

ARTICOL ORIGINAL

## Determinarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției neurocognitive postoperatorii: studiu de cohortă, prospectiv, analitic

Ghenadie Severin<sup>1\*</sup>, Constantin Bodolea<sup>2</sup>, Adrian Belii<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Municipal nr. 1, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca, România;

<sup>3</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup>Departamentul Clinic de Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.09.2018

Data acceptării spre publicare: 14.12.2018

### Autor corespondent:

Ghenadie Severin, medic-specialist ATI

Clinica Universitară de Anestezie și Terapie Intensivă

Spitalul Clinic Municipal nr. 1

str. Melestiu, nr. 20, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001

e-mail: ghenadie.severin@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

## Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study

Ghenadie Severin<sup>1\*</sup>, Constantin Bodolea<sup>2</sup>, Adrian Belii<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Anesthesia and Intensive Care, Municipal Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>University Clinic of Anesthesia and Intensive Care, Clinical Municipal Hospital, Cluj-Napoca, Romania;

<sup>3</sup>Chair of anesthesiology and reanimathology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup>Clinical Department of Anesthesia and Intensive Care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.09.2018

Accepted for publication: 14.12.2018

### Corresponding author:

Ghenadie Severin, anesthesiology and intensive care specialist

University Clinic of Anesthesiology and Intensive Care

Municipal Clinical Hospital no. 1

20, Melestiu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001

e-mail: ghenadie.severin@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscută magnitudinea devierii valorilor parametrilor, precum și numărul testelor neurocognitive anormale, în baza cărora să poată fi stabilit cu certitudine diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie (DCPO) la persoanele de vârstă tânără după intervenții pe abdomen.

### Ipoteza de cercetare

Există o valoare-prag de deviere a testului neurocognitiv, precum și un număr minim de teste cu rezultate deviate, care poate argumenta stabilirea diagnosticului de DCPO.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că DCPO se poate induce și la pacienții tineri, chiar și după intervenții chirurgicale minim invazive. Prevalența DCPO la persoanele de vârstă tânără este de 3,4%-6,0%. Pentru stabilirea diagnosticului de DCPO este necesară utilizarea unei baterii de 5 teste, dintre care, cel puțin 2 dintre acestea trebuie să prezinte devieri de peste 1,5 devieri standard de la medie față de valorile inițiale, preoperatorii (de referință).

### What is not known yet, about the topic

The magnitude of deviation of parameters' values is not known, as well as the number of abnormal neurocognitive tests required in order to establish the diagnosis of postoperative neurocognitive dysfunction (POCD) in young patients that underwent abdominal surgery.

### Research hypothesis

There is a threshold value of neurocognitive test deviation, as well as a minimal number of tests with deviated results, that may argue the POCD diagnosis.

### Article's added novelty on this scientific topic

It has been demonstrated that POCD may be induced in young patients, even after minimally invasive surgeries. Prevalence of POCD in young patients is 3.4%-6.0%. In order to establish, POCD diagnosis it is necessary to use a battery of 5 tests, 2 of which must show more than 1.5 standard deviation from mean values comparing to initial, preoperative values (reference values).

## Rezumat

**Introducere.** Disfuncția neurocognitivă postoperatorie (DCPO) este o entitate demult observată și descrisă, însă puțin studiată. Nu există, deocamdată, o definiție clară și criteriile exacte de diagnostic pentru ea. Scopul studiului a fost de a încerca stabilirea unor criterii diagnostice pentru DCPO în baza rezultatelor date de 5 teste neurocognitive standardizate, validate, aplicate pre- și postoperator.

**Material și metode.** Studiu de cohortă prospectiv, analitic. Aviz pozitiv al CEC. Înrolați după un acord informat semnat și analizate 176 de dosare complete. Pacienți tineri (18-60 de ani), fără comorbidități (ASA I-II), care au beneficiat de intervenții chirurgicale de amploare mică și medie pe abdomen, au trecut preoperator și în ziua a 7-ea postoperator 5 teste neurocognitive (Statutul Mini-Mental, Testul de Conectare a Numerelor, Testul de Substituire a Simbolurilor, Testul Wechsler și Testul Redley de Interferență a Culoarelor). Comparate rezultatele pre- și postoperatorii ale testării. Au fost identificați și analizați subiecții cu devieri pre- și postoperatorii de 1, 1,5, 2 SD de la medie în unul până la toate cele 5 teste neurocognitive aplicate. Argumentate criteriile de diagnostic al DCPO în baza rezultatelor și analizei efectuate. Rezultatele sunt prezentate drept medie și [95%CI] sau mediană și [extreme].

**Rezultate.** Statutul Mini-Mental, 30 [21 – 30] vs. 30 [22 – 30] puncte,  $p=0,5622$ ; Testul de Conectare a Numerelor, 34,2 [14,5 – 122,0] vs. 30,0 [14,0 – 101,0] sec.,  $p<0,0001$ ; Testul de Substituire a Simbolurilor, 37,5 (35,2-39,7) vs. 40,0 (37,6-42,3) puncte,  $p<0,0001$ ; Testul Wechsler (înainte), 6,0 [4,0-9,0] vs. 6,0 [4,0-9,0] puncte,  $p=0,738$ ; Testul Wechsler (înapoi), 4,0 (3,8-4,2) vs. 4,1 (3,9-4,3) puncte,  $p=0,448$ ; Testul Wechsler (total), 9,9 (9,5-10,4) vs. 10,0 (9,6-10,5) puncte,  $p=0,547$ ; Testul Wechsler (diferențe înainte-înapoi), 2,0 [0,0 – 6,0] vs. 2,0 [1,0 – 5,0] puncte,  $p=0,806$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (culori și denumire identice), 9,9 [4,3 – 67,6] vs. 9,3 [5,0 – 61,6] msec.,  $p=0,014$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (culori și denumire diferite), 27,8 [15,8 – 116,0] vs. 25,4 [13,8 – 98,8] msec.,  $p<0,0001$ ; Testul Redley de Interferență a Culoarelor (mărimea interferenței), 17,7 [2,5 – 48,8] vs. 16,0 [0,6 – 68,3] msec.,  $p=0,002$  (toate comparațiile: preoperator vs. postoperator). Diminuarea proporției de pacienți cu valori alterate ale testelor neurocognitive mai mult de 1 SD, 1,5 SD sau 2 SD de la medie este exponențială. Proporția pacienților cu 2 și mai multe teste alterate cu 1 SD de la medie, a fost de 23% în preoperator și de 15,4% în postoperator; cu 1,5 SD de la medie – 8,6% și 6,0%, iar cu 2 SD de la medie – 2,6% și 3,4%, respectiv, preoperator și postoperator.

**Concluzii.** Prevalența DCPO la pacienții tineri, operați pe cavitatea abdominală, este cuprinsă, în limitele de 3,4%-6,0%. Diagnosticul de DCPO trebuie stabilit în baza devierii de cel puțin 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-o baterie de 5 teste diferite aplicate.

**Cuvinte cheie:** teste neurocognitive, disfuncție neurocognitivă postoperatorie, criterii de diagnostic.

## Abstract

**Introduction.** Postoperative neurocognitive dysfunction (POCD) is an entity observed and described long time ago, but less studied. No clear definition exists, neither exact diagnostic criteria. The aim of the study was to try to establish diagnostic criteria for POCD based on the results of 5 neurocognitive standard tests, validated, and used pre- and postoperatively.

**Material and methods.** Analytical, prospective, cohort study. Approval from Ethical Research Committee. Informed consent was signed and 176 complete files were analyzed. Young patients, aged 18-60 y.o., no comorbidities (ASA I-II), that underwent minor and medium abdominal surgeries, took 5 neurocognitive tests on the day before surgery and on day 7 after the surgery (Mini-Mental State Examination, Digit Connection Test, Digit Symbol Substitution Test, Wechsler Test and Ridley Colour Stroop Test). Pre- and postoperative results were compared. Patients with 1, 1.5, and 2 Standard Deviations in 1 to all 5 tests used in pre and postoperative testing were identified and analyzed. Diagnostic criteria were settled for POCD based on the results and analysis. Results are presented as mean values and 95%CI or median and [extreme values].

