama nikotyna, działa na percepcję czasu podobnie do metamfetaminy i kokainy, bezpośrednio przyspieszając zegar wewnętrzny (4).

Badania przeprowadzone na szczurach, obejmujące podawanie choliny w okresie prenatalnym, potwierdziły zwiększenie uwagi i precyzji, co jest związane ze zwiększeniem

pojemności pamięci oraz rozwojem tkanki nerwowej hipokampa i kory czołowej, a pośrednio ze wzrostem poziomu NGF (*Nerve Grow Factor*, czynnik wzrostu nerwów) w ich obrębie (**37, 151**).

Zaburzenie w zakresie poczucia czasu wykazano także wśród pacjentów cierpiących na depresję. W porównaniu z pacjentami obciążonym zespołem Korsakowa, są one jednak mniej nasilone (**25**). Inne badania obejmujące pacjentów z depresją, wykazały zaburzenia w różnicowaniu dłuższych (powyżej 1 sekundy) odcinków czasowych w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. W zadaniu obejmującym produkcję odcinków czasowych również wykazano nieprawidłowości, tj skrócenie produkowanego przez pacjentów z depresją odcinka czasu (**157**). Podobne wyniki uzyskali też inni badacze, używając przede wszystkim testów opartych na produkcji i reprodukcji odcinków czasu, tj. wydłużenie subiektywnego odczucia odcinka czasowego, co związane jest z przeszacowaniem „*overestimation*” trwania danego odcinka w zadaniu polegającym na produkcji czasu. Uważa się, że objawy te są wynikiem hypofrontalizacji związanej ze zmniejszeniem liczby komórek nerwowych i glejowych, zmianami w metabolizmie glukozy w obszarze kory czołowej (**28, 124, 173**).

W przypadku chorych na schizofrenię, kiedy dochodzi do zaburzeń w przewodnictwie na poziomie połączeń w obszarze kora mózgu – mózdzek, kora – prążkowie oraz w neuroprzekaznictwie dopaminergicznym, jednym z objawów są zaburzenia w percepcji czasu (**33, 86**), które używając modelu Gibbona, zlokalizowane są na poziomie zegara i pamięci. W schorzeniu tym dochodzi do przyspieszenia „zegara wewnętrznego”, ale przeprowadzone do tej pory liczne badania pokazują zarówno przeszacowywanie jak i niedoszacowanie odcinków czasowych poniżej 1 sekundy oraz dłuższych. Wykazano także zróżnicowanie w percepcji odcinków czasowych zależne od bodźca użytego w badaniach, (przy czym bardziej adekwatne wydają się być w tym przypadku wzorce wizualne) oraz wpływ fazy choroby i płci chorego (**33**). Badacze nie są też do końca zgodni, czy uszkodzenie jest tu zlokalizowane na poziomie samego zegara czy też w obszarach odpowiedzialnych za pamięć i uwagę. Niektórzy badacze nazywają schizofrenię „chorobą pamięci operacyjnej” (Goldman - Rakic 1991, 1994; Carter i wsp. 1998), co związane jest z zaburzeniami czynnościowymi oraz strukturalnymi w obszarze kory przedczołowej mózgu, jak zmiany przepływu krwi, metabolizmu glukozy czy zmniejszenie liczby neuronów wraz z ich nieprawidłową dystrybucją. Dużą rolę ogrywają też leki stosowane w leczeniu schizofrenii, zaburzające percepcję czasu (**18, 173**).

Przyczyną choroby Huntingtona (defekt genetyczny w obrębie chromosomu 4), jest zwyrodnienie w obrębie neostriatum (nowe prążkowie, jądro ogoniaste i skorupa) wynikające z gromadzenia się białka huntinkiny w neuronach, co prowadzi do ich apoptozy. Dodatkowo dochodzi do zmian w obrębie SMA (*supplementary motor area*) oraz w przewodnictwie dopaminergicznym, dając w efekcie w obrazie choroby, oprócz charakterystycznych dysfunkcji ruchowych, także zaburzenia percepcji czasu (64). Należy zaznaczyć jednak dużą zależność wystąpienia tych objawów od stopnia zaawansowania schorzenia i ich przydatność w wykrywaniu choroby Huntingtona w fazie przedobjawowej przy użyciu zadań związanych z oceną odcinków czasowych ale w zadaniach związanych z oceną długości trwania odcinka czasu (*time estimation*) (14, 34).

Choroba Parkinsona jest szczególnie interesująca ze względu na objęte nią struktury mózgowia. Zwyrodnienie istoty czarnej prowadzi do obniżenia poziomu dopaminy w obrębie zwojów podstawy oraz przewagi aktywności neuronów glutaminergicznych nad neuronami dopaminergicznymi. Zwoje podstawy, związane są z przetwarzaniem czasowym w zakresie milisekund, jak i sekund. Liczne badania związane z percepcją czasu w różnych przedziałach czasowych potwierdziły obecność anomalii u pacjentów z Parkinsonem w zakresie zarówno produkcji, reprodukcji, różnicowania odcinków czasowych, ale przede wszystkim „*tapping’u*” (wystukiwanie rytmu). Są też prace zaprzeczające różnicom pomiędzy chorymi a grupą kontrolną, w których zwrócono szczególną uwagę na dobór zadań oraz to, czy chorzy byli aktualnie poddawani leczeniu farmakologicznemu choroby Parkinsona (101, 120, 136, 159, 184).

Nie bez znaczenia dla uzyskanych wyników jest czas edukacji badanych osób (zwykle krótszy w naszej populacji dla osób obecnie w wieku starszym niż średnim) (85). W badaniu grupy nie różniły się znamienne między sobą pod względem wykształcenia, uzyskano natomiast istotną statystycznie zależność w grupie I (dla 1 sekundy w 1 dniu, dla 2 sekund w 2 dniu, dla 1 i 2 sekund w 3 i 4 dniu badań) oraz w grupie O (w 2 dniu badań dla wartości 2, 5 i 7 sekund) pomiędzy poziomem wykształcenia a wynikami reprodukcji odcinków czasu. Wpływ na uzyskane wyniki, miała zapewne ilość osób o wykształceniu wyższym i średnim. Stanowią one znakomitą większość w grupie CH oraz I. Grupa ochotników jest złożona natomiast jedynie z osób o takim wykształceniu. Zapewne dłuższy czas edukacji ułatwia

badanemu zrozumienie celu i przebiegu badań o charakterze testów psychometrycznych, a osobie badającej przekonanie przyszłego uczestnika do wzięcia w nich udziału **(98)**.

Kwalifikując chorych oraz ochotników do badań, uwzględniono jako czynniki dyskwalifikujące uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, związane z urazem mechanicznym, udarem krwotocznym i niedokrwiennym czy nowotworem ośrodkowego układu nerwowego. Jak się okazało, badania (neuroobrazowanie, testy psychometryczne, *timing*) prowadzone z takimi właśnie pacjentami, stały się krokiem milowym w kierunku uzyskania odpowiedzi na niektóre pytania o czas wewnętrzny u człowieka **(80, 168)**. Przełomem, umożliwiającym połączenie mózg i umysł był przypadek robotnika kolejowego, który wydarzył się we wrześniu 1848. W trakcie prac budowlanych kolei Rutland i Burlington, 25 letni Phineas P. Gage, uległ wypadkowi w trakcie, którego doszło do przebicia metalowym prętem całego mózgowia, z uszkodzeniem płata czołowego oraz niewielkimi ubytkami w zakresie mowy, uczenia się oraz poruszania. W późniejszym czasie, zaobserwowano zmianę charakteru i zachowania ofiary wypadku, co skłoniło ówczesny świat medyczny do przypisania siedziby duszy, mózgowi **(88)**. Jednym z najbardziej znanych i najczęściej opisywanych przykładów XX wieku, jest mężczyzna o inicjałach H.M., Amerykanin, zamieszkujący w domu seniora w Connecticut. Chory, z powodu uporczywych napadów padaczki (padaczka miała prawdopodobnie podłoże genetyczne, ale doznał on także urazu głowy), które uniemożliwiały normalne funkcjonowanie, poddany został w 1953 roku radykalnej operacji usunięcia części obu płatów skroniowych, przy okazji której wycięto też fragment hipokampa. Po zabiegu, chory utracił pamięć długotrwałą i żyje wyłącznie w teraźniejszości. W testach potrafił odtworzyć jedynie odcinki czasu nie przekraczające 20 sekund, nie pamiętał przeszłości i nie wiedział, co to przyszłość **(41, 78)**.

W roku 1981 wypadkowi motocyklowemu uległ pewien 31 letni Kanadyjczyk o inicjałach K.C. Z powodu urazu doszło u niego do krwawienia do przestrzeni podtwardówkowej. Chorego poddano w trybie pilnym zabiegowi polegającemu na ewakuacji krwiaka. W późniejszym okresie, doszło do powstania przewlekłego krwiaka obu okolic czołowych. W wyniku powikłań związanych z urazem utracił zupełnie poczucie czasu, pamięć o wydarzeniach z przed wypadku a także perspektywę przyszłości **(146)**.

Inny chory to pacjent opisany w roku 1996 przez neurologa z Lubeki Ferdinanda Bienkofski'ego w „*Neurocase*”, u którego w wyniku guza płata czołowego doszło do przyspieszenia odczucia czasu. Chory odczuwał, że wszystko dookoła niego odbywa się kilkakrotnie szybciej. Zarówno czynności i wypowiedzane słowa, jak wykazały przeprowadzone na chorym testy, były dla niego pięciokrotnie przyspieszone.

Przytoczone przykłady, potwierdzają dodatkowo różnice wykazane w wykonywaniu zadań związanych z oceną odcinków czasowych, ich odtwarzaniem oraz produkcją, pomiędzy chorymi z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego a grupą kontrolną. Np. w przypadku chorych badanych w 5 tygodniu po urazie, z następczą amnezją odpowiednio trwającą 1-56 dni, wykazano występowanie zaburzeń pamięci epizodycznej i istotnie większe statystycznie niedoszacowanie odcinków czasowych 45 - i 60 - sekundowych w porównaniu z grupą kontrolną, bez wpływu na funkcje uwagi i szacowanie krótkich odcinków czasowych tj. 10 - i 25 - sekundowych (**42, 153**).

Kryterium wykluczającym z udziału w badaniach było także stwierdzenie u osoby badanej Zespołu Stresu Pourazowego (PTSD, *post traumatic stress disorder*) - efektu traumatycznych wydarzeń, między innymi przebudzenia śródoperacyjnego. Częstość jego występowania, ocenia się na 0,1 % do 0,7 % wszystkich zabiegów w znieczuleniu ogólnym, z czego u około połowy tych chorych dochodzi do rozwinięcia PTSD. Udowodniony został wpływ głębokości znieczulenia na występowanie pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych – badania przeprowadzono w okresie 4 do 6 tygodni od zabiegu (181). Celowym jest więc monitorowanie głębokości znieczulenia jedną dostępną obecnie metod. W badaniu wykorzystano AEP (*Auditory Evoked Potentials*), akustyczne potencjały wywołane), co umożliwiło prowadzenie znieczulenia na wystarczająco głębokim poziomie i uniknięcie epizodów przebudzenia chorych a tym samym niestabilności hemodynamicznej i związanych z tym powikłań. Żaden z chorych poddanych znieczuleniu do zabiegu chirurgicznego, nie zgłaszał faktu przebudzenia śródoperacyjnego, ani w czasie obecnych badań, ani podczas znieczuleń, którym byli poddani w przeszłości (**Tab. 10**). Nie odnotowano również w okresie zabiegów, znaczących zaburzeń hemodynamicznych, spadków poziomu glikemii czy hipoksji, czynników o udowodnionym wpływie na występowanie POCD (**60, 65, 149**).

