

Tulburari neurocognitive si psihice postoperatorii

Constantin Bodolea*, Ana Oblezniuc**

Sectiile de terapie intensiva sunt printre cele mai solicitante servicii din structura spitalului, atat pentru pacienti cit si pentru personalul medical. Pe fondul sporirii complexitatii suferintelor sistemice si deci a actului medical, dar si al virstei avansate a pacientilor critici, se produce o crestere a frecventei disfunctiilor neurocognitive si psihice in terapie intensiva, adevarate provocari diagnostice si terapeutice.

Desi formele de manifestare ale acestora pot fi multiple, doua categorii principale se contureaza ca entitati oarecum distincte: delirul postoperator si disfunctia cognitiva postoperatorie (DCPO).

I. Delirul postoperator in terapie intensiva

Delirul, ca manifestare a disfunctiei cerebrale, se coreleaza cu un prognostic rezervat pe termen scurt si cu sechele cognitive care pot persista luni pana la ani de zile si care pot fi echivalate cu problemele de ingrijire pe care le pun diferitele grade de dementa (1,2).

Mai mult decat atat, in cadrul disfunctiei multiple de organe, s-a inaintat ipoteza promovarii inflamatiei sistemice de catre creierul afectat de delir, asa cum se intampla cu plamanul afectat prin injurie pulmonara acuta (3-9).

Delirul a fost definit ca tulburare a cognitiei si a starii de constienta, dezvoltata intr-o perioada scurta de timp (ore-zile) si care are un caracter fluctuant. Acest termen se impune in literatura in fata altor notiuni precum: psihoza de terapia intensiva, sindromul de terapie intensiva, status confuzional acut, encefalopatia pacientului critic, disfunctie cerebrala acuta sau insuficienta cerebrala (1,2).

* *Universitatea de Medicina "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca. Autor corespondent: email: bodolea@yahoo.com str. Pintenului 14 Cluj Napoca.*

** *Spitalul Clinic Municipal Cluj Napoca*

Prevalenta delirului in terapia intensiva variaza intre 20-80 %, in functie de severitatea bolii si de metodele de diagnostic utilizate (10). Delirul este mai frecvent la pacientii varstnici, ocupand locul sase printre disfunctiile ce pot fi prevenite la pacientii cu varsta de peste 65 de ani (2).

Adesea, delirul nu este recunoscut de catre clinicieni, care il identifica doar cu aparitia agitatiei si halucinatiilor, trasaturi care nu sunt neaparat necesare pentru diagnostic, fie ii atribuie in mod incorect manifestarile dementei sau depresiei. Mai grav, poate fi considerat ca o stare oarecum asteptata la un pacient critic, ramanand nedefinit ca atare. Datorita caracterului sau fluctuant, delirul poate scapa cu usurinta unei evaluari superficiale, cu atat mai frecvent cu cat interactiunea dintre personalul medical si pacient este mai redua.

In functie de comportamentul psihomotor, se recunosc doua subtipuri de delir: hipoactiv si hiperactiv (1,2).

Delirul hipoactiv pur se manifesta prin diminuarea raspunsului la stimuli, retragere si apatie si se intalneste in 43,5% din cazuri, aceasta fiind o alta explicatie pentru nerecunoasterea lui, la o evaluare superficiala pacientul fiind considerat linistit.

Delirul hiperactiv pur se manifesta prin agitatie, neliniste, labilitate emotionala si este prezent doar in proportie de 1,6%, delirul fiind mixt in 54,9% din cazuri. O alta impartire s-a facut in functie de numarul de simptome prezente, absenta simptomelor definind statusul neurologic normal, prezenta a patru sau mai multe simptome fiind considerata delir clinic, iar prezenta a unu-trei simptome delir subsindromal, o stare intermediara, diferita de celelalte doua (11).

Factorii de risc pentru dezvoltarea delirului au fost impartiti astfel:

- a) preexistenti, tin de gazda si sunt greu de influentat;
- b) legati de boala;
- c) iatrogeni sau de mediu.