**Results.** Mini-Mental Status, 30 [21 – 30] vs. 30 [22 – 30] points,  $p=0.5622$ ; Digit Connection Test, 34.2 [14.5 – 122.0] vs. 30.0 [14.0 – 101.0] seconds,  $p<0.0001$ ; Symbol Substitution Test, 37.5 (35.2-39.7) vs. 40.0 (37.6-42.3) points,  $p<0.0001$ ; Wechsler Test Forwards, 6.0 [4.0 – 9.0] vs. 6.0 [4.0 – 9.0] points,  $p=0.738$ ; Wechsler Test Backwards, 4.0 (3.8-4.3) vs. 4.1 (3.9-4.3) points,  $p=0.448$ ; Wechsler Test Total, 9.9 (9.5-10.4) vs. 10.0 (9.6-10.5) points,  $p=0.547$ ; Wechsler Test (difference between forwards and backwards), 2.0 [0.0 – 6.0] vs. 2.0 [1.0 – 5.0] points,  $p=0.806$ ; Ridley Test of Colors (stroop color test) (interference magnitude), 17.7 [2.5 – 48.8] vs. 16.0 [0.6 – 68.3] msec.,  $p=0.002$  (all comparison: pre vs postoperative). The proportion of patients with altered values more than 1 SD, 1.5 SD or 2 SD from mean values has diminished exponentially. The proportion of patients with 2 or more altered tests by 1 SD from mean value was 23% preoperative and 15.4% postoperative; by 1.5 SD from mean value was 8.5% and 6.0%, and altered tests by 2 SD from mean values were found in 2.6% and 3.4% pre- and postoperatively respectively.

**Conclusions.** Prevalence of POCD in young patients, that underwent abdominal surgery, varies between 3.4% and 6.0%. POCD diagnosis should be established based on 1.5SD from mean postoperative value in a number of 2 out of 5 different tests applied.

**Key words:** neurocognitive tests, postoperative neurocognitive dysfunction, diagnostic criteria.

## Introducere

Dintre numeroasele condiții patologice, cu care se confruntă specialiștii în anestezie și terapie intensivă în perioada perioperatorie, fac parte și tulburările neurocognitive. Acestea includ delirul, sindroamele de disfuncții neurocognitive majore și minore, fiecare incluzând o serie de subtipuri etiologice (menționate detaliat în DSM-5) [1].

Cu toate că manifestarea *de novo* a unor tulburări cognitive după intervenția chirurgicală și anestezie a fost observată și descrisă acum mai bine de o sută de ani, cercetări extensive în acest domeniu au început să fie realizate abia în anii 90 ai sec. XX. Primul studiu relevant, multicentric (13 spitale), internațional (8 state), care a abordat tulburările cognitive postoperatorii, a fost Studiul Internațional al Disfuncției Cognitive Postoperatorii - 1 (ISPOCD-1), urmat, curând, de cel de-al doilea (ISPOCD-2) [2, 3]. O simplă căutare în „PubMed” (Biblioteca Medicală Națională a Statelor Unite, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) arată că numărul studiilor care au abordat tulburările cognitive postoperatorii a crescut exponențial de-a lungul anilor. Au fost investigate diferite categorii de vârstă, tipuri de intervenții chirurgicale, mecanisme fundamentale, factori de risc etc. Dar, în mod paradoxal, o definiție clară a DCPO nu a fost formulată până în prezent, cu toate că termenul dat este utilizat pe larg în literatura de specialitate [4]. Primele criterii de diagnostic pentru DCPO s-au cristalizat abia în anul curent (2018), însă și ele lasă loc de suficiente interpretări și discuții [5].

Așadar, DCPO reprezintă diminuare a funcției cognitive, obiectiv măsurabilă la intervale variabile, de până la 3 luni sau chiar până la 7,5 ani după intervenția chirurgicală și anestezie [5, 6, 7]. Persoana trebuie să prezinte deficite noi în cel puțin 2 arii (domenii) ale cogniției, care să dureze cel puțin 2 săptămâni [8], iar aceste deficiențe cognitive trebuie să fie cuantificate prin testare neurocognitivă specifică, cu o deviere mai mare de 1 SD de la medie în unul dintre testele aplicate [9].

Deci, nu există, deocamdată, criterii univoce de diagnostic pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie, iar cele utilizate fac, de fapt, imposibilă constatarea exactă a entității clinice respective, cel puțin, pe durata spitalizării curente. Reieșind de aici, ne-am propus să determinăm criterii de diagnostic pentru DCPO în baza testării neurocognitive efectuate pre- și postoperator, care ar permite identificarea condiției respective pe durata spitalizării curente a pacientului.

## Material și metode

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

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 03-100 din 20.12.2010, președinte CEC – Prof. Mihail Gavriliuc).

## Introduction

Neurocognitive dysfunction is one of the numerous pathological conditions that anesthesiologists face during the perioperative period. Among them: delirium, major and minor neurocognitive dysfunctions, each of them with etiological subtypes (extensively mentioned in DSM-5) [1].

Albeit *de novo* manifestations of cognitive dysfunction following surgery and anesthesia have been described more than one hundred years ago, extensive research on this matter started only in the 90'. The first relevant study, multi-centric (13 hospitals), international (8 countries) that approached postoperative cognitive dysfunction was International Study of POCD (ISPOCD-1), followed shortly by the second study of this type (ISPOCD-2) [2, 3]. A simple search in PubMed data base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) shows that the number of studies on this matter has grown exponentially during time. Different age, types of surgeries, fundamental mechanisms, risk factors were investigated. But, paradoxically, a clear definition of POCD has not been established until present times, even though the entity is commonly used in specialty literature [4]. First diagnostic criteria for POCD have made their appearance this very year, but even these criteria may vary in interpretation and discussion (2018) [5].

Therefore, POCD represents a diminished cognitive function, objectively measurable in variable time intervals, up to 3 months after the surgery or even 7.5 years after the surgery and anesthesia [5, 6, 7]. The patient must show new deficits in at least 2 areas of cognition, which last for minimum of 2 weeks [8], and these cognitive deficiencies must be measured using specific neurocognitive testing, with a deviation greater than 1 SD from mean values in one of the applied tests [9].

Therefore, there are no unequivocally accepted diagnostic criteria for postoperative cognitive dysfunction, and the ones currently in use make it impossible to ascertain the clinical entity, at least during the current hospitalization. This is why we aimed to determine diagnostic criteria for POCD based on pre- and postoperative neurocognitive assessment, which would allow us to identify POCD during the current hospitalization of the patient.

## Material and methods

Analytic, prospective, cohort study, done in collaboration with Chair of Anesthesiology and Reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu SUMPh (Clinical base at Institute of Emergency Medicine, Chisinau) (18.01.2011 – 15.12.2014) and Department of Anesthesia and Intensive Care no. 2, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy from Cluj-Napoca, Romania (10.02.2014 – 10.09.2014).

The research protocol was approved by the Ethics Research Committee of Nicolae Testemitanu SUMPh, from the Republic of Moldova (verbal process no. 03-100 from 20.12.2010, signed by the president of the committee – Professor Gavriliuc Mihail).

Patients were selected and enrolled from the weekly surgical schedule, which included elective abdominal surgery.

Pacienții au fost selectați și înrolați consecutiv, din programul operator al săptămânii, care se referea la chirurgia abdominală elective. Consultația preoperatorie a pacienților, din punct de vedere anestezic, a constat în interviul standardizat preoperator, examenul medical general obiectiv, verificarea rezultatelor testelor de laborator și celor paraclinice, evaluarea căilor aeriene, rezervei biologice a sistemelor de organe, stratificarea și gestionarea riscurilor, conform practicii profesionale curente.

Partea experimentală a constat în efectuarea a 5 teste neurocognitive diferite, 24 de ore preoperator și la ziua 7 postoperator, care a inclus:

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

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

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

4) *Minimental Status Examination* (MMSE) – o estimare globală a capacității cognitive a persoanei. Durata: 10 minute.