Podczas kolejnych etapów badania, u wszystkich uczestników każdorazowo monitorowano nasilenie dolegliwości bólowych, ciepłotę ciała oraz wysycenie krwi tętniczej tlenem, ciśnienie krwi i tętno. Uzyskane wyniki potwierdzają problem niewystarczającej kontroli bólu pooperacyjnego na oddziałach zabiegowych (znaczne nasilenie dolegliwości bólowych u chorych w pierwszych trzech dobach po zabiegu, w porównaniu z grupą ochotników). Chorzy biorący udział w badaniu ze względu na wiek, tworzą grupę szczególnie narażoną na zwiększone ryzyko niedostatecznego uśmierzenia bólu w okresie pooperacyjnym. Innymi czynnikami mogącymi wywierać wpływ na percepcję bólu są uwarunkowania genetyczne, kulturowe i płeć. Nie bez znaczenia pozostaje także stan emocjonalny chorego, ze szczególnym uwzględnieniem poziomu lęku oraz wcześniejsze doświadczenia związane z bólem. Istotne wydaje się zwrócenie uwagi na sprawy oczywiste, jak odpowiednie uświadomienie chorego, kształcenie personelu, stosowanie możliwie najmniej traumatycznych metod operacyjnych oraz stosowanie analgezji multimodalnej, dostosowanej do dolegliwości. Należy wspomnieć, że w przekazywaniu informacji bólowej na etapie ośrodkowego układu nerwowego, znacząca rolę odgrywają podwzgórze, jądro centralne ciała migdałowatego oraz kora mózgu okolicy przedczołowej i wyspy, rejony ściśle związane z funkcjami poznawczymi i emocjami. Tłumaczy to efekt analgezji wywołanej silnym stresem (51, 56, 70, 127, 132, 115, 174). Odpowiedź organizmu na ból, związana jest często z nasiloną stymulacją układu współczulnego, w obrazie klinicznym objawiającą się podwyższonym ciśnieniem krwi, tachykardią, wzmożoną potliwością a tym samym zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen. W trakcie badań potwierdzona została istotna statystycznie różnica w zakresie wysycenia krwi tętniczej tlenem pomiędzy grupami kontrolnymi a grupą pacjentów chirurgicznych – świadcząca o znacznym obniżeniu wartości SpO2 w grupie CH, a tym samym większym ryzyku niedotlenienia, które wiąże się ze spadkiem ACh. Jest to kolejny czynnik predysponujący do wystąpienia pooperacyjnych zaburzeń poznawczych (39, 160, 162, 176, 198).

Podwyższona ciepłota ciała jest wykładnikiem stanu zapalnego, związanego z infekcją bądź samym zabiegiem. Chorzy objęci badaniami, należący do grupy chirurgicznej, w pierwszym dniu po zabiegu wykazywali znamienne wyższe wartości ciepłoty ciała w porównaniu z obiema grupami kontrolnymi. Uraz chirurgiczny nieodwrotnie związany z zabiegiem wywołuje uogólnioną reakcję zapalną, a wtórnie liczne zmiany w mikrokrążeniu,

zarówno w obrębie miejsca operowanego jak i w całym organizmie. Badając chorych poddanych zabiegom kardiochirurgicznym, potwierdzono związek pomiędzy dużym urazem tkanek wywołanym zabiegiem, hipotermią, znaczną utratą krwi i jej przetaczaniem oraz wiekiem pacjentów jako czynnikami niespecyficznymi oraz czynnikami specyficznymi dla tego rodzaju zabiegów jak bezpośrednia aktywacja układu dopełniacza, zjawiskiem niedokrwienie/reperfuzja obejmującym swoim zakresem wiele narządów, większą niestabilnością hemodynamiczną i stosowanymi dużymi dawkami leków inotropowych oraz endotoksemią, będącą efektem czasowej hipoperfuzji trzewnej, a częstością występowania POCD (46, 66, 177). Wyższe ryzyko towarzyszy też zabiegom ortopedycznym oraz dużym zabiegom brzuszным (6, 65). Ponadto izolowany zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, złamanie czy posocznica są stanami chorobowymi, predysponującymi do wystąpienia zaburzeń poznawczych przy czym wszystkie związane są z urazem tkanek bądź inwazją mikroorganizmów chorobotwórczych. Zrównoważona reakcja zapalna, jest procesem ochronnym dla organizmu, ułatwiającym gojenie i powrót do zdrowia, ale utrata kontroli nad nią prowadzi nieuchronnie do dysfunkcji narządowej i SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) tj. zespołu uogólnionej reakcji zapalnej. Jej mechanizm może doskonale obrazować przyczyny pojawienia się POCD w różnych jej formach. Do wystąpienia pierwszych jej objawów dochodzi po minimum 24 godzinach od wystąpienia urazu a nasilenie zależne jest od rozległości urazu. Krążenie pozaustrojowe, zjawisko niedokrwienie/reperfuzja czy zastosowanie protaminy może doprowadzić do aktywacji układu dopełniacza drogą klasyczną bądź alternatywną. Aktywacja czynników prozapalnych $IL\ 1\beta$, 6, 8 i $TNF\ \alpha$, IGF 1, zwiększona produkcja tlenku azotu (NO), aktywacja układu krzepnięcia poprzez czynnik tkankowy (TF) oraz same mediatory zapalne, komórki układu leukocytów, płytki krwi aktywowane przez mediatory zapalenia i siebie wzajemnie, dysfunkcja komórek śródbłonna prowadzą do załamania kontroli nad reakcją zapalną. Adhezja wynikająca z ekspresji selektyn P i E na komórkach śródbłonna, oraz selektyn L na neutrofilach, aktywacja i degranulacja leukocytów, wtórnie uwolnienie wolnych rodników oraz enzymów prowadzi do uszkodzenia śródbłonnków naczyniowych, obrzęku komórek, zniszczenia połączeń pomiędzy nimi oraz obrzęku okołonaczyniowego, a tym samym do zmniejszenia średnicy naczynia, co obniża perfuzję krwi i wydłuża dyfuzję tlenu do tkanek. Jeżeli nie dojdzie do zmian strukturalnych w obrębie dotkniętych tym procesem komórek, to należy wziąć pod uwagę

pojawienie się zaburzeń czynnościowych (46). W przypadku komórek nerwowych podkreśla się duży wpływ niedotlenienia i nasilenia glikolizy beztlenowej w komórkach produkujących acetylocholinę (ACh), neuroprzekaźnika biorącego udział w regulacji procesu uwagi, pamięci, koncentracji, fazy REM (*Rapid Eye Movement*) snu czy aktywności motorycznej. Hipoteza ta tłumaczy też zwiększoną podatność na pojawienie się dysfunkcji poznawczych u chorych dotkniętych znaczną miażdżycą naczyń mózgowych. Badaniami objęto także predyspozycje genetyczne chorych do wystąpienia POCD, uwzględniając obecność polimorficznego genu dla apolipoproteiny E (ApoE), białka odpowiedzialnego za odpowiedź organizmu na uraz oraz związane z wiekiem zaburzenia funkcji poznawczych. Apo E bierze udział w procesach naprawy błon komórkowych oraz mieliny podczas okresu rozwoju ale także i po urazie. Rola białka nie została jednak całkiem jednoznacznie potwierdzona (38, 171, 177).

Kolejnym czynnikiem o udowodnionym wpływie na wiarygodność naszego wewnętrznego zegara jest wiek. Wraz z degeneracją istoty białej, głównie w płatach czołowych („*frontal ageing hypothesis*”), spadkiem aktywności motorycznej i spowolnieniem wewnętrznego zegara, dochodzi do uogólnionego spowolnienia procesów myślowych i zwiększonej ilości błędów przy wykonywaniu zadań czasowych tj. nieprawidłowa ocena trwania odcinków czasowych, zarówno przeszacowywanie jak i niedoszacowanie długości ich trwania, problemy z różnicowaniem oraz produkcją (74). Przyczyna tego zjawiska jest degeneracja istoty białej w obszarze kory przedczołowej (PFC), przedniej części ciała modzelowatego i zwojów podstawy głównie jądra ogoniastego i skorupy oraz zaniku asymetrii pomiędzy półkulami mózgu, do jakich to zmian dochodzi z upływem czasu (61, 73, 79). Proces starzenia się ośrodkowego układu nerwowego związany jest z gromadzeniem się w komórkach patologicznych białek, m.in. β amyloidu. Biochemicznie, zaznacza się zmniejszenie gęstości receptorów D1 i D3, oraz zdolności transportu ich neuroprzekaźnika – dopaminy. Grupy badane nie różniły się pod względem wieku, ale wszyscy uczestnicy badania przekroczyli 65 rok życia. Jednym z głównych założeń naszych badań było zaproszenie do wzięcia w nich udziału właśnie ludzi w wieku podeszłym jako grupy, z którą nie tylko anestezjolog, ale cały personel medyczny będzie się coraz częściej spotykał w swojej pracy.

Grupa ta, wymaga jednak szczególnej naszej opieki i zainteresowania nieco innymi obszarami wiedzy medycznej. Aby ułatwić to zadanie, nieustannie prowadzone są badania

mające na celu znalezienie łatwego w użyciu, szybkiego i skutecznego narzędzia badawczego. W przeprowadzonych badaniach podjęto taką próbę, porównując dwie metody: jedną sprawdzoną już wcześniej, ukierunkowaną na bezpośrednią ocenę naszych funkcji poznawczych oraz drugą, oceniającą procesy związane z zegarem wewnętrznym, który stanowi integralną część procesu poznawczego. Ocena percepcji wybranych ram czasowych jest stosowana już od pewnego czasu u chorych obciążonych schorzeniami psychicznymi, z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego, czy po zastosowaniu substancji psychoaktywnych. Istnieją natomiast nieliczne tylko prace badawcze pokazujące zastosowanie tej metody u chorych poddanych znieczuleniu i zabiegowi operacyjnemu. Jest to technika na tyle nowa, że projekt nasz został zakwalifikowany do konkursu finałowego firmy Microsoft – *Imagine Cup*, co świadczy o jego innowacyjności. Były to badania pilotażowe, które powinny stanowić wstęp, do dalszego rozwinięcia tematu percepcji ram czasowych u chorych poddanych znieczuleniu ogólnemu ale także innym procedurom medycznym.

Wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych, zarówno w formie ostrej jaką jest delirium pooperacyjne, jak i formie przewlekłej, związane jest z przedłużoną hospitalizacją chorego często na oddziale intensywnej terapii, utrudnieniem kontynuacji leczenia pooperacyjnego (uniemożliwia szybką rehabilitację, przyczynia się do zwiększenia liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych, może być czynnikiem predysponującym do ujawnienia się chorób psychicznych), związane jest więc z podwyższonymi kosztami hospitalizacji. Jak wykazują badania, jest też czynnikiem wpływającym na podwyższenie pooperacyjnej zachorowalności i śmiertelności (**72, 131**). Szybkie i łatwe zdiagnozowanie osób predysponowanych do wystąpienia tego typu powikłań jest ważnym elementem zapobiegawczym w terapii okresu okołoperacyjnego. Powinno także stać się częścią diagnostyki wśród pacjentów oddziałów niezabiegowych. Łatwiejsze wyselekcjonowanie grupy o podwyższonym ryzyku zaburzeń funkcji poznawczych (POCD, delirium), może zwiększyć skuteczność działań terapeutycznych, wymaga jednak ścisłego zaangażowania w te działania osób zajmujących się na co dzień schorzeniami psychicznymi. Codzienna obecność w procesie diagnostyczno – leczniczym psychologa, psychiatry czy specjalisty w zakresie geriatrici, umożliwiłaby skuteczniejsze wyłonienie chorych szczególnie narażonych na ryzyko

występowania zaburzeń poznawczych. Ocena percepcji wybranych ram czasowych mogłaby stać się jednym z elementów wspomagających proces wyszukiwania pacjentów o większych predyspozycjach do POCD jak i częścią monitorowania przebiegu procesu leczenia tych zaburzeń jeżeli wystąpią. Analizując przedstawione badania, które należy podkreślić mają jednak charakter badań wstępnych, wydaje się, że najczulszym parametrem w ocenie percepcji ram czasowych, są odcinki 1 - i 2 - sekundowe. Należałoby przeprowadzić kolejne badania uwzględniające zdobyte już doświadczenie w zakresie odczuwania przez osoby badane właśnie tych odcinków. Konieczne jest uwzględnienie przede wszystkim większej grupy uczestników badań. Ciekawą perspektywą byłaby także analiza wpływu parametrów życiowych, ocenianych podczas badań na badane parametry neuropsychologiczne. Biorąc pod uwagę możliwe patomechanizmy dysfunkcji poznawczych, należy także skupić się na zapobieganiu ich wystąpienia ograniczając uogólnioną reakcję zapalną bądź przeciwdziałając jej skutkom na jak najwcześniejszym etapie. Celowe byłoby u osób szczególnie narażonych na wystąpienia zaburzeń poznawczych wdrożenie jak najmniej inwazyjnych technik diagnostyczno – leczniczych i skrócenie czasu ich wykonywania, stosowanie materiałów biokompatybilnych, ścisłe monitorowanie równowagi wodno - elektrolitowej, zakażeń, poziomu glikemii, ograniczenie transfuzji krwi, wczesne włączenie żywienia dojelitowego oraz włączenie odpowiedniej farmakoterapii, w tym postępowania przeciwbólowego oraz tlenoterapii. Przedoperacyjne wyłonienie chorych o wysokim ryzyku rozwinięcia się zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego z zastosowaniem odpowiedniej profilaktyki, wczesne rozpoznanie (przy wykluczeniu chorób somatycznych), wdrożenie leczenia i odpowiednie postępowanie z osobą dotkniętą tymi problemami, może w znacznym stopniu ułatwić codzienne funkcjonowanie chorego jak i jego otoczenia. Interpretacja sytuacji w jakiej się znajdujemy, uzależniona jest od naszych możliwości poznawczych. Dlatego poprawa jakości życia chorych po zabiegach, a tym samym zmniejszenie bezpośrednich i pośrednich kosztów opieki okołoperacyjnej jest ściśle powiązane z tym aspektem naszego zdrowia.

7. Wnioski

7.1. Oceniając funkcje poznawcze za pomocą testów psychometrycznych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w poszczególnych dniach badań jedynie w zakresie Testu Stroop'a, sprawdzającego werbalną pamięć operacyjną. Wykazano także poprawę w zakresie wykonywania większości testów psychometrycznych w grupach kontrolnych. Niejednorodność wyników w grupie chorych poddanych operacji w znieczuleniu ogólnym, przy jednoczesnej poprawie wyników w większości testów psychometrycznych w grupach kontrolnych, mogą świadczyć o wystąpieniu procesu uczenia się w grupach kontrolnych a także o prawdopodobnym wpływie szeroko rozumianego stresu okołoperacyjnego i emocji na grupę chorych chirurgicznych.

7.2. Oceniając przetwarzanie wybranych ram czasowych w okresie okołoperacyjnym wśród chorych w wieku podeszłym poddanych znieczuleniu ogólnemu do zabiegów chirurgicznych oraz w grupach kontrolnych, potwierdzono występowanie zjawiska polegającego na przeszacowywaniu krótkich odcinków czasu (1 - i 2 - sekund), a niedoszacowaniu odcinków dłuższych (5 - i 7 - sekund) w grupach kontrolnych oraz niedoszacowanie odcinków 1 - i 2 - sekundowych w grupie pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu. Zjawiska te mogą być efektem stresu okołoperacyjnego. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w poszczególnych dniach badania w grupie CH oraz I, co miało miejsce w grupie ochotników, w zakresie współczynnika DJR dla 7 sekund. Fakt ten może świadczyć o zdolności uczenia się tej grupy, która nie występuje w dwóch pozostałych grupach.

7.3. Uzyskanie podobnych trendów w obu zastosowanych metodach badawczych, które potwierdzają występowanie zaburzeń funkcji poznawczych w okresie okołoperacyjnym oraz proces uczenia wśród ochotników biorących udział w badaniach, skłania do dalszych badań obejmujących większe grupy pacjentów.

7.4. Oceniając chorych oraz ochotników biorących udział w badaniach, wykazano niedostateczną terapię dolegliwości bólowych oraz zwiększone ryzyko niedotlenienia wśród chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym w porównaniu z grupami kontrolnymi w kolejnych pierwszych trzech dniach po zabiegu oraz istotną statystycznie różnicę w zakresie

ciepłoty ciała, wykładnika stanu zapalnego w pierwszej dobie po zabiegu, co mogło mieć wpływ na wyniki testów sprawdzających funkcje poznawcze oraz przetwarzanie ram czasowych.

8. Streszczenie

Według danych z piśmiennictwa zaburzenia funkcji poznawczych w okresie okołoperacyjnym po zabiegach niekardiochirurgicznych u osób w wieku podeszłym występują u 18 % do 80 % chorych. W przeprowadzonych badaniach poddano porównaniu ocenę funkcji poznawczych i szacowania ram czasowych w grupie chorych po 65 roku życia, poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, chorych oddziału chorób wewnętrznych oraz ochotników. Do tego celu posłużono się testami psychometrycznymi oraz nowatorskim testem percepcji ram czasowych.

Do badania kwalifikowano osoby bez współistniejących zaburzeń funkcji poznawczych i innych patologii mogących wpływać na prawidłową czynność ośrodkowego układu nerwowego. Do oceny psychometrycznej zastosowano Test Stroop'a, Test Łączenia Punktów oraz Test Fluencji Słownej. Do szacowania odcinków czasu o długości 1, 2, 5 i 7 sekund wykorzystano reprodukcję wzorców dźwiękowych, odbieranych przez badanych za pomocą słuchawek. Wartości uzyskane przez badanych, zostały przedstawione jako współczynnik czasu trwania DJR (*Duration Judgment Ratio*), stanowiący iloraz wartości utworzonej przez osobę badaną do wartości prezentowanej jako wzorzec. Badania prowadzono w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny oraz przez pierwsze trzy dni po operacji, a w grupach kontrolnych przez 4 kolejne dni.

Uzyskane wyniki potwierdziły gorsze wykonywanie testów funkcji poznawczych w pierwszym i drugim dniu po zabiegu w grupie chorych operowanych oraz proces uczenia się testów u w grupach kontrolnych. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy trzema badanymi grupami w wykonywaniu testów sprawdzających funkcje poznawcze w poszczególnych dniach badania, z wyjątkiem wersji A Testu Stroop'a w pierwszym dniu badania ($p=0,03$), co mogło być związane z małą liczebnością grup. W zakresie percepcji ram czasowych potwierdzone zostało zjawisko opisane przez Karla von Vierordt'a, polegające na przeszacowywaniu krótkich odcinków czasu (1 i 2 sekundowych), a niedoszacowaniu odcinków dłuższych (5 i 7 sekundowych). W grupie ochotników wykazano istotną statystycznie różnicę w odtworzeniu odcinka 7-sekundowego pomiędzy poszczególnymi

dniami badania, co sugeruje występowanie efektu uczenia się testu. Pomiedzy grupami badanymi wystąpiła istotna statystycznie różnica w zakresie DJR dla 1 i 2 sekund w pierwszym dniu, która nie występowała w kolejnych dniach badań. Podczas badań ocenie poddano także nasilenie dolegliwości bólowych, ciepotę ciała, wysycenie krwi tętniczej tlenem, ciśnienie tętnicze krwi oraz czynność serca. Obserwując chorych w okresie po operacji i znieczuleniu wykazano niewystarczającą kontrolę bólu pooperacyjnego, większe ryzyko niedotlenienia oraz podwyższone wykładniki stanu zapalnego wśród chorych oddziałów zabiegowych, które są potwierdzonymi czynnikami wystąpienia okołooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych. U jednej chorej, w drugim dniu po zabiegu, wystąpiło delirium pooperacyjne.

Na podstawie wyników stwierdzono, że we wczesnym okresie pooperacyjnym występują zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, znajdujące odzwierciedlenie w wynikach testów psychometrycznych. Zaprezentowana metoda percepcji ram czasowych może stać się pomocniczym narzędziem ułatwiającym ocenę funkcji poznawczych w okresie okołooperacyjnym. Technika wymaga jednak kolejnych badań obejmujących większą grupę chorych.

Summary

According to data available in the literature, the postoperative cognitive dysfunction in the elderly patients after noncardiac procedures occurs in 18-80% of cases. In the conducted studies, the cognitive functioning and the interval timing in the group of subjects aged over 65 were assessed. The subjects included patients undergoing abdominal surgery, patients of the internal medicine ward and volunteers. For the purpose of the study, psychometric tests, as well as newly developed interval timing test, were applied.

The subjects with no co-existing cognitive dysfunction nor other pathologies influencing the efficiency of the central nervous system function were enrolled in the survey. For psychometric assessment Stroop Test, Trail Making Test and Verbal Fluency Test were used. The method incorporating the reproduction of the 1, 2, 5, and 7-second auditory stimuli duration received through headphones, was implemented in the procedure. The parameters achieved by the tested individuals were presented as Duration Judgment Ratio (DJR), which constitutes the quotient of the value created by the tested person and the value presented as the pattern. The assessments were conducted on the day preceding the operation and in the first three days once the procedure was completed, whereas in the control groups during the consecutive four days, respectively.