In ce priveste predispozitia genetica pentru delir, s-a asociat prezenta polimorfismului apolipoproteinei E (cunoscut factor de risc pentru boala Alzheimer) cu durata dubla a delirului in comparatie cu cei fara polimorfism. Din prima categorie de factori de risc mai fac parte: varsta avansata, comorbiditatile, afectarea cognitiva de fond, hipertensiunea arteriala, fumatul.

Factorii ce tin de boala sunt sepsa, hipoxemia, hipoperfuzia cerebrala, scorul global de severitate al bolii, scorul APACHE II.

In ultima categorie de factori de risc intra tulburarile metabolice, ventilatia mecanica, medicatia anticolinergica, medicatia sedativa, benzodiazepinele, analgeticele opioide, imobilizarea prelungita si tulburarile de somn. Se

recomanda totusi utilizarea judicioasa a opioidelor, deoarece tratamentul inadecvat al durerii este de asemenea un factor de risc pentru aparitia delirului. Se considera ca prezenta a trei sau mai multi factori de risc se asociaza cu aparitia delirului in proportie de 60%, iar pacientii din terapie intensiva cumuleaza in jur de 10 factori de risc, ceea ce ii pozitioneaza intr-o categorie cu risc crescut (1,2).

Fiziopatologia delirului este in stadiul ipotezelor promitatoare. Dintre ipotezele formulate pana acum, cu mentiunea ca studiile s-au adresat preponderent pacientilor din afara terapiei intensive, retinem: dezechilibrul neurotransmitatorilor, inflamatia, reducerea metabolismului oxidativ cerebral, disponibilitatea aminoacizilor mari neutri (1,2). Modificari in sinteza, eliberarea si inactivarea unor neurotransmitatori, in special dopamina, acetilcolina si GABA reprezinta una dintre posibilele explicatii ale aparitiei delirului. In timp ce dopamina creste neuroexcitabilitatea, GABA si acetilcolina au efect invers. Delirul se coreleaza cu un exces de dopamina sau cu scaderea acetilcolinei. Aspectul clinic si EEG al delirului poate fi reprodus prin administrare de anticolinergice, fiind reversibil la administrarea de fizostigmina (14). Alte mecanisme neuronale incriminate sunt dezechilibrul serotoninei, hiperfunctia endorfinelor, hiperactivitatea noradrenergica centrala si melatonina (12-14).

Citokinele si chemochinele eliberate in cursul afectiunilor severe, precum factorul de necroza tumorală alfa si interleukina -1, initiaza leziuni endoteliale, formarea de microtrombi cu afectarea microcirculatiei cerebrale, infiltrare celulara si leziuni tisulare. De asemenea, inflamatia poate determina vasoconstrictie cerebrala prin actiune la nivelul receptorilor alfa-1 adrenergici si interferente in activitatea neurotransmitatorilor. Studii pe animale au aratat ca mediatorii inflamatiei trec bariera hematoencefalica, cresc permeabilitatea capilarelor cerebrale si determina modificari EEG asemanatoare cu cele intalnite la pacientii septici cu delir (2). Pe de alta parte, inflamatia cerebrala determina cresterea productiei sistemice de citokine: factor de necroza tumorală alfa, interleukina-1, interferon gama, creierul fiind vazut ca un motor al inflamatiei sistemice cu rol in dezvoltarea disfunctiei multiple de organe si sisteme (1,2).

Delirul se asociaza cu o incetinire globala a activitatii EEG care, in acelasi timp, este caracteristica reducerii metabolismului oxidativ cerebral (16).

S-a inaintat si ipoteza ca dezechilibrul neurotransmitatorilor s-ar putea datora modificarii concentratiei plasmatice a aminoacizilor precursori. Aminoacizii depasesc bariera hematoencefalica cu ajutorul transportorului LAT 1 (large aminoacid transporter type 1). Triptofanul si fenilalanina, precursori ai serotoninei si respectiv a noradrenalinei, competitoneaza la nivelul ace-

stui transportor cu alti aminoacizi mari: tirozina, valina, leucina si izoleucina. Preluarea crescuta la nivel cerebral a triptofanului si fenilalaninei fata de alti aminoacizi este implicata in patogeneza delirului (16).

Delirul este asociat cu multiple complicatii precum autodetubarea, auto-suprimarea cateterelor, cresterea costurilor ingrijirii medicale, prelungirea duratei spitalizarii si de trei ori a mortalitatii.