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

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

Mărimea eșantionului necesar pentru testarea ipotezei a fost precizat după acumularea unui număr inițial de pacienți, care a permis identificarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la tineri (18-60 de ani), care nu era raportată la data respectivă în literatură. Aceasta a fost estimată a fi între 10-12%. Mărimea eșantionului necesar a fost calculată, utilizând formula propusă de Hulley S. *et al.* (2013) [10]:

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \quad (1)$$

unde:

$$\alpha = (1 - CL) / 2$$

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

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

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

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

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

Anesthesiological preoperative consult was done as part of the standard preoperative consult, general medical examination, laboratory test evaluation, and airway assessment, evaluation of biological status of all organ systems, stratification and management of risks according to current professional practice.

The experimental part consisted of 5 different neurocognitive tests, done 24h before surgery and 7 days after the surgery, and it included:

1) *Digit Span Test* (DST) – evaluated the capacity of repeating, memorizing numbers that consist of 2 or more digits, forward and backwards. The number of memorized and pronounced digits, forward and backwards was registered. Duration 7-10 min.

2) *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) – evaluates the capacity of numbers codification into simple symbols. The number of codified during 90 seconds symbols is registered. Estimated time for testing – 4 minutes.

3) *Digit Connection Test* (DCT) – evaluates the capacity to draw a continuous line between numbers, in an ascending way in a certain time. Estimated time for testing – 8 minutes.

4) *Mini Mental State Examination* (MMSE) – a global estimation of cognitive capacity. Duration – 10 minutes.

5) *Ridley Colour Stroop Test* (RCST) – delay in pronunciation of the written name of colour printed with a different colour (situations when the name of the colour and the real colour are the same and not the same). Duration – 2 minutes.

MMSE and RCST were used in Romanian language. Pre- and postoperative testing was performed by the same person, in the examiner's office, in a comfortable ambiance without external distractions.

The size of the study group necessary for hypothesis testing was calculated after gathering an initial number of patients, which allowed to identify prevalence of postoperative neurocognitive dysfunction in young patients (18-60 years). Prevalence which wasn't yet reported in literature. This was estimated to be 10-12%. The required size of the study group was calculated using the formula proposed by Hulley S. *et al.* (2013) [10]:

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \quad (1)$$

where:

$$\alpha = (1 - CL) / 2$$

P – proportion (supposed, expected prevalence) (P = 0.12);

CL – selected confidence level (CL = 95%);

W – widening of confidence interval (W = 0.1).

In such way,  $\alpha = (1 - 0.95) / 2 = 0.025$ , and normal standard derivation for  $\alpha$ ,  $Z\alpha = 1.96$ .

After substitution,  $N = 4 \times 1.96^2 \times 0.12 \times (1 - 0.12) / 0.1^2 = 162$  patients; respectively, the number of patients with POCD in the study group of 162 patients should be between 19 and 21.

Inclusion criteria were:

- Adult young patients aged 18-60 y.o.;
- Patients that signed the informed consent;
- Planned surgery, minimal or medium abdominal surgery;

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Pacienți adulți, de vârstă tânără (18-60 de ani);
- Care au dat un acord informat în scris pentru a fi incluși în studiu;

- Intervenție chirurgicală programată, de amploare medie sau mare în cavitatea abdominală;
- Pacientul a fost în stare să înțeleagă și să răspundă la întrebările puse, să completeze chestionarele și testele remise.

Criterii de nonincludere în studiu au fost:

- Pacient cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, cu hipoxemie ( $\text{PaO}_2$  sub 100 mmHg) sau hipercapnie ( $\text{PaCO}_2$  peste 45 mmHg);
- Pacient cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA III-IV;
- Pacient cu hipertensiune intracraniană depistată anterior;
- Complicații sau condiții perioperatorii, capabile să interfereze capacitatea cognitivă a pacienților (sepsis, hemoragie peste 500 ml, necesitatea de reintervenție etc.);
- Maladii, condiții sau tratamente ce interferează capacitatea cognitivă (tulburări cognitive preexistente, depresie, insuficiență hepatică sau renală, tratament cu antidepressive etc.).

Criterii de excludere din studiu au fost:

- Dorința pacientului de a ieși din studiu, manifestată la orice etapă a cercetării;
- Survenirea unei complicații postoperatorii, care poate afecta starea generală, motivația sau capacitatea de colaborare;
- Date neconcludente sau incomplete din chestionar.

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

Utilizând comenzile corespunzătoare din soft, au fost construite curbele de distribuție a valorilor parametrilor testelor neurocognitive, realizate preoperator și postoperator. Pe aceste curbe au fost identificate și marcate valorile parametrilor aflate la distanța de 1, 1,5 și 2 devieri standard față de medie, valori, care au fost utilizate pentru departajarea condiției de rezultat „normal” față de rezultat „anormal”. Ulterior, în baza de date au fost identificați pacienții care au prezentat rezultate considerate a fi anormale (valorile testelor de la 1, 1,5 și 2 SD distanță de la medie) ale testelor neurocognitive, precum și combinațiile de rezultate anormale din 1, 2 și mai multe teste. Ulterior, în baza rezultatelor individuale, s-a argumentat stabilirea diagnosticului de disfuncție neurocognitivă postoperatorie și s-a apreciat prevalența reală a condiției patologice respective la pacienții tineri (18-60 de ani), operați pe abdomen.

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

Datele de tip categorie sunt prezentate drept valori absolute și relative sau, după caz, drept mediană și valori extreme. Datele de tip continuu sunt prezentate sub formă de medie,

- Patient was able to understand and answer questions, to fulfill a questionnaire and submitted tests;

Non-inclusion criteria were:

- Patients with COPD, with hypoxemia ( $\text{PaO}_2$  less than 100 mmHg) or hypercapnia ( $\text{PaCO}_2$  over 45 mmHg);
- Patients with congestive heart failure NYHA III-IV;
- Patients with known elevated intracranial pressure;
- Complications or perioperative conditions that might interfere with cognitive capacity (sepsis, blood loss over 500 ml, need for re-intervention etc.);
- Diseases, conditions or treatments that interfere with cognitive capacity (pre-existent cognitive dysfunction, depression, renal or liver failure, intake of antidepressants etc.).

Exclusion criteria were:

- Patients will to terminate participation, at any stage of the study;
- Postoperative complication that may affect general state, motivation or cooperation;
- Non-concluding data or incomplete data from the questionnaire.

Primary data was imported into Excel tables, then imported into statistical analysis soft GraphPad Prism, version 6 (*GraphPad Software*, San Diego, CA, USA).

Using soft commands, distribution curves of parameters values from neurocognitive testing were built, both pre- and postoperatively. On these curves, parameters values situated between 1, 1.5, and 2 standard deviations were marked. These values were used for delimiting “normal” from “abnormal” results. Afterwards, patients that had considerable abnormal results at neurocognitive tests (test values from 1, 1.5 and 2 SD from mean value), as well as combinations of abnormal results in 1, 2 or more tests, were identified. Based on individual results, the diagnosis of POCD was set and real prevalence was appreciated among young patients (18-60 y.o.), that underwent abdominal surgery.

Distribution type of data series was verified using D'Agostino-Pearson test; respectively, for analysis of continuous type parameters with non-gaussian distribution – Wilcoxon matched-pair signed rank test was applied, and two-tailed t-Student test was applied for parameters with normal distribution.

Category type data are presented as absolute and relative values, or, occasionally as mean value and extreme values. Continuous data are presented as mean values, confidence interval 95% of the mean value (95%CI) and extreme values.

## Results

During the study, 414 eligible surgeries were registered, out of which 313 patients were visited and informed by the investigator. Thirty five patients refused participation. Informed consent was signed by 278 patients, 92 of them refused further participation after surgery was performed. Other 10 cases had incomplete data (one or more pre/postoperative scores was missing from 5 neurocognitive tests applied). Finally, 176 complete cases were analyzed.

interval de încredere de 95% al mediei (95%CI) și valori extreme.

## Rezultate

Pe durata studiului, au fost înregistrate 414 intervenții eligibile, dintre care, au fost vizitați și informați de către investigator 313 pacienți. Au refuzat din start participarea în studiu 35 de pacienți. Au semnat acordul informat 278 de pacienți, dintre care 92 de persoane și-au retras participarea în studiu după ce au beneficiat de intervenția chirurgicală, etapa I (preoperatorie) a cercetării fiind, la ei, deja realizată. Alte 10 dosare au avut date incomplete (lipsea unul sau mai multe scoruri preoperatorii și/sau postoperatorii în unul sau mai multe teste neurocognitive din cele 5 aplicate). În final, dosare cu date complete, analizate – 176.