The achieved results confirmed worse performance in the cognitive tests on the 1st and 2nd postoperative days in the group of the patients operated on, and the occurrence of the “learning test” phenomenon in the control groups. No statistically significant differences among the three tested groups regarding cognitive tests’ performance were noted during the particular sessions, apart from the Stroop Test A results scored by the participants during the first assessment day ($p=0.03$), which may result from the small number of the participants. In terms of the interval timing results, the occurrence of the phenomenon described by Karl von Vierordt was observed: the short time intervals (1 and 2-second) were overestimated, and the longer intervals (5 and 7-second) were underestimated. In the group of volunteers, 7-second stimuli reproduction results reached the statistically significant difference when the particular days of assessment were analyzed, thus suggesting the

development of the test learning phenomenon among the participants of this group. The groups differed in DJR for 1 and 2-second stimuli on the first day of assessment, which reached the statistical significance, and did not occur during the next sessions. During the survey, the following parameters were recorded: the intensity of pain, body temperature, hemoglobin saturation with oxygen, blood pressure, heart rate, and the markers of the inflammatory response. The observations made after the operation and anaesthesia revealed insufficient postoperative pain control, higher risk of hypoxia, and elevated markers of the inflammatory response among the patients of the surgical wards, which phenomena have been proved to be the risk factors of the postoperative cognitive dysfunction occurrence. One patient developed delirium on the 2nd day after the operation. On the basis of the achieved results, the development of the disturbances in the central nervous system functioning in the early postoperative period has been stated, which reflects in results of the psychometric tests. The presented method of the interval timing assessment may become a helpful tool allowing the testing of the patients' cognitive abilities in the perioperative time. However, the technique requires further studies covering higher number of participants.

9. Narzędzia badawcze

Tabela 2. Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (*Mini Mental State Examination – MMSE*)

Krótka skala oceny stanu psychicznego		
Mini-Mental State Examination (MMSE)		
Arkusz odpowiedzi		
1. Orientacja w czasie i miejscu		
<u>Orientacja w czasie</u>		
Jaki jest teraz rok?	<input type="checkbox"/>	
Jaka jest teraz pora roku?	<input type="checkbox"/>	
Jaki jest teraz miesiąc?	<input type="checkbox"/>	
Jaka jest dzisiejsza data (którego dzisiaj mamy?)	<input type="checkbox"/>	
Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia?	<input type="checkbox"/>	
<u>Orientacja w miejscu</u>		
W jakim kraju się znajdujemy?	<input type="checkbox"/>	
W jakim województwie się znajdujemy?	<input type="checkbox"/>	
W jakim mieście się teraz znajdujemy?	<input type="checkbox"/>	
Jak nazywa się miejsce, w którym się teraz znajdujemy?	<input type="checkbox"/>	
Na którym piętrze się obecnie znajdujemy?	<input type="checkbox"/>	
2. Zapamiętywanie		
Wymień teraz trzy słowa. Kiedy skończę, proszę, aby je Pan/Pani powtórzył(a). <i>Poniższe słowa wypowiadamy wolno i wyraźnie (jedno słowo na sekundę).</i>		
byk <input type="checkbox"/> mur <input type="checkbox"/> las <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Proszę je zapamiętać, bo zapytam o nie powtórnie za kilka minut.		
3. Uwaga i liczenie		
Proszę odejmować kolejno od 100 po 7, aż powiem stop. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Przypominanie		
Proszę wymienić trzy słowa, które Pan/Pani miał(a) wcześniej zapamiętać.		
byk <input type="checkbox"/> mur <input type="checkbox"/> las <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Funkcje językowe		
<u>Nazywanie</u>		
<i>Prosimy o nazwanie dwóch przedmiotów, które kolejno pokazujemy badanemu (ołówek, zegarek).</i>		
Jak nazywa się ten przedmiot?	<input type="checkbox"/>	
Jak nazywa się ten przedmiot?	<input type="checkbox"/>	
<u>Powtarzanie</u>		
Proszę dosłownie powtórzyć następujące zdanie:		
Ani tak, ani nie, ani ale.	<input type="checkbox"/>	
<u>Wykonywanie poleceń</u>		
a) Proszę uważnie posłuchać treści całego polecenia, a następnie wykonać to polecenie:		
– proszę wziąć kartkę do lewej/prawej ręki	<input type="checkbox"/>	
– złożyć ją oburącz na połowę	<input type="checkbox"/>	
– i położyć ją na kolana.	<input type="checkbox"/>	
b) <i>Pokazujemy badanemu tekst polecenia zamieszczony na okładce: Proszę zamknąć oczy. Proszę przeczytać to polecenie i je wykonać.</i>		
<u>Pisanie</u>		
<i>Dajemy osobie badanej czystą kartkę papieru i prosimy o napisanie dowolnego zdania.</i>		
Proszę napisać na tej kartce jakieś dowolne zdanie	<input type="checkbox"/>	
6. Praktyka konstrukcyjna		
Proszę przerysować ten rysunek tak dokładnie, jak tylko jest to możliwe		<input type="checkbox"/>
<i>Rysunek zamieszczony jest na odwrocie Arkusza odpowiedzi.</i>		
Ogólna liczba punktów	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Tabela 3. Algorytm Mungas i wsp.

Wiek (lata)	Liczba lat nauki					
	0	4	8	12	16	20
60	4	2	0	-1	-3	-5
65	4	3	1	0	-2	-4
70	5	3	1	0	-1	-3
75	6	4	2	0	-1	-3
80	6	5	3	1	0	-2
85	7	5	3	1	0	-1
90	8	6	4	2	0	-1

wynik skorygowany = wynik MMSE - [0,471 x (lata nauki - 12) + 0,31 x (70 - wiek)]

Tabela 2 i 3

Holsinger T. at All „Rozpoznawanie otępienia. Czy u tego pacjenta występuje otępienie? - przegląd systematyczny badań diagnostycznych, opracowanie na podstawie: Does this patient have dementia?” JAMA, 2007; 297:2391-2404, Medycyna Praktyczna 2008/05

Tabela 4. Geriatryczna Skala Depresji 15 (Geriatric Depression Scale, GDS 15)

Proszę ocenić swoje samopoczucie w ciągu ostatnich 2 tygodni zakreślając właściwą odpowiedź .

PYTANIE	TAK	NIE
1. Myśląc o całym swoim życiu, czy jest Pan(i) z niego zadowolony(a)?	T	N
2. Czy zmniejszyła się liczba Pana(i) aktywności i zainteresowań?	T	N
3. Czy ma Pan(i) uczucie, że życie jest puste?	T	N
4. Czy często czuje się Pan(i) znudzony(a)?	T	N
5. Czy jest Pan(i) w dobrym nastroju przez większość czasu?	T	N
6. Czy obawia się Pan(i), że może się zdarzyć Panu(i) coś złego?	T	N
7. Czy przez większość czasu czuje się Pan(i) szczęśliwy(a)?	T	N
8. Czy często czuje się Pan(i) bezradny(a)?	T	N
9. Czy zamiast wyjść wieczorem z domu, woli Pan(i) w nim pozostać?	T	N
10. Czy czuje Pan(i), że ma więcej kłopotów z pamięcią niż inni ludzie?	T	N
11. Czy myśli Pan(i), że wspaniale jest żyć?	T	N
12. Czy obecnie czuje się Pan(i) gorszy(a) od innych ludzi?	T	N
13. Czy czuje się Pan(i) pełny(a) energii?	T	N
14. Czy uważa Pan(i), że sytuacja jest beznadziejna?	T	N
15. Czy myśli Pan(i), że ludzie są lepsi niż Pan(i)?	T	N

Ostateczny wynik większy niż 5 punktów wskazuje na możliwość wystąpienia depresji

Prusiński A. „Neurogeriatria” Czelej Wydawnictwo, Lublin 2004

Tabela 5. Skala Wydarzeń Życiowych Thomas'a Holmes'a i Richard'a Rahe, (*Social Readjustment Rating Scale SRRS*)

Przejrzyj poniższą listę zmian życiowych, zaznaczając z prawej strony te wydarzenia, które miały miejsce w Twoim życiu w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

1. śmierć współmałżonka 100
2. rozwód 73
3. separacja 65
4. kara więzienia 63
5. śmierć bliskiego członka rodziny 63
6. własna choroba lub uszkodzenie ciała 53
7. małżeństwo 50
8. utrata pracy 47
9. pogodzenie się ze współmałżonkiem 45
10. odejście na emeryturę 45
11. zmiana stanu zdrowia członka rodziny 44
12. ciąża 40
13. kłopoty seksualne 39
14. pojawienie się nowego członka rodziny 39
15. reorganizacja przedsiębiorstwa 39
16. zmiana stanu finansów 38
17. śmierć bliskiego przyjaciela 37
18. zmiana kierunku pracy 36
19. zmiana częstotliwości kłótni ze współmałżonkiem 35
20. wysoki kredyt 31
21. pozbawienie prawa do kredytu czy pożyczki 30
22. zmiana obowiązków w pracy 29
23. syn lub córka opuszcza dom 29
24. kłopoty z teściową 29
25. wybitne osiągnięcia osobiste 28
26. żona zaczyna lub przestaje pracować 26
27. rozpoczęcie lub zakończenie nauki szkolnej 26
28. zmiana warunków życia 25
29. zmiana nawyków osobistych 24
30. kłopoty z szefem 23
31. zmiana godzin lub warunków pracy 20
32. zmiana miejsca zamieszkania 20
33. zmiana szkoły 20
34. zmiana rozrywek 19
35. zmiana w zakresie aktywności religijnej 19
36. zmiana aktywności towarzyskiej 18
37. niewielka pożyczka 17
38. zmiana nawyków dotyczących snu 16
39. zmiana liczby członków rodziny zbierających się razem 15

- 40. zmiana nawyków dotyczących jedzenia 15
- 41. urlop 13
- 42. Boże Narodzenie 12
- 43. pomniejsze naruszenie prawa 11

jednostkach zmian życiowych (LCU's Life Crisis Units) a prawdopodobieństwo choroby

150 - 199 jednostek stresu = 37% szansa choroby w ciągu kolejnych 2 lat

200 - 299 jednostek stresu = 51% szansa choroby w ciągu kolejnych 2 lat

ponad 300 jednostek stresu = 79% szansa choroby w ciągu kolejnych 2 lat

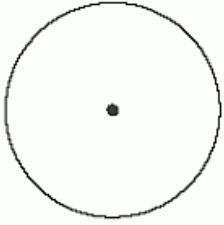
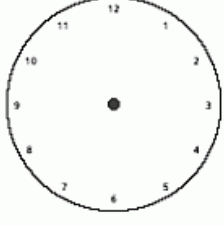
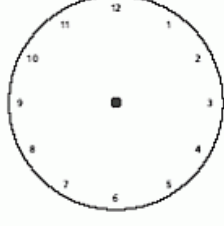
Tabela 6. Confusion Assessment Method

LP	Kryterium	Potwierdzenie
1	Nagła zmian stanu psychicznego, Objawy zmieniające się w ciągu minut lub godzin	Obserwacja dokonywana przez członka rodziny, opiekuna, lekarza rodzinnego Obserwacja pielęgniarska lub opiekuna
2	Brak możliwości skupienia uwagi	Historia choroby pacjenta, słaba zdolność przypominania cyfr, niemożność wyrecytowania miesięcy wstecz
3	Zaburzenia świadomości	Pobudzenie, senność, stupor lub śpiączka
4	Niespójny proces myślowy	Nielogiczna bądź niespójna mowa

Pierwsze dwa kryteria plus trzecie lub czwarte potwierdzają rozpoznanie delirium

Płotek W. „Pooperacyjne delirium” Anestezjologia i Ratownictwo 2007; 3: 168-175

Rycina 5. Test Rysowania Zegara (TRZ).