Ghidurile din 2002 ale SCCM-Society of Critical Care Medicine recomanda evaluarea de rutina a tuturor pacientilor din terapie intensiva pentru decesarea delirului (1).

Instrumentele validate pentru diagnosticarea delirului sunt: lista de evaluare screening a delirului in terapia intensiva-ICDC (The Intensive Care Delirium Checklist), metoda de evaluare a confuziei in terapia intensiva: CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit) si scale de evaluare ale starii de constienta precum RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) sau Scala Ramsay (1,2).

Tab. 1. Lista de evaluare screening a delirului in terapia intensiva-ICDC (The Intensive Care Delirium Checklist) (dupa 1 modificat)

Parametrul urmarit	Descrierea manifestarii
Alterarea starii de constienta*	
A	Comatos
B	Raspunde doar la stimulare intensa si repetata (stuporos)
C	Raspunde la stimulare usoara sau moderata
D	Stare normala de constienta
E	Raspuns exagerat la stimul normal
Neatentie	Urmeaza instructiunile cu dificultate sau usor confuz
Dezorientare	In timp, spatiu sau referitor la persoane
Prezenta iluziilor, halucinatiilor	Comportament psihotic
Agitatie psihomotorie	Prezenta, necesita imobilizare
Exprimare inadecvata	Prezenta, legata de evenimente, situatii sau vorbire incoerenta
Ciclul somn-veghe	Somn <4 ore/24h, treaz noaptea, somnolent ziua
Simptome fluctuante	Simptomele apar intermitent
Scor total maxim	0-8 puncte

* Pentru nivelul de constienta, prezenta gradelor de alterare A sau B limiteaza utilizarea scalei (bolnavul comatos sau stuporos nu poate fi evaluat in privinta prezentei delirului). In continuare prezenta fiecarui parametru enumerat aduce cite 1 pct. Scorul de minimum 4 pct. defineste prezenta delirului.

Tab. 2. Evaluarea nivelului de sedare dupa Scala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) (dupa 1, modificat)

Scor	Manifestare
+4	Combativ, violent, periculos pentru personalul medical
+3	Agresiv, isi suprima cateterele
+2	Se lupta cu ventilatorul, miscari frecvente fara scop definit
+1	Anxios, dar fara miscari agresive
0	Trez si calm
-1	Incomplet vigili, dar ramane treaz >10 sec. Dupa stimulare verbala
-2	Ramane treaz pentru <10 secunde dupa stimulare verbala
-3	Prezinta miscari ale membrelor sau deschide ochii la stimulare verbala
-4	Nu raspunde la stimul verbal, doar la stimul fizic
-5	Nu raspunde la stimuli verbal sau fizic

Daca scorul RASS este -4 sau -5 atunci pacientul fiind comatos va fi reevaluat mai tirziu. De la scoruri RASS superioare (incepind cu -3 si terminind cu + 4 se va aplica scala de evaluare a delirului CAM ICU intr-un pas imediat.(Fig 1)

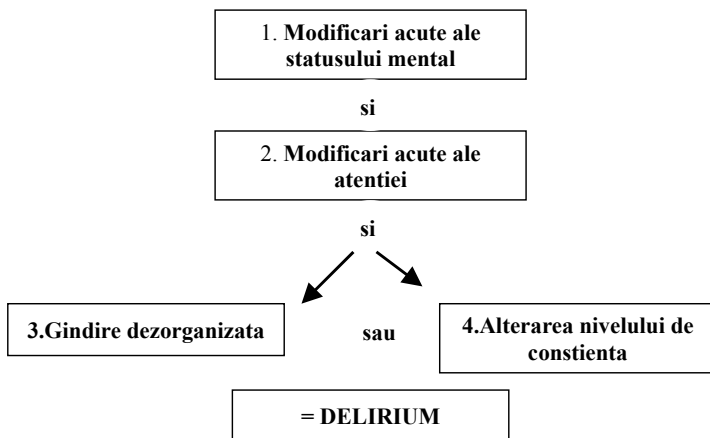


Fig. 1. Scorul CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Method)

Deci in diagnosticarea delirului se recomanda urmarea mai multor pasi. Cand se foloseste ICDC (cu sensibilitate de 90% si specificitate de 64%), lista se completeaza prin verificarea informatiilor despre pacient pentru ultimele 24 de ore, doar pentru pacientii care nu sunt cu coma sau stupor (punctele A si B)(1). La pacientii intubati se aplica initial scala RASS. Pacientii cu punctaj -5 sau -4 sunt comatosi si nu li se poate aplica scala CAM-ICU. Restul pacientilor pot fi diagnosticati cu delir daca prezinta 3 sau 4 dintre itemii CAM-ICU (vezi Fig 1), aceasta metoda avand sensibilitate si specificitate de peste 90% (17).