Repartizarea pe sexe (bărbați versus femei) a pacienților studiați a fost de 62 (35,2%) vs. 114 (64,8%). Caracterizarea generală a lotului de cercetare este prezentată în Tabelul 1.

Spectrul intervențiilor chirurgicale, de care au beneficiat pacienții înrolați în studiu, sunt prezentate în Tabelul 2.

Rezultatele generale ale testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii sunt prezentate în Tabelul 3.

Diferențe statistic semnificative între valorile preoperatorii versus postoperatorii s-au constatat pentru testele NCT, DSST și toate cele trei componente ale testului Redley de interferență a culorilor; nu au fost atestate diferențe pentru testele MMSE, testul Wechsler. Totuși, o serie de pacienți au avut modificări individuale semnificative în postoperatoriu, de cel puțin 1 SD de la medie față de valoarea preoperatorie a testului.

Distribuirea frecvențelor valorilor testelor (preoperatoriu și postoperatoriu), cu indicarea valorii corespunzătoare distanței de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie, sunt prezentate în Figurile 1-5. Orientarea frecvențelor de distribuție este dată

Gender repartition (male vs. female) of patients enrolled into the study was 62 (35.2%) vs. 114 (64.8%). General characteristics of the study group is presented in Table 1.

The spectrum of surgical interventions that benefited patients enrolled in the study is shown in Table 2.

The overall results of preoperative and postoperative neurocognitive testing are shown in Table 3.

Significant statistical differences between pre- vs postoperative values were noted for NCT, DSST and all 3 parts of the Ridley Color Stroop Test; no differences were noted for MMSE, Wechsler tests. Nevertheless, a series of patients had significant individual modifications at postoperative tests of minimum 1 SD from mean value of the preoperative test.

Distribution of test value frequency (pre- and postoperative), with marking of corresponding distance of 1 SD, 1.5 SD and 2 SD from mean value, is presented in Figures 1-5. Orientation of distribution frequency is set by the direction of evolution to pathology of the score (lowering values for MMSE, DSST and increasing score values for DCT, Wechsler, RCST).

Table 3 shows absolute values of neurocognitive tests applied, accordingly to distance of 1 SD, 1.5 SD and 2 SD from mean value, and, if required, of cut-off values (normal-pathological), reported in literature. Cut-off values were tested afterwards for being relevant as diagnostic criteria for POCD.

Classification principle for individual values obtained after pre- and postoperative neurocognitive testing is presented in Figure 6. Therefore, during retrospective verification of individual values of preoperative neurocognitive testing, patients with at least 1 SD from mean preoperative value were identified. After the surgery, this insignificant proportion of patients, had either normal values (improvement of test results), or maintained results equal to their preoperative levels

**Tabelul 1.** Caracterizarea generală a lotului de cercetare (n=176).

**Tabelul 1.** General characteristics of the study group (n=176).

Parametri // parameters	media // mean	95%CI	extreme // extremes
Masa corporală, kg // body weight, kg	78,5	75,0-82,0	42,0-115,0
Înălțimea, cm // body height, kg	167,7	166,0-170,0	150,0-190,0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,0	26,7-29,3	17,5-42,8
Durata intervenției chirurgicale, min // length of surgery, min	76,0	64,8-87,0	15,0-325,0
Durata anesteziei, min // length of anesthesia, min	115,0	103,0-127,0	35,0-380,0
Vârsta, ani // age, years	45,7	43,6-47,9	18-60

**Tabelul 2.** Spectrul intervențiilor chirurgicale, realizate la pacienții studiați (n=176).

**Table 2.** The spectrum of surgeries, performed in enrolled patients (n=176).

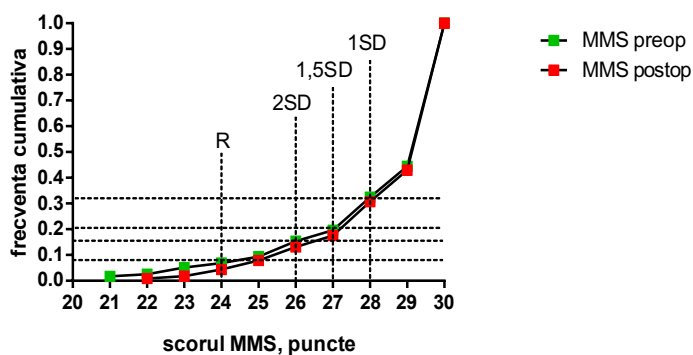
Tipul intervenției chirurgicale // Type of surgery	n (%)
Colecistectomie laparoscopică // laparoscopic cholecystectomy	79 (44,9%)
Herniotomie, hernioplastie ventrală // herniotomy, ventral hernia repair	37 (21,0%)
Herniotomie, hernioplastie inghinală // herniotomy, inguinal hernia repair	26 (14,8%)
Rezecție gastrică // gastric resection	9 (5,1%)
Alte intervenții programate, pe abdomen // other abdominal scheduled surgery	25 (14,2%)

**Tabelul 3.** Rezultatele generale (populaționale) ale testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii (n=176).  
**Table 3.** General results (populational) of pre- and postoperative neurocognitive testing n=176).

Denumirea testului Test name	Preoperatoriu Preoperative	Postoperatoriu Postoperative	p
Statutul Mini-Mental, puncte Minimental Status Examination, points	30 [21 – 30]	30 [22 – 30]	0,5622*
Testul de Conectare a Numerelor, sec Digit Connexion Test, sec	34,2 [14,5 – 122,0]	30,0 [14,0 – 101,0]	<0,0001*
Testul de Substituire a Simbolurilor, puncte Digit Symbol Substitution Test, puncte	37,5 (35,2-39,7)	40,0 (37,6-42,3)	<0,0001†
Testul Wechsler (înainte), puncte Wechsler Test (forward), points	6,0 [4,0 – 9,0]	6,0 [4,0 – 9,0]	0,738*
Testul Wechsler (înapoi), puncte Wechsler Test (backward), points	4,0 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,448†
Testul Wechsler (total), puncte Wechsler Test (total), points	9,9 (9,5-10,4)	10,0 (9,6-10,5)	0,547†
Testul Wechsler (diferențe înainte-înapoi), puncte Wechsler Test (difference forward-backward), points	2,0 [0,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 5,0]	0,806*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (culori și denumire identice), msec Redley Color Stroop Test (identical colors and labels), msec	9,9 [4,3 – 67,6]	9,3 [5,0 – 61,6]	0,014*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (culori și denumire diferite), msec Redley Color Stroop Test (different colors and labels), msec	27,8 [15,8 – 116,0]	25,4 [13,8 – 98,8]	<0,0001*
Testul Redley de Interferență a Culoilor (mărima interferenței), msec Redley Color Stroop Test (interference magnitude), msec	17,7 [2,5 – 48,8]	16,0 [0,6 – 68,3]	0,002*

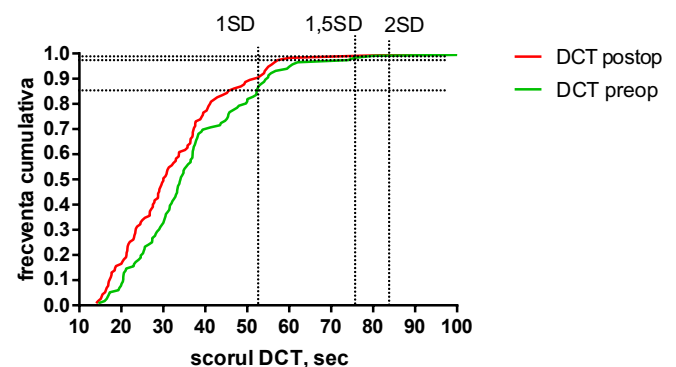
Notă: Distribuția valorilor seriilor de date verificată cu testul D'Agostino-Pearson. Pentru parametrii cu distribuție non-gaussiană, aplicat testul Wilcoxon matched-pair signed rank test (\*), iar pentru cei cu distribuție normală – testul t-Student pereche bicaudal (†). Datele prezentate sub formă de mediană [minim-maxim] sau sub formă de medie (95CImin-95CImax).