<p>Test rysowania zegara</p> <p>Zadanie I. Proszę wpisać w tarczę zegara cyfry oznaczające kolejne godziny.</p>  <p>Zadanie II. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina trzecia zero zero.</p>  <p>Zadanie III. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina dziesięć po jedenastej.</p> 	<p>Ocena jakościowa popełnionych błędów</p> <p>Poziom I: Błędy wzrokowo-przestrzenne</p> <ol style="list-style-type: none"> niewielkiego stopnia trudności w rozmieszczaniu godzin oznaczanie godzin na zewnątrz koła wpisywanie niektórych godzin do góry nogami w efekcie obracania kartki w trakcie rysowania rysowanie linii pomocniczych (tzw. szprych) w celu zachowania orientacji przestrzennej. <p>Uwaga: Sposób wykonania odpowiadający poziomom opisanym poniżej należy traktować jako nieprawidłowy.</p> <p>Poziom II: Błędy w oznaczaniu godziny trzeciej</p> <ol style="list-style-type: none"> brak wskazówki minutowej rysowanie pojedynczej linii łączącej 12 z 3 napisanie słowami „godzina trzecia” ponowne wpisanie cyfry 3 podkreślenie lub otoczenie kółkiem cyfry 3 brak możliwości wskazania godziny trzeciej. <p>Poziom III: Błędy wzrokowo-przestrzenne</p> <ol style="list-style-type: none"> umiarkowanego stopnia trudności w rozmieszczeniu godzin, uniemożliwiające dokładne oznaczenie godziny trzeciej opuszczanie cyfr. <p>Występowanie perseweracji</p> <ol style="list-style-type: none"> ponowne rysowanie koła wpisywanie po 12 kolejnych godzin, np. 13, 14, 15 itd. <p>Odwroćenie stron prawa-lewa w taki sposób, że cyfry są wpisywane odwrotnie do ruchu wskazówek zegara.</p> <p>Dysgrafia – niezdolność do poprawnego napisania cyfr.</p> <p>Poziom IV: Głębokie zaburzenia przestrzenne</p> <ol style="list-style-type: none"> zaburzone pojęcie czasu – pisanie minut, pory dnia, miesięcy lub pór roku rysowanie na tarczy zegara twarzy ludzkiej pisanie słowa „zegar”. <p>Poziom V: Brak możliwości podjęcia jakiegokolwiek sensownej próby wykonania tego zadania (należy wykluczyć obecność ciężkiej depresji lub innej psychozy)</p> <p>Wynik: Obecność błędów charakterystycznych dla poziomu II-V sugeruje podejrzenie zespołu otępiennego. Wiąże się to z koniecznością przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań w celu potwierdzenia bądź wykluczenia tego rozpoznania.</p> <p><small>Za: Shulman K.I., Shedlesky R., Silver I.L.: The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. <i>Int. J. Geriatr. Psychiatry</i>, 1986; 1: 135-140</small></p>
--	---

Kryteria oceny Testu Rysowania Zegara według Sunderlanda i wsp.

10-6 pkt.: rysowanie całego zegara jest zasadniczo poprawne

- 10 pkt.: wskazówki na właściwych pozycjach, np. wskazówka godzinowa zbliża się do godziny 3

9 pkt.: drobne pomyłki w położeniu wskazówek

- 8 pkt.: wyraźne błędy w położeniu wskazówek

- 7 pkt.: wskazówki zdecydowanie źle położone

- 6 pkt.: niewłaściwe użycie wskazówek, np. oznaczenie wskazywanego czasu cyfrowo lub zakreślenie godzin, mimo powtarzania instrukcji

5-1 pkt.: rysowanie tarczy zegara (koła i cyfry) jest zaburzone

- 5 pkt.: grupowanie cyfr po jednej stronie zegara lub ich odwracanie

- 4 pkt.: dalsze zaburzenie sekwencji cyfr; zegar traci integralność - brakuje cyfr lub są poza tarczą

- 3 pkt.: tarcza i cyfry nie są ze sobą związane; brak wskazówek

- 2 pkt.: rysunek wskazuje, że coś z instrukcji zostało zrozumiane, ale bardzo słabo

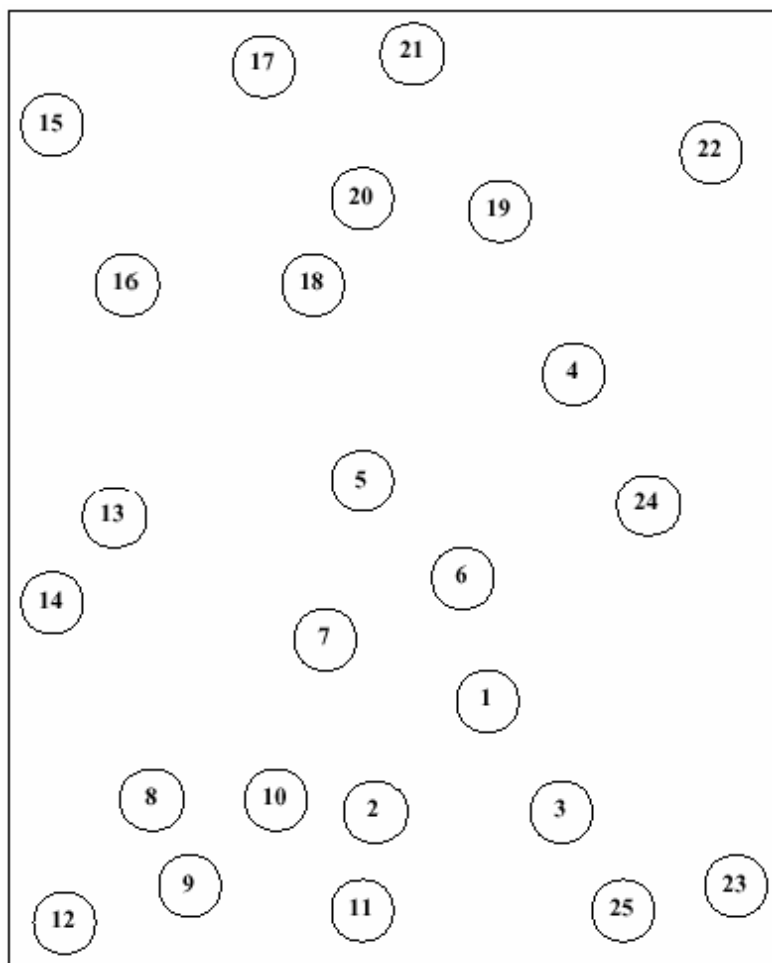
przypomina zegar

- 1 pkt: próba rysowania zegara nie zostaje podjęta albo wyniku nie można zinterpretować

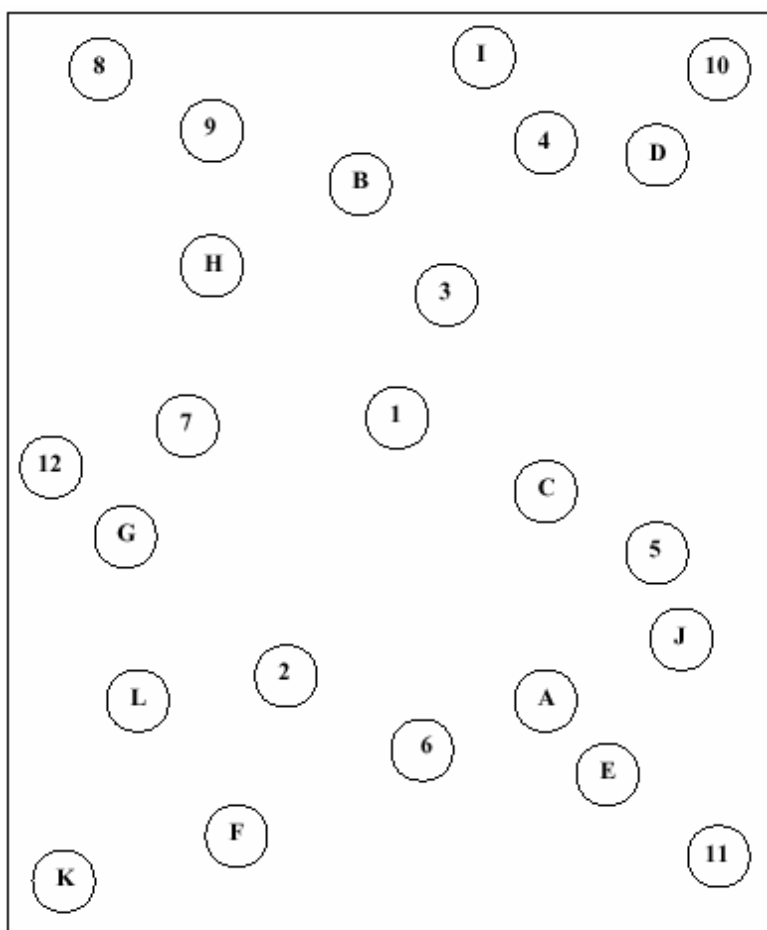
Za: Krzymiński S.: Test Rysowania Zegara. Postępy Psychiatr. Neurol., 1995; 4 (supl. 1): 21-30

Rycina 6. Testu Łączenia Punktów (*Trail Making Test A i B - TMT A i B*)

A



B



Rycina 7. Test Stroop'a (*Stroop Color-Word Interference Test*)