Mijloacele nefarmacologice de preventie a delirului au fost studiate la pacienti din afara terapiei intensive si sunt mai putin aplicabile pacientilor intubati. Acestea constau in mobilizare precoce, exercitii de miscare, activitati care stimuleaza cunoasterea, folosirea de ochelari, lupe, aparate auditive, reglarea ritmului somn-veghe prin mijloace nefarmacologice, corectarea deshidratarii, suprimarea cateterelor la momentul oportun, reducerea zgomotului inutil cu eventuala antrenare a familiei in aceste activitati.

Mijloacele farmacologice intra in discutie numai dupa excluderea sau corectarea conditiilor amenintatoare de viata care se pot manifesta clinic prin alterarea starii de constienta: hipoxemie, hipercapnie, hipoglicemie, hipoperfuzie cerebrala. De asemenea in terapia intensiva trebuie avut in vedere controlul tulburarilor hidro-electrolitice si a sepsii, utilizarea judicioasa a sedativelor, in acest sens recomandandu-se bolusuri intermitente si nu sedare continua si evitarea sedativelor cu actiune la nivelul receptorilor GABA (benzodiazepine, propofol).

Medicamentul de electie pentru tratamentul delirului este haloperidolul, un antagonist al receptorilor D2 dopaminergici. Dozele recomandate sunt intre 2-5 mg iv sau per os, repetate la 20-30 de minute pana la linistirea pacientului, adesea fiind necesare doze de 20 mg sau mai mult. Dozele de intretinere se administreaza la 4-6 ore si se scad prin tatonare, regula fiind doza minima eficienta pentru cel mai scurt interval de timp. Haloperidolul a fost utilizat si profilactic cu succes la pacientii varstnici supusi interventiilor chirurgicale de sold (18). Medicamentele antipsihotice atipice, precum risperidona, ziprasidona, quetiapina si olanzapina actioneaza si la nivelul receptorilor serotoninergici, colinergici si adrenergici, avand avantajul efectelor adverse mai putine si o eficienta comparabila cu a haloperidolului.

Efectele adverse ale medicamentelor antipsihotice sunt distonia, fenomenele extrapiramidale, hipotensiunea arteriala, spasmul laringian, hipertermia, uscaciunea gurii, constipatia, retentia de urina, cea mai temuta complicatie fiind torsada varfurilor (ceea ce contraindica administrarea de haloperidol la pacientii cu interval QT prelungit).

Utilizarea dexmedetomidinei, un agonist selectiv al receptorilor alfa 2 adrenergici centrali, sau a clonidinei, mai puțin selectivă, s-a dovedit o alternativă bună a terapiei cu benzodiazepine, reducând semnificativ incidența delirului. Benzodiazepinele rămân însă tratamentul de elecție pentru pacienții care dezvoltă delirium tremens (1,2).

Delirul este o complicație frecventă la pacienții critici, care afectează atât prognosticul vital pe termen scurt și cel cognitiv pe termen lung. Pe de altă parte, delirul este subdiagnosticat și inadecvat tratat, motiv pentru care se recomandă aplicarea de rutină a metodei de evaluare a confuziei CAM-ICU, instrument simplu și rapid, aplicabil de către medici sau asistente, identificarea factorilor de risc, utilizarea metodelor de prevenție și a opțiunilor de tratament la nevoie.

II. Disfuncția cognitivă postoperatorie (POCD)

Definită în urma studiului ISPOCD 1 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO) este un concept caracterizat prin deteriorarea performanței cognitive (memorie, învățare și concentrare) instalată după actul anestezic și intervenția chirurgicală (19). Deși prezintă