Notă: Distribution of data series values verified using D'Agostino-Pearson test. Wilcoxon matched-pair signed rank test was used for non-gaussian distribution parameters, Two-tailed t-Student test was used for normal distribution parameters (†). Data are presented as median [minimum-maximum] or mean values (95CImin-95CImax).



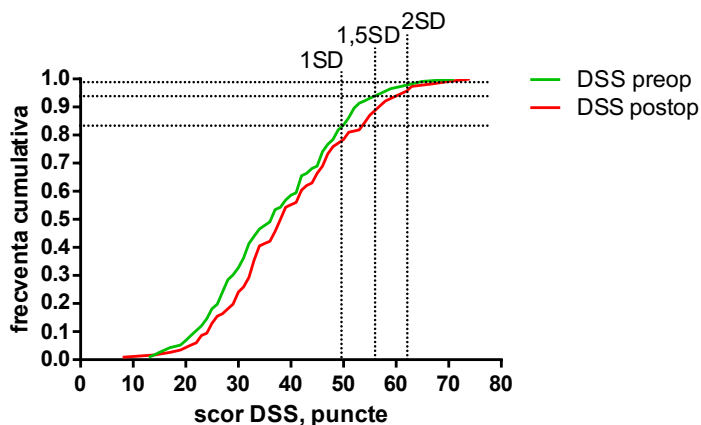
**Fig. 1** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului MMS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: MMS – statutul mini-mintal; SD – deviere standard; R – valoare raportată în literatură. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 1** Identification of cut-off values of MMS score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: MMS – minimental state; SD – standard deviation; R – value reported in literature. For reference, only preoperative testing were taken.



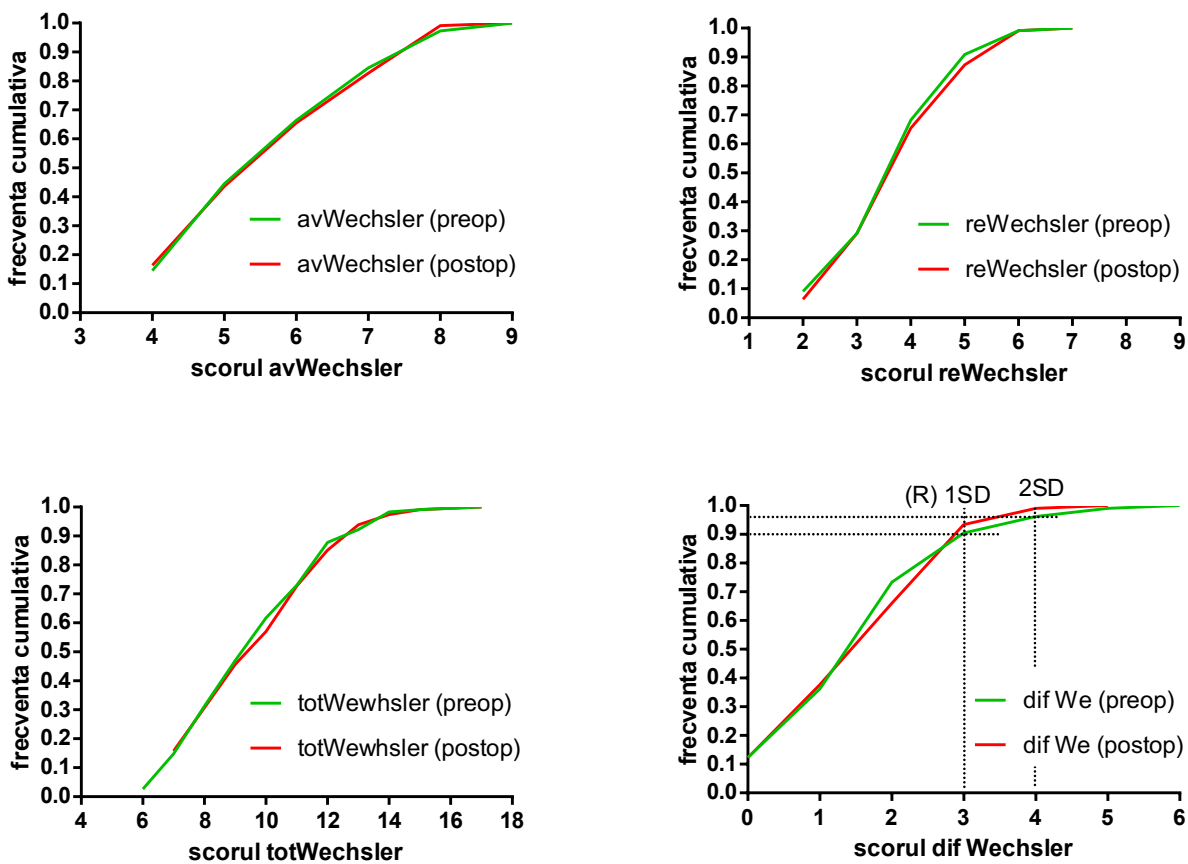
**Fig. 2** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DCT, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: DCT – testul de conexiune a cifrelor; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 2** Identification of cut-off values of DCT score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: DCT – Digit connection test; SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.



**Fig. 3** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului DSS, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: DSS – testul de substituie a cifrelor cu simboluri; SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

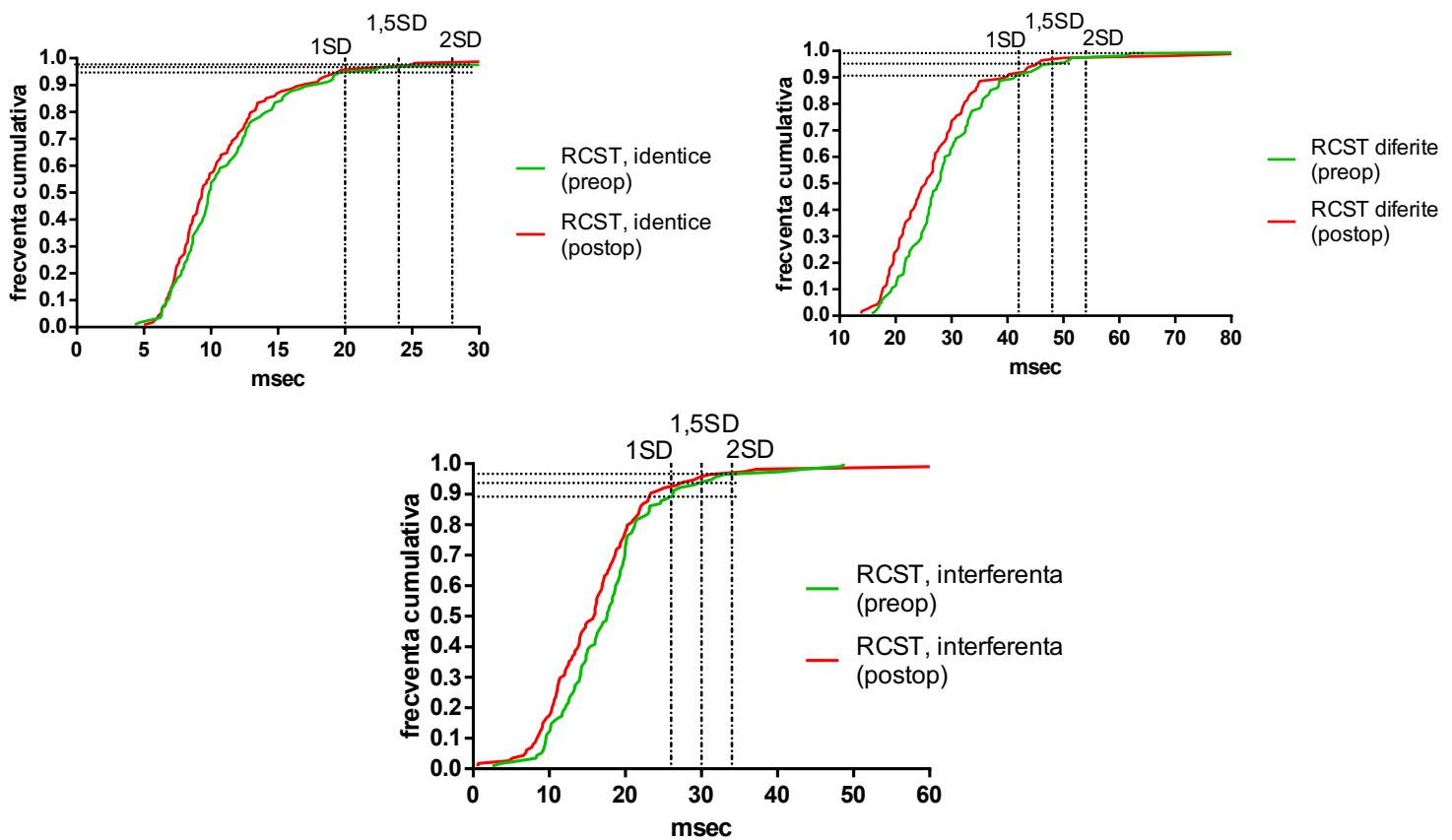
**Fig. 3** Identification of cutt-off values of DSS score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: DSS – Digit symbol substitution; SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.