A

ZIELONY CZERWONY BRĄZOWY ZIELONY ŻÓŁTY

CZERWONY ZIELONY NIEBIESKI ŻÓŁTY CZARNY

CZARNY NIEBIESKI BRĄZOWY CZERWONY ŻÓŁTY

ZIELONY ŻÓŁTY NIEBIESKI CZERWONY BRĄZOWY

ŻÓŁTY ZIELONY NIEBIESKI RÓŻOWY CZARNY

ZIELONY CZERWONY BRĄZOWY ZIELONY ŻÓŁTY

CZERWONY ZIELONY NIEBIESKI ŻÓŁTY CZARNY

ZIELONY NIEBIESKI ZIELONY CZERWONY ŻÓŁTY

ZIELONY ŻÓŁTY NIEBIESKI CZERWONY CZARNY

ŻÓŁTY ZIELONY NIEBIESKI RÓŻOWY CZARNY

B

ZIELONY CZERWONY BRĄZOWY ZIELONY ŻÓŁTY

CZERWONY ZIELONY NIEBIESKI ŻÓŁTY CZARNY

CZARNY NIEBIESKI BRĄZOWY CZERWONY ŻÓŁTY

ZIELONY ŻÓŁTY NIEBIESKI CZERWONY BRĄZOWY

ŻÓŁTY ZIELONY NIEBIESKI RÓŻOWY CZARNY

ZIELONY CZERWONY BRĄZOWY ZIELONY ŻÓŁTY

CZERWONY ZIELONY NIEBIESKI ŻÓŁTY CZARNY

ZIELONY NIEBIESKI ZIELONY CZERWONY ŻÓŁTY

ZIELONY ŻÓŁTY NIEBIESKI CZERWONY CZARNY

ŻÓŁTY ZIELONY NIEBIESKI RÓŻOWY CZARNY

Rycina 8. Interval Timing Machine



10. Spis tabel, wykresów i rycin

10.1. Ryciny

Rycina 1. Skalarna Teoria Percepcji Czasu (SET, <i>Scalar Expectancy Theory</i>)	9
Rycina 2. Systemy określające czas	12
Rycina 3. Schemat kwalifikacji chorych	24
Rycina 4. Podział pamięci	67
Rycina 5. Test Rysowania Zegara	98
Rycina 6. Testu Łączenia Punktów (<i>Trail Making Test A i B - TMT A i B</i>)	100
Rycina 7. Test Stroop'a (<i>Stroop Color-Word Interference Test</i>)	102
Rycina 8. Interval Timing Machine	104

10.2. Wykresy

Wykres 1. Choroby współistniejące u badanych uczestników	25
Wykres 2. Leki zażywane przewlekłe przez badanych uczestników	26
Wykres 3. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 – sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań	50
Wykres 4. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 – sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań	50
Wykres 5. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 – sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań	51
Wykres 6. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 – sekundowych w grupie CH w poszczególnych dniach badań	51
Wykres 7. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 – sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań	52
Wykres 8. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań	52
Wykres 9. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań	53
Wykres 10. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 sekundowych w grupie O w poszczególnych dniach badań	53
Wykres 11. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 1 sekundowych	54

w grupie I w poszczególnych dniach badań	
Wykres 12. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 2 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań	54
Wykres 13. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 5 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań	55
Wykres 14. Przeszacowanie i niedoszacowanie odcinków 7 sekundowych w grupie I w poszczególnych dniach badań	55
Wykres 15. Zabiegi, którym poddani zostali chorzy z grupy CH	56

10.3. Tabele

Tabela 1. Czynniki wpływające na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych	6
Tabela 2. Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE)	93
Tabela 3. Algorytm Mungas i wsp.	94
Tabela 4. Geriatryczna Skala Depresji 15 (<i>Geriatric Depression Scale, GDS 15</i>)	95
Tabela 5. Skala Wydarzeń Życiowych Thomas'a Holmes'a i Richard'a Rahe, (<i>Social Readjustment Rating Scale SRRS</i>)	96
Tabela 6. Confusion Assessment Method	97
Tabela 7. Ogólna charakterystyka grup badanych	33
Tabela 8. Charakterystyka grup badanych pod względem rozpoznań	33
Tabela 9. Porównanie wyjściowych parametrów biochemicznych krwi w grupach badanych.	34
Tabela 10. Ilość zabiegów w znieczuleniu ogólnym, którym poddani byli badani w poszczególnych grupach przed wzięciem udziału w badaniu	35
Tabela 11. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w pierwszym dniu badań	36
Tabela 12. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w drugim dniu badań	36
Tabela 13. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy grupami badanymi w trzecim dniu badań	37
Tabela 14. Porównanie wyników testów psychometrycznych pomiędzy	37

grupami badanymi w czwartym dniu badań	
Tabela 15. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie pacjentów chirurgicznych	38
Tabela 16. Tabela 16. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie ochotników	39
Tabela 17. Porównanie wyników testów psychometrycznych w poszczególnych dniach badań w grupie pacjentów internistycznych	39
Tabela 18. Zestawienie wyników testów psychometrycznych w grupach badanych - korelacje pomiędzy poszczególnymi dniami badania	40
Tabela 19. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w poszczególnych dniach badania pomiędzy grupami badanymi	41
Tabela 20. Porównanie wartości DJR w grupie pacjentów chirurgicznych w poszczególnych dniach badania	42
Tabela 21. Porównanie wartości DJR w grupie pacjentów internistycznych w poszczególnych dniach badania	42
Tabela 22. Porównanie wartości DJR w grupie ochotników w poszczególnych dniach badania.	43
Tabela 23. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w grupie pacjentów chirurgicznych pomiędzy poszczególnymi dniami badania	43
Tabela 24. Porównanie wartości DJR dla 1,2, 5 i 7 sekund w grupie ochotników pomiędzy poszczególnymi dniami badania	44
Tabela 25. Porównanie wartości DJR dla 1, 2, 5 i 7 sekund w grupie pacjentów internistycznych pomiędzy poszczególnymi dniami badania	44
Tabela 26. Porównanie wartości DJR pod względem niedoszacowania/ przeschacowania wartości wzorcowej przez pacjentów w grupach badanych w poszczególnych dniach badań	45
Tabela 27. Korelacje płci pacjentów w grupach badanych ze współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania	46
Tabela 28. Korelacje miejsca zamieszkania pacjentów w grupach badanych z współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania	47
Tabela 29. Korelacja wykształcenie chorych z grup badanych	48

ze współczynnikiem DJR w poszczególnych dniach badania

Tabela 30. Wykształcenie pacjentów biorących udział w badaniu w poszczególnych grupach	49
Tabela 31. Wartości średnie parametrów mierzonych podczas badań	57
Tabela 32. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań	58
Tabela 33. Ocena pozostałych wielkości mierzonych podczas badań – zestawienie porównania poszczególnych dni badań.	59

11. Wykaz skrótów i symboli

ACG – anterior cingulare gyrus

Ach – acetylocholina

ADHD - attention-deficit hyperactivity disorder

AGM - attentional gate model

AIC - anterior insular cortex

Apo E - apolipoproteina E

ASA - American Society of Anesthesiologists

BG – basal ganglia

BMI - Body Mass Index

BP – Blood Pressure

CAM - Confusion Assessment Method

DA – dopamine

DDS - Delirium Detection Score

DG – dental gyrus

DJR - Duration Judgment Ratio

DLPFC - dorso lateral prefrontal cortex

DOS - Delirium Observation Scale

DRS - Delirium Rating Scale

GCS - Glasgow Coma Scale

GDS - Geriatric Depression Scale

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HR – Heart Rate

ICDSC - Intensive Care Delirium Screening Checklist

IFC – interior prefrontal cortex

Il 6 – interleukina 6

ISPOCD – International Study on Post- Operative Cognitive Dysfunction

K - kobiety

LPMC – left premotor cortex

LTD - long - term depression

LTP - long - term potentiation,

M - mężczyźni
MMSE - Mini Mental State Examination
MTS – Multiple Time Scale
NCWd - naming color of word-different
NGF - Nerve Grow Factor
NRS - Number Rating Scale
PC - parietal cortex
PFC - prefrontal cortex
PMC - premotor cortex
POCD - postoperative cognitive dysfunction
PTSD - post traumatic stress disorder
RCNb - reading color names in black
REM - *Rapid Eye Movement*
RNA - ribonucleic acid
s - sekunda
SBF – Striatal Beet Frequency
SCN – suprachiasmatic nucleus
SET – Scalar Expectancy Theory
SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome
SMA – supplementary motor area
SNC – substantia nigra pars compacta
SPO2 – saturacja krwi tętniczej tlenem
STG - superior magnetic stimulation
TE – time estimation
Temp – temperatura
TMT A i B - Trail Making Test A i B
TRZ - Test Rysowania Zegara
TSH - thyroid-stimulating hormone
WHO - World Health Organization
ZZA - zespołu zależności alkoholowej

Piśmiennictwo

1. Abildstromi H at al. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1246–1251
2. Albiński R, Kleszczewska-Albińska A, Bedyńska S. Geriatryczna Skala Depresji (GDS). Trafność i rzetelność różnych wersji tego narzędzia – przegląd badań. *Psychiatria Polska* 2011;45,4;555–562
3. Ali Khoshnoodi M at al. Effect of tactile stimulus frequency on time perception: the role of working memory. *Exp Brain Res* 2008;185:623–633
4. Al-Rejaie S, Saeed Dar M. Behavioral interaction between nicotine and ethanol: possible modulation by mouse cerebellar glutamate. *Alcoholism: Clin Exp Res* 2006;30,7:1223–1233
5. Antkowiak B. How do general anaesthetics work?. *Naturwissenschaften* 2001;88:201–213
6. Ansaloni L. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Brit J Surg* 2010;97:273–280
7. Arhem P, Klement G, Nilsson J. Mechanisms of anesthesia: towards integrating network, cellular, and molecular level modeling. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:S40–S4768
8. Badiani A, Stewart J. Long-lasting sensitization to the accelerating effects of amphetamine on the speed of an internal clock. *Behav Brain Res* 1999;100:217–223
9. Balasundaram B, Holmes J. Delirium in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:131-134
10. Barabassy A, Beinhoff U, Riepe MW. Cognitive estimation in mild Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007;114:1479–1484
11. Barkley RA, Murphy KR, Bush T. Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2001;15:351–360
12. Baudouin A, Vanneste S, Isingrini M, Pouthas V. Differential involvement of internal clock and working memory in the production and reproduction of duration: A study on older adults. *Acta Psychol* 2006;121:285–296
13. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:259–72
14. Beste Ch. Time processing in Huntington's disease: A Group-Control Study. *PLoS ONE*. 2007;2,12:e1263
15. Bidzan L, Turczyński J, Szabert K. Rozpowszechnienie zaburzeń otępiennych w populacji wiejskiej. *Psychiatria Polska* 2007;41,2:181–188
16. Bilotta F at al. Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial - The PINOCCHIO trial. *Bilotta et al. Trials* 2011;12:170
17. Block RA, Hancock PA, Zakay D. Sex differences in duration judgment: A meta-analytic review. *Mem Cogn* 2000;28,8:1333-1346