**Fig. 4** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) a scorului Wechsler, utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.  
 Notă: SD – deviere standard. Drept referință sunt luate doar valorile testării preoperatorii.

**Fig. 4** Identification of cutt-off values of Wechsler score, used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.  
 Note: SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.





**Fig. 5** Identificarea valorilor de departajare (engl. „cut-off values”) pentru testul Redley de interferență a culorilor (engl. Redley Colour Stroop Test, RCST), separat pentru componentele cu culori identice, culori diferite și efectul propriu-zis de interferență), utilizate pentru testarea relevanței lor în calitate de criteriu de diagnostic pentru DCPO.

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

**Fig. 5** Identification of cut-off values of Ridley Colour Stroop Test (RCST), separated for identical colors, different colors and interference effect; used in order to test their relevance as a diagnostic criteria for POCD.

Note: SD – standard deviation. For reference, only preoperative testing were taken.

de direcția evoluției spre patologie a scorului (scăderea valorii scorului pentru MMSE, DSST și creșterea valorii scorului – pentru DCT, Wechsler, RCST).

În Tabelul 3 sunt transcrise valorile absolute ale testelor neurocognitive aplicate, corespunzătoare distanței de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie și, după caz, a valorilor cut-off (normal-patologic), raportate în literatură. Valorile cut-off respective au fost testate, apoi, prin prisma relevanței lor drept criteriu diagnostic pentru disfuncția neurocognitivă postoperatorie.

Principiul de clasificare al valorilor individuale ale pacienților în urma testării neurocognitive preoperatorii și postoperatorii este prezentată în Figura 6. Așadar, la verificarea retrospectivă a valorilor preoperatorii individuale ale testelor neurocognitive aplicate, s-au identificat persoane cu devieri de cel puțin 1 SD de la media preoperatorie. Postoperatoriu, această proporție nesemnificativă de pacienți a avut fie valori normale (adică, ameliorarea rezultatelor testării), fie și-au păstrat nivelul preoperator (fără o „agravare” suplimentară postoperatorie). Pacienții care au prezentat valori preoperatorii, încadrate în limita de până la 1 SD de la medie, postop-

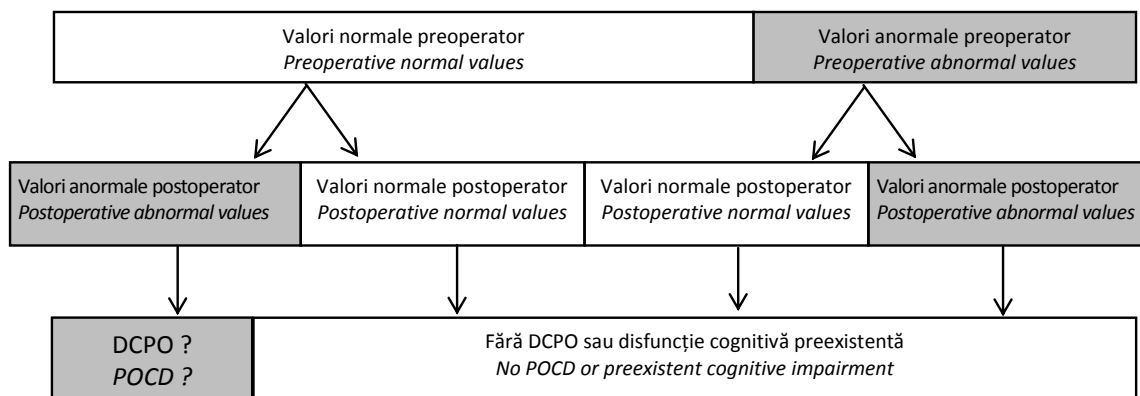
(without additional postoperative “worsening”). Patients who showed preoperative values less than 1 SD from mean values, either maintained their cognitive functions or had a postoperative decline. This being said, patients suspected to suffer from true POCD were considered only patients that had at least 1 SD worsening of postoperative neurocognitive results, comparing to normal preoperative values.

The proportion of patients that had a deviation of at least 1 SD from mean value in one, two, three, four and five neurocognitive tests is presented in Figure 7. In a similar matter, proportions’ distribution of patients with deviations of 1.5 SD and 2 SD from mean values in one, two, three, four or 5 neurocognitive tests is presented in Figures 8 and 9, respectively.

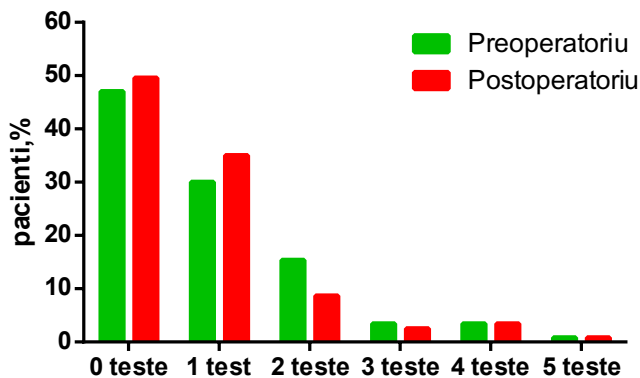
As figures 7, 8 and 9 show, diminution of proportion of patients with altered neurocognitive tests more than 1 SD, 1.5 SD or 2 SD from mean value is exponential. The proportion of patients that have 2 or more altered tests with 1 SD from mean value was 23% preoperatively and 15.4% postoperatively; with 1.5 SD from mean value – 8.6% and 6.5% respectively; with 2 SD from mean value – 2.6% and 3.4% respectively.

**Tabelul 3.** Valorile absolute ale testelor neurocognitive, aflate la distanță de 1, 1,5 și 2 SD de la medie.  
**Table 3.** Absolute values of neurocognitive tests, at 1, 1,5 și 2 SD distance from mean value.

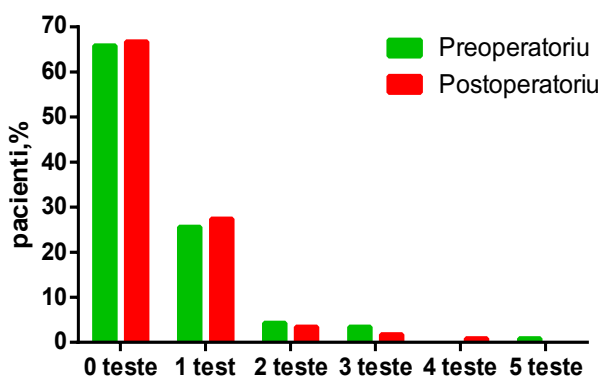
Testul neurocognitiv <i>Neurocognitive test</i>	Din literatură <i>Reported in literature</i>	1 SD	1,5 SD	2 SD
MMSE, puncte	24	28	27	26
DCT, sec	neraportat // <i>unreported</i>	52,6	75,4	83,6
DSST, puncte	neraportat // <i>unreported</i>	50	56	62
RCST (culori identice // <i>same colors</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	20	24	28
RCST (culori diferite // <i>different colors</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	42	48	54
RCST (interferența // <i>stroop</i> ), msec	neraportat // <i>unreported</i>	26	30	34
Wechsler (diferența înainte-înapoi // <i>difference forward-backward</i> )	3	3	-	4



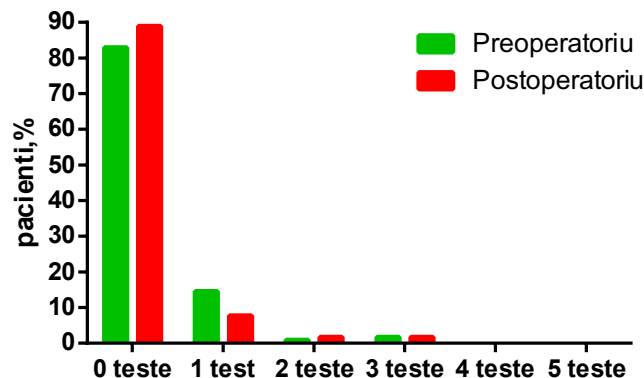
**Fig. 6** Modalitatea de calcul a procentului de teste neurocognitive alterate postoperatoriu.  
**Fig. 6** Modality of calculation of the percentage of altered postoperative neurocognitive tests.



**Fig. 7** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>1 SD).  
**Fig. 7** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>1 SD).



**Fig. 8** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>1,5 SD).  
**Fig. 8** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>1,5 SD).



**Fig. 9** Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate (>2 SD).  
**Fig. 9** Percentage of patients with altered neurocognitive tests (>2 SD).

operatoriu fie și-au păstrat performanțele cognitive, fie și le-au redus. În această ordine de idei, suspecți de a face o DCPO veridică au fost considerați doar pacienții care și-au înrăutățit cu cel puțin 1 SD performanțele neurocognitive postoperatorii, pornind de la valori normale preoperatorii.

Proporția pacienților care au avut o deviere de cel puțin 1 SD de la medie în unul, două, trei, patru și cinci teste neurocognitive este prezentată în Figura 7. În mod similar, distribuția proporțiilor de pacienți cu devieri de 1,5 SD și de 2 SD de la medie în unul, două, trei, patru și cinci teste neurocognitive este prezentată în Figurile 8 și 9, respectiv.

Din câte se observă din Figurile 7, 8 și 9 diminuarea proporției de pacienți care au alterate valorile testelor neurocognitive mai mult de 1 SD, 1,5 SD sau 2 SD de la medie este exponențială. Proporția pacienților care au 2 și mai multe teste alterate cu 1 SD de la medie, a fost de 23% în preoperator și de 15,4% în postoperator; cu 1,5 SD de la medie – 8,6% și 6,0%, respectiv; cu 2 SD de la medie – 2,6% și 3,4%, respectiv, preoperator și postoperator.

## Discuții

Tendința ultimilor decenii ale medicinei perioperatorii este acordarea asistenței medicale unei populații tot mai vârstnice, cu mai multe tare, iar intervențiile chirurgicale devin din ce în ce mai complexe. Anestezia și terapia intensivă aplică extensiv diverse metode de suport vital înalt tehnologizat, care pot menține în viață organisme deosebit de fragile. Pe de altă parte, cerințele față de calitatea asistenței medicale, rata redusă a complicațiilor perioperatorii și la distanță, calitatea vieții și revenirea la capacitatea, cel puțin anterioară, de activitate, sunt din ce în ce mai severe.

În aria responsabilității specialistului în anestezie-terapie intensivă intră o serie de stări patologice noi, generate în perioada perioperatorie, dar care pot avea un impact negativ semnificativ după externarea la domiciliu. Este vorba, în special, de durerea postoperatorie persistentă [11], disfuncția neurocognitivă postoperatorie [5], riscul de recurență oncologică [12, 13], de mortalitate sporită la un an distanță [14] – complicații, până nu demult, neluate în considerație. Toate ele par să aibă o serie de mecanisme comune – disfuncția răspunsului neuro-imuno-inflamator după intervenția chirurgicală, schimbările neuroplastice maladaptive, condiționarea negativă, dar și contribuția unor factori potențial gestionabili ai perioadei perioperatorii.

Definiția DCPO nu este exactă. Criteriile de diagnostic nu sunt consensuale. Impactul real al DCPO asupra evoluției, morbidității și pronosticului postoperatoriu precoce și tardiv nu este, deocamdată, cunoscut. DCPO, în opinia noastră, reprezintă o suferință tranzitorie de organ (în cazul dat – a creierului), manifestată prin tulburarea ușoară sau medie a funcțiilor cognitive (memoria, atenția, concentrarea, viteza de procesare a informației), indusă de stresul operator și, posibil, de anestezie, cu contribuția unor factori de risc de origine perioperatorie (hipotermia, anemia, hipoxemia, șarja embolică cerebrală, hipotensiunea arterială etc.). Nu trebuie de ignorat, în această

## Discussion

For the last decades, perioperative medicine tends to offer medical assistance to aging populations, with more comorbidities, and surgeries become more and more complex. Anesthesiology and intensive care applies expensively diverse methods of complex technologies for vital support that can maintain alive even fragile patients. On the other hand, the patients' requirements that the medical system faces are very high and increasing: reduced rate of perioperative and long term complications, quality of life and recovery to previous activity capacities.

The anesthesiologist and intensive care specialists is now responsible for a series of new pathologies, generated during the perioperative period, that might have a negative impact after discharge. Of special interest are: persistent postoperative pain [11], postoperative neurocognitive dysfunction [5], risk of oncological reoccurrence [12, 13], one year mortality [14] – complications that were not considered until now. All of them seem to have a series of common mechanisms – dysfunction of the neuro-immune-inflammatory response after the surgery, maladaptive neuroplastic changes, negative conditioning, and contribution of potentially manageable factors of the perioperative period as well.

Definition of POCD is not precise. Diagnostic criteria are not consensual. The real impact of POCD on evolution, morbidity and postoperative short term and long term prognosis is not known yet. In our opinion, POCD, is a transitory organ suffering, expressed by mild or medium decline of cognitive functions (memory, attention, concentration, speed of information processing), induced by the surgical stress and possibly, by anesthesia, with contribution from preoperative risk factors (hypothermia, anemia, hypoxemia, cerebral embolism, hypotension etc.). The role of acute or worsening of chronic illness that demanded surgery should not be ignored as well.

POCD is more of a subclinical entity that needs to be identified with special tests. Complex neurocognitive testing, that implies several areas of cognition at the same time, using validated and standard scores, is indispensable in detection of changes and establishment of POCD diagnosis [15].

Thus, the present study, some tests (NCT, DSST, RCST) showed some pre- vs. postoperative differences on a population level, other tests (MMSE, Wechsler) – did not. Values of some tests have normal distribution (Gaussian) among population, others – don't. However, when the number of the lot is big enough, or approaches the statistical total, these differences become statistically insignificant from the point of view of discrimination capacity of the test. It is still unclear when individual differences between tests (pre- vs postoperative) are considered "pathological".

Rudolph J. *et al.* (2010), after analyzing 62 articles out of 1311, studied diagnostic criteria for POCD reported in literature [16]. Most frequent were: > 1SD in 2 tests, factorial analysis, Z scores, individual values dynamics, different to zero, expert consensus. We used analysis of pre- and postoperative results of frequency distribution. According to our study, the

situație, rolul maladiei acute sau celei cronice, în acutizare, care a impus efectuarea intervenției chirurgicale.

DCPO este, mai curând, o entitate subclinică, care necesită a fi identificată prin teste speciale. Testarea neurocognitivă complexă, care să implice mai multe dimensiuni ale cogniției concomitent, utilizând, în acest scop, instrumente specifice standardizate și validate, este indispensabilă pentru detectarea schimbărilor și, eventual, încadrarea lor în diagnosticul de disfuncție neurocognitivă postoperatorie [15].

Astfel, în cercetarea de față, unele teste (NCT, DSST, RCST) au manifestat, în plan populațional, pentru unele diferențe postoperatorii vs. preoperatorii, altele (MMSE, Wechsler) – nu. Valorile unor teste au o distribuție normală (gaussiană) în populație, altele – nu. Totuși, când volumul eșantionului este suficient de mare, sau tinde către totalitatea statistică, aceste diferențe dintre distribuția normală vs. cea asimetrică devin ne semnificative din punctul de vedere al capacității de discriminare a testelor statistice aplicate. Rămâne de văzut diferențele individuale dintre teste (postoperatorii vs. preoperatorii), și din ce moment anume acestea pot fi considerate „patologice”.