18. Bonnot O, Montalembert M, Coulon N. Are impairments of time perception in schizophrenia a neglected phenomenon? *J Physiology - Paris* doi:10.1016/j.jphysparis.2011.07.006
19. Borkowska A. Dysfunkcje neuropsychologiczne w chorobach otępiennych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002;2,2:89-92
20. Borkowska A. Pamięć operacyjna w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Wiadomości Psychiatryczne* 2006;9:11-19
21. Borkowska A. Pamięć operacyjna i jej zaburzenia w chorobach psychicznych. *Przew Lek* 2003;6,3:86-91
22. Borkowska A. Znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych i możliwości ich oceny w chorobach psychicznych. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009;2,1:30-40
23. Borkowska A, Rybakowski J. Wpływ preparatu olanzapiny (Zolafren) na funkcje poznawcze w schizofrenii. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2005;4:389-395
24. Borkowska A, Sobów T. Ocena neuropsychologiczna w diagnostyce i różnicowaniu otępienia czołowo-skroniowego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005;39,6:466-475
25. Brand M. Cognitive estimation in patients with probable Alzheimer's disease and alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 2003;41:575-584
26. Brodaty H, Moore MC. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Ger Psych* 1997;12: 619-627
27. Brown EN. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010;363:2638-50
28. Bschor T et al. Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:222-229
29. Bueti D, van Dongen EV, Walsh V. The Role of superior temporal cortex in auditory timing. *PLoS ONE* 3(6): e2481. doi:10.1371/journal.pone.0002481
30. Buhusi CV, Meck VH. Effect of clozapine on interval timing and working memory for time in the peak-interval procedure with gaps. *Behav Processes* 2007 February 22;742:159-167
31. Buhusi CV, Meek WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Neuroscience* 2005;6:75S-76S
32. Campbell SS, Murphy PJ, Boothroyd CE. Long-term time estimation is influenced by circadian phase. *Physiol Behav* 2001;72:589-593
33. Carroll ChA. Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain Cogn* 2008;67:150-161
34. Carsten Saft Ch, Andrich J, Müller T, Gold R, Falkenstein M. Time processing in Huntington's disease: A Group-Control Study. *PLoS ONE* 2007;2,12:e1263. doi:10.1371/journal.pone.0001263

35. Cheng R-K, Etchegaray M, Meck WH. Impairments in timing, temporal memory, and reversal learning linked to neurotoxic regimens of methamphetamine intoxication. *Brain Res* 2007;1186:255–266
36. Cheng R-K, MacDonald Ch J, Meck WH. Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: Implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2006;85:114–122
37. Cheng R-K, Meck WH. Prenatal choline supplementation increases sensitivity to time by reducing non-scalar sources of variance in adult temporal processing. *Brain Res* 2007;1186:242–254
38. Coburn M. Postoperative kognitive Dysfunktion. Inzidenz und Prophylaxe. *Anaesthesist* 2010;59:177–185
39. Cole MG et al. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing* 2009;38:19–26
40. Cook DJ, Rooke GA. Priorities in perioperative geriatrics. *Anesth Analg* 2003;96:1823–36
41. Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M.?. *Neuroscience* 2002;3:153–159
42. Coslett HB, Shenton J, Dyer T, Wiener M. Cognitive timing: neuropsychology and anatomic basis. *Brain Res* 2009;1254:38–48
43. Coslett HB, Wiener M, Chatterjee A. Dissociable neural systems for timing: evidence from subjects with basal ganglia lesions. *PLoS ONE* 2010;5,4:e10324. doi:10.1371/journal.pone.0010324
44. Craig AD. Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Phil Trans R Soc B* 2009;364:1933–1942
45. Danckert JA. Time flies when you're having fun: Temporal estimation and the experience of boredom. *Brain Cogn* 2005;59,3:236–245
46. David C, Warltier PhD. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97,1:215–252
47. Deborah J. Hippocampal Gene expression is altered 48 hours after general anesthesia in aged rats. *Anesthesiology* 2004;101:A64
48. Deborah J. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg* 2003;96:1004–9
49. Deine S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009;103(Suppl.1):i41–i46
50. Dilger JP. The effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels. *Br J Anaesth* 2002;89:41–51
51. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woroń J, Wordliczek J. Uśmierzenie bólu pooperacyjnego–zalecenia 2008. *Ból* 2008;9,2:9–22
52. Domańska Ł, Borkowska AR. Podstawy neuropsychologii klinicznej. 2009 Wydawnictwo UMCS
53. Droit-Volet S, Gil S. The time-emotion paradox. *Phil Trans R Soc B* 2009;364,1943–1953

54. Droit-Volet S, Meck WH. How emotions colour our perception of Time. *TRENDS in Cognitive Sciences* 2007;11,12:504 – 513
55. Dreher JC, Grafman J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur J Neurosci* 2002;16:1609–1619
56. Dubner R, Gold M. The neurobiology of pain. *Proc Nat. Acad Sci USA* 1999;96:7627–7630
57. Ehrenstein WH, Heister G, Cohen R. Trail Making Test and visual search. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;231:333-338
58. Engelhard K, Werner C. Postoperatives kognitives Defizit. *Der Anaesthetist* 2005; 54:588–594
59. Falter ChM, Noreika V. Interval timing deficits and abnormal cognitive development. *Front Integr Neurosci.* 2011;5,26: doi: 10.3389/fnint.2011.00026
60. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is Depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006;103,3:633-640
61. Fodale V. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010;65:388–395
62. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010;65:388–395
63. Fong HF at al. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in Eederly patients: A systematic review. *Anesth Analg* 2006;102:1255-1266
64. Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001;1,2:137-60
- 65 Gauge N. Long term post-operative cognitive dysfunction; A 12 month longitudinal cohort study of elderly noncardiac patients. 2010; BGS Amulree Essay Prize 1-20
66. Gokgoz L. Psychiatric complications of cardiac surgery postoperative delirium syndrome. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:217-222
67. Gonzalez Garrido AA at al. Time reproduction disturbances in ADHD children: an ERP study. *Intern J Neurosci* 2008;118:119–135
68. Gottlieb J, Balan P. Attention as a decision in information space. *Trends Cogn Sci* 2010;14,6:240–248
69. Grube M at al. Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;June 22;107,25:11597–11601
70. Guangchen Ji. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J Neurosci* April 14, 2010;30,15:5451–5464
71. Gunstad J at al. Age effects in time estimation: relationship to frontal brain morphometry. *J Integr Neurosci* 2006;5,1:75–87
72. Hala M. Pathophysiology of postoperative delirium: Systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Medical Hypotheses* 2007;68;194–196

73. Halberg F at al. Chronomics, human time estimation, and aging. *Clin Interv Aging* 2008; 3,4:749–760
74. Hancock PA, Rausch R. The effects of sex, age, and interval duration on the perception of time. *Acta Psychologica* 2010;133:170–179
75. Hanning CD, Kuipers HM, Jolles J, Moller J., Rasmussen LS. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction ISPOCD 2-study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47,3:260–266
76. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Brit J Anaesth* 2005;95, 1:82–7
77. Harvan JR, Valerie RN, Cotter T. An evaluation of dementia screening in the primary care setting. *J Am Acad Nurs Practitioners* 2006;18:351–360
78. Hazen RM, Singer M. Dlaczego czarne dziury nie są czarne? Proszyński i S-ka 2001, Rozdział 12
79. Hedden T, Gabrieli JDE. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Curr Opin Neurol* 2005;18:740–747
80. Henry DJ at al. Traumatic brain injury and prospective memory: Influence of task complexity. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29,5:457–466
81. Hirsch JA, Gibson GE. Selective alteration of neurotransmitter release by oxygen in vitro. *Neurochemical Res* 1984;9,8:1039-1049
82. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits *Trends Neurosci* 2004;27,10:607-613
83. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW Jr. Rozpoznawanie otępienia. Czy u tego pacjenta występuje otępienie? - przegląd systematyczny badań diagnostycznych. Opracowanie na podstawie: Does this patient have dementia? *JAMA*,2007;297:2391-2404 02.06.2008 *Med Prakt* 2008/05
84. Hudson AE, Hemmings HC. Are Anaesthetics Toxic to the Brain? *Br J Anaesth* 2011;107,1:30-37
85. Informacja o sytuacji społeczno-gospodarczej kraju. Listopad 2011. Raport GUS - www.stat.gov.pl/
86. Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain. *J Anesth* 2007;21:187–199
87. Ivry RB, Spencer R. The neural representation of time. *Curr Opinion Neurobiol* 2004;14:225–232
88. Jahanshahi M at al. The Substantia Nigra Pars Compacta and Temporal Processing. *J Neurosci*, November 22, 2006;26,47:12266-12273
89. Jahanshahi M, Jones CRG, Dirnberger G, Frith ChD. The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *J Neurosci*, November 22, 2006;26,47:12266–12273
90. Johnson T, at al. Investigators: Postoperative cognitive dysfunction in middleaged patients. *Anesthesiology* 2002;96:1351–7
91. Jongenelis K at al. Diagnostic accuracy of the original 30-item and shortened versions of the Geriatric Depression Scale in nursing home patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1067–1074

92. Kable JW, Glimcher WP. The neurobiology of decision: consensus and controversy. *Neuron* 2009;September 24;63,6:733–745
93. Kahle-Wroblewski K. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination for identifying dementia in the oldest-old: The 901 Study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:284–289
94. Kalisvaart KJ et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *JAGS* 2005;53:1658–1666
95. *Kobiety w Polsce*. Główny Urząd Statystyczny, 2007; ISBN 978-83-7027-417-7
96. Karakuła H i wsp. Stresujące wydarzenia życiowe a występowanie depresji- część I: zależności między poziomem stresu poprzedzającego depresję a zmiennymi socjodemograficznymi. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin-Polonia*,2005;60,16,191
97. Keilp JG, Gorlyn M, Alexander GE et al. Cerebral blood flow patterns underlying the differential impairment in category vs letter fluency in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1999;37:11
98. Khodarahimi S, Rast A. Cognitive estimation in patients with Alzheimer's disease and schizophrenia. *J Neurosci Behav Health* 2011;3,2:27-31
99. Klein S. *Zeit – der Stoff aus dem das Leben ist*. 2006
100. Koch G. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res* 2007;179:291–299
101. Koch G et al. Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1305–1313
102. Kolodziejczyk I, Szelag E. Auditory perception of temporal order in centenarians in comparison with young and elderly subjects. *Acta Neurobiol Exp* 2008;68:373-381
103. Laere K. Relationship of type 1 cannabinoid receptor availability in the human brain to novelty-seeking Temperament. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66,2:196-204
104. Laskowska I, Ciesielski M, Gorzelańczyk EJ. Udział jąder podstawy w regulacji funkcji emocjonalnych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008;3,3–4:107–115
105. Laskowska I, Gorzelańczyk EJ. Artykuł poglądowy Rola jąder podstawy w regulacji funkcji poznawczych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2009;4,1:26-35
106. LeDoux J. *Mózg emocjonalny. Tajemnicze podstawy życia emocjonalnego*. 2000 Wydawnictwo Media Rodzina
107. Lee K-H. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Cog Neurosci* 2007;19,1:147–157
108. Lewis PA, Miall RC. A right hemispheric prefrontal system for cognitive time measurement. *Behav Process* 2006;71:226–234
109. Lewis PA, Miall PCh. Remembering the time: a continuous clock. *Trends Cogn Sci* 2006;10,9:401-406
110. Lewis PA, Walsh V. Neuropsychology: time out of mind. *Curr Biol* 2002;January 8,12, R9–R11