Rudolph J. *et al.* (2010), în urma unei analize detaliate a 62 de articole din 1311 trecute în revistă, a studiat criteriile de diagnostic ale DCPO, raportate în literatură [16]. Cele mai frecvente au fost:  $\geq 1$  SD în 2 teste, analiza factorială, scorurile Z, dinamica valorilor individuale, diferența față de 0, consensul experților. Noi am utilizat analiza distribuirii frecvențelor rezultatelor preoperatorii versus postoperatorii. Criteriile cele mai rezonabile pentru stabilirea diagnosticului de DCPO, în urma propriilor cercetări, le considerăm devierea de cel puțin 1,5 SD de la medie în cel puțin 2 teste dintr-o baterie de 5, care să implice diferite arii cerebrale.

Factorii potențial de bias al prezentului studiu ar fi: anxietatea și durerea preoperatorie (performanțe mai rele), efectul de învățare a testului (rezultate postoperatorii mai bune), teste prea ușoare sau prea dificile (nu permit detectarea diferenței), efectul medicamentelor (anestezice, sedative, analgezice), eroarea de tip I (creșterea probabilității unui rezultat fals-positiv din cauza numărului mare de parametri). Problemele metodologice ale testării funcției neurocognitive postoperatorii sunt discutate extensiv în lucrarea lui Funder K. *et al.* (2010) [15] și ale analizei statistice – în lucrarea lui Lewis M. *et al.* (2014) [17].

## Concluzii

1) Disfuncția neurocognitivă postoperatorie este o entitate clinică distinctă, generată de intervenția chirurgicală și de anestezie, cu concursul foarte probabil al unor factori de risc, condiții și evenimente perioperatorii specifice, dar și comorbidități, care se încadrează în clasa tulburărilor cognitive ușoare, tranzitorii. Cu toate acestea, posibilitatea influențării rezultatelor la distanță ale tratamentului, calității vieții sau pronosticului de către DCPO nu trebuie ignorată, în special, în rândul populației geriatrice, care beneficiază de intervenții majore. Aspectele respective necesită cercetări prospective țintite, multicentrice, cu metodologie, expertiză și analiză riguroasă.

most reasonable criteria for POCD diagnostics is at least 1.5 SD from mean value of 2 tests out of a total of 5 tests used that imply different cerebral areas.

Potential bias factors of this study might be: anxiety and postoperative pain (lower performance), effect of “learning the test” (better postoperative results), effect of medication (anesthetics, sedatives, analgesics), type 1 error (increased probability of a false-positive result because of a large number of parameters). Methodological problems of postoperative neurocognitive testing are extensively discussed in the paperwork of Funder K. *et al.* (2010) [15], and problems of statistical analysis – in the paperwork written by Lewis M. *et al.* (2014) [17].

## Conclusions

1) Postoperative neurocognitive dysfunction is a distinct clinical entity, generated by the surgical intervention and anesthesia, probably enhanced by a number of risk factors, specific perioperative conditions and events, as well as enhanced by comorbidities that classify as mild transitory cognitive dysfunction. However, the possibility of its influence on long term results, quality of life or prognosis should not be ignored, especially in geriatric patients that undergo major surgeries. These aspects need goal-directed prospective, multi-centric studies with rigorous methodology, expertise and analysis.

2) There is a high probability that POCD might appear in young adults, without major comorbidities (ASA I-II), after minor and medium abdominal surgeries. Estimated prevalence of POCD in this category of patient's ranges somewhere between 3.4%-6.0%. Although this fact was assumed in our study, the obtained results require additional external validation.

3) POCD diagnosis should be established based on at least 1.5 SD from mean postoperative value vs preoperative value in at least 2 neurocognitive tests, out of a total of 5 different tests. A different combination of tests, other than that used in the present study, might show more specific and sensible results, but this fact needs additional research.

## Declaration of conflict of interest

Authors declare lack of any financial or non-financial conflict.

## Authors' contribution

AB elaborated the hypothesis and design of the study, performed the statistical analysis. GS gathered primary material, numerized data, wrote the draft of the study, CB had a significant intellectual contribution in data interpretation and discussion of the results. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgment

The present study with international cooperation was possible due to a grant offered by the World Federation of Societies of Anesthesiologists “WFSA Research Grants – program of research scholarships”, 2013.

2) Există o probabilitate înaltă ca disfuncția neurocognitivă postoperatorie să se manifeste și la pacienții tineri, fără comorbidități deosebite (ASA I-II), după intervenții chirurgicale de amploare mică și medie pe cavitatea abdominală. Prevalența estimată a DCPO la această categorie de pacienți este cuprinsă, cel mai probabil, în limitele de 3,4%-6,0%. Cu toate că acest fapt a fost probat de cercetarea noastră, rezultatele obținute necesită o validizare suplimentară, externă.

3) Diagnosticul de DCPO ar trebui de stabilit în baza devierii de cel puțin 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-o baterie de 5 teste diferite aplicate. O combinație de teste, alta decât cea utilizată în prezentul studiu, ar putea, avea, probabil, rezultate mai specifice și mai sensibile, însă și acest aspect necesită cercetări suplimentare.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de natură financiară sau nonfinanciară, în legătură cu cercetarea sau publicația în cauză.

### Contribuția autorilor

AB a elaborat ipoteza și designul studiului și a realizat analiza statistică a datelor. GS a acumulat materialul primar, a numerizat datele, a scris draftul lucrării. CB a avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Mulțumiri

Prezenta cercetare în cooperare internațională a fost posibilă datorită grantului oferit de Federația Mondială a Societăților de Anestezie „WFSA Research Grants – programme of research scholarships”, 2013.

### Referințe / references

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. 2013, American Psychiatric Association. Washington, DC, p. 602. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Moller J., Cluitmans P., Rasmussen L. *et al.* ISPOCD1 investigators. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *The Lancet*, 1998; 351: 857-861. <http://anesthesiasideeffects.com/wp-content/uploads/2017/07/ASE-2-Lancet-ISPOCD1-study.pdf>.
3. Rasmussen L., Johnson T., Kuipers H. *et al.* ISPOCD2 investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2003; 47 (3): 260-266. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
4. Needham M., Webb C., Bryden D. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *British Journal of Anaesthesia*, 2017; 119 (S1): i115-i125. doi: 10.1093/bja/aex354
5. Evered L., Silbert B., Knopman D. *et al.* The nomenclature consensus working group. recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Anesthesiology*, 2018; 129: 872-879. doi: 10.1097/ALN.0000000000002334.
6. Lewis M., Maruff P., Silbert B., Evered L., Scott D. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006; 81: 2097-2104. doi:10.1093/bja/aem221.
7. Evered L., Silbert B., Scott D., Maruff P., Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 2016; 125:62-71. doi: 10.1097/ALN.0000000000001143.
8. Monk T., Price C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2011; 17 (4): 376-381. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece
9. Murkin J., Newman S., Stump D., Blumenthal J. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 59: 1289-95. [https://www.analsthoracicsurgery.org/article/0003-4975\(95\)00106-U/pdf](https://www.analsthoracicsurgery.org/article/0003-4975(95)00106-U/pdf).
10. Hulley S., Cummings S., Browner W., Grady D., Newman T. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6E, page 81. <http://www.sample-size.net/sample-size-conf-interval-proportion/>.
11. Richebé P., Capdevila X., Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*, 2018; 129 (3): 590-607. doi: 10.1097/ALN.0000000000002238.
12. Buggy D., Freeman J., Johnson M. *et al.* StEP-COMPAC Group. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative cancer outcomes. *Br. J. Anaesth.*, 2018; 121 (1): 38-44. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.020.
13. Soltanizadeh S., Degett T., Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J. Clin. Anesth.*, 2017; 42: 19-25. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001.
14. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Wu C., Grant M. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can. J. Anaesth.*, 2017; 64 (6): 597-607. doi: 10.1007/s12630-017-0872-6.
15. Funder K., Steinmetz J., Rasmussen L. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2010; 14 (2): 119-22. doi: 10.1177/1089253210371520.
16. Rudolph J., Schreiber K., Culley D. *et al.* Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2010; 54 (6): 663-677. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x
17. Lewis M., Maruff P., Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 2004; 28 (4): 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.002>.