111. Lueck MD. Anxiety levels: Do they influence the perception of time? *UW-L Journal of Undergraduate Research* 2007;10:1-4
112. Lui MA, Penney TB, Schirmer A. Emotion effects on timing: attention versus pacemaker accounts. *PLoS ONE* July 2011;6,7,1-9
113. Lundqvist Th. Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2005;81:319 – 330
114. MacDonald, ChJ, Meck WH. Differential effects of clozapine and haloperidol on interval timing in the supraseconds range. *Psychopharmacology* 2005;182:232–244
115. Macintire PE at al. *Acute Pain Management: Scientific Evidence” Third Edition* 2010
116. Martin EM at al. Characteristics of prospective memory deficits in HIV-seropositive substance-dependent individuals: Preliminary observations. *J clin exp neuropsychol* 2007;29,5:496–504
117. Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Coleman RE. Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res* 1998;797:183–189
118. Meck WH. Acute ethanol potentiates the clock-speed enhancing effects of nicotine on timing and temporal memory. *Alcoholism: Clin Exp Res* 2007;31,12:2106–2113
119. Meck WH, Penney TB, Pouthas V. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:145–152
120. Merchant H at al. Interval timing and Parkinson’s disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 2008 Jan;184,2:233-48
121. Morita T, Fukui T, Morofushi M, Tokura H. Subjective time runs faster under the influence of bright rather than dim light conditions during the forenoon. *Physiol Behav* 2007;91:42–45
122. Morita T, Nishijima T, Tokura H. Time sense for short intervals during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in humans. *Physiol Behav* 2005;85:93–98
123. Mosiołek A, Łoza B. Co mierzą testy neurokognitywne w schizofrenii? *Psychiatria* tom 1, nr 2, 113–119
124. Mundt Ch, Richter P, van Hees H, Stumpf T. *Zeiterleben und Zeitschätzung depressiver Patienten*. Nervenarzt Springer-Verlag 1998;69:38–45
125. Nathan J at al. The role of tests of frontal executive function in the detection on mild dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16,18-26
126. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism No. 47, April 2000
127. Neugebauer V. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* June 2004;10:221-234
128. Ogden RS at al. The effect of alcohol administration on human timing: A comparison of prospective timing, retrospective timing and passage of time judgements. *Acta Psychol* 2011;138,1:254-262
129. Olin JT, at al. The Geriatric Depression Scale and the Beck Depression Inventory as screening instruments in an older adult outpatient population. *Psychol Assess* 1992;4:190–192

130. Ostrzyżek A, Marcinkowski JT. Wymiary jakości życia w podeszłym wieku. *Probl Hig Epidemiol* 2009;90,4:465-469
131. Ozyurtkan MO. Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2010;37,5:1152-1157
132. Pace MC. Neurobiology of pain. *J Cell Physiol* 2006;209:8-12
133. Paré D, Quirk GJ, Ledoux JE. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol* 2004;92:1-9
134. Pattij T, Wiskerke J, Schoffeleers ANM. Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur J Pharmacol* 2008;585:458-463
135. Patterson C. Screening for cognitive impairment in the elderly. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*, 1994;902-9
136. Perbal S, Couillet J, Azouvi Ph, Pouthas V. Relationships between time estimation, memory, attention, and processing speed in patients with severe traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 2003;41:1599-1610
137. Perouansky M. Liaisons dangereuses? General anaesthetics and long-term toxicity in the CNS. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Feb;24,2:107-15
138. Potek W. Delirium pooperacyjne. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2007;3:168-175
139. Płotek W. Starzenie się ośrodkowego układu nerwowego i anestezja. *Anest Rat* 2008;1:35-43
140. Pouthas V, Perbal S. Time perception depends on accurate clock mechanisms as well as unimpaired attention and memory processes. *Acta Neurobiol Exp* 2004,64:367-385
141. Rabbitt P. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857-61
142. Rammsayer TH. Effects of pharmacologically induced changes in NMDA receptor activity on human timing and sensorimotor performance. *Brain Res* 2006;1073-1074:407-416
143. Rivest F, Kalaska JF, Bengio Y. Alternative time representation in dopamine models. *J Comput Neurosci* 2010;28:107-130
144. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegenerative Dis* 2010;7:163-166
145. Rocznik Demograficzny Głównego Urzędu Statystycznego; 2008
146. Rosenbaum RS et al. The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* 2005;43:989-1021
147. Rubia K, Smith A. The neural correlates of cognitive time management: a review. *Acta Neurobiol Exp* 2004;64:329-340
148. Rudolph JL et al. Chemokines are associated with delirium after. *J Gerontol* 2008; 63A,2:184-189
149. Sadek S AT et al. Bispectral Index monitoring improves the cognitive function after desfluran anaesthesia in elderly patients undergoing spine surgery. *Aust J Bas Appl Sci* 2010;4,8:3683-3689

150. Salman MS. The cerebellum: it's about time! But timing is not everything—new insights into the role of the cerebellum in timing motor and cognitive tasks. *J Child Neurol* 2002;17,1;1-10
151. Sandstrom NJ, Loy R, Williams CL. Prenatal choline supplementation increases NGF levels in the hippocampus and frontal cortex of young and adult rats. *Brain Res* 2002 Aug 23;947,1:9-16
152. Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends Cogn Sci.* 2006 Jan;10,1:24-30
153. Schmitter-Edgecombe M, Rueda AD. Time estimation and episodic memory following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30,2: 212–223
154. Schneider G, Kochs EF. The search for structures and mechanisms controlling anesthesia-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2007;107,2:195-198
155. Schramm U, Berger G, Müller R, Kratzsch T, Peters J, Frölich L. Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SPT) in dementia screening in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:254-260
156. Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract* 2003 Spring;17,1:31-50
157. Semba K, Adachi N, Arai T. Facilitation of serotonergic activity and amnesia in rats caused by intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 2005;10,23:616-23
158. Sevigny MC, Everett J, Grondin S. Depression, attention, and time estimation. *Brain Cogn* 2003;53:351–353
159. Smith JG, Harper DN, Gittings D, Abernethy D. The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain Cogn* 2007;64:130–143
160. Stanga Z at al. Akute Verwirrheitszustände. *Schweiz Med Forum* 2002;43,23:1021-1028
161. Stratmann G at al. Beyond anesthetic properties: the effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis, and long-term neurocognitive function. *Anesth Analg* 2010;110,2:431-436
162. Sockalingam S at al. Delirium in the postoperative cardiac patient: A review. *J Card Surg* 2005;20:560-567
163. Sohrabji F. Estrogen: A neuroprotective or proinflammatory hormone? Emerging evidence from reproductive aging models. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1052:75–90
164. Stolarska U i wsp. Test fluencji słownej - aspekty rozwojowe w normie i patologii. *Przegląd Lekarski* 2008;65,11:764-768
165. Surnina OE, Antonova NV, Kapusnyak ON. Production of time intervals by aged subjects. *Hum Physiol* 2003;29,1:76–79
166. Ślósarska M tłum. Upośledzenie funkcji poznawczych a proces zdrowienia w przebiegu alkoholizmu Rok: 2001 Czasopismo: Alkohol i Nauka

- Numer: 13 Źródło: „Alcohol Alert” nr: 53, Lipiec 2001, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
167. Taatgen N, van Rijn H, Anderson JT. Time perception: beyond simple interval estimation. *Proceedings of the sixth International Conference on Cognitive Modeling* 296-301
 168. Talarowska - Bogusz M at al. Cognitive functioning in patients with type 1 and type 2 diabetes - preliminary report. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2007;7,2:51 – 59
 169. Tang J. Ekenhoff MF., Ekenhoff RG. Anesthesia and the old brain. *Anesth Analg* 2010;110,2,421-426
 170. Tang NK Y, Harvey AG. Time estimation ability and distorted perception of sleep in insomnia. *BEHAVIORAL SLEEP MEDICINE* 2005;3,3:134–150
 171. Terri G at al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18–30
 172. Thomas KE, Handley SJ. Anchoring in time estimation. *Acta Psychol* 2008;127:24–29
 173. Tomaszewska M, Markowska A, Borkowska A. Test Stroopa – wartość diagnostyczna w psychiatrii. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2010;5,1:35–41
 174. Tracey I. Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101,1:32–9
 175. Trzebiński H i wsp. Biofeedback jako metoda wspomagająca proces uczenia się. *Neuropsychoterapia* 2010 luty; doniesienia z badań;
 176. Trzepacz P at al. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98. Comparison with the Delirium Rating Scale and the Cognitive Test for Delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:229-242
 177. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth.* 2010;28,1:269–284
 178. Van der Elst W at al. The Stroop Color-Word Test: Influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment* 2006;13:62
 179. Vicario CM. Relativistic compression and expansion of experiential time in the left and right space. *PLoS ONE.* 2008;3,3: doi:10.1371/journal.pone.0001716
 180. Vicario CM, Caltagirone C, Oliveri M. Optokinetic stimulation affects temporal estimation in healthy humans. *Brain and Cognition* 2007;64:68–73
 181. Vidalaki VN Ho M–Y, Bradshaw CM, Szabadi E. Interval timing performance in temporal lobe epilepsy: differences between patients with left and right hemisphere foci. *Neuropsychologia* 1999;37:1061–1070
 182. Vinkers DJ at al. The 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15) detects changes in depressive symptoms after a major negative life event. The Leiden 85-plus Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:80–84
 183. Warltier DC. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. A systematic review. *Anesthesiology* 2007;106:572–90
 184. Wearden JH at al. Stimulus timing by people with Parkinson’s disease. *Brain Cogn* 2008;67:264–279

185. Wearden JH. Decision processes in models of timing. *Acta Neurobiol Exp* 2004;64:303-317
186. Wearden JH, Farrar R. Effects of feedback and calibration on the verbal estimation of the duration of tones. *Acta Psychologica* 2007;126:1-17
187. Weterle K, Sołtysiak J. Objawy depresji i ich wykrywalność przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej u pacjentów po 65 roku życia. *Nowiny Lekarskie* 2006;75,5:433-437
188. Whitrow GJ. *Czas w dziejach*. 2004; Tłumaczenie: Bolestaw Orłowski
189. Yang B at al. Time perception deficit in children with ADHD. *Brain Res* 2007;1170:90-96
190. Wiener M, Branch Coslett H. Disruption of temporal processing in a subject with probable frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2008;46:1927-1939
191. Wild-Wall N, Willemsen R, Falkenstein M, Beste Ch. Time estimation in healthy ageing and neurodegenerative basal ganglia disorders. *Neurosci Lett* 2008;442:34-38
192. Wittmann M at al. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *Psychopharmacol* 2007;21:50-64
193. Wittmann M. The inner experience of time. *Phil Trans R Soc B* 2009;364:1955-1967
194. Wittmann M at al. Neural substrates of time perception and impulsivity. *Brain Res* 2011; 1406:43-58
195. Yamamoto S. The clock Drawing Test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:172-179
196. Yesavage JA at al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49
197. Yong S, Shim et al. Effects of medial temporal atrophy and white matter hyperintensities on the cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2011;66:75-82
198. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007;34:842-846
199. Zakay D, Block RA. Prospective and retrospective duration judgments: an executive-control perspective. *Acta Neurobiol Exp* 2004;64:319-328
200. Zakay D, Block, RA, Tsal Y. Prospective duration estimation and performance. *Attention and Performance* 1999;17:557-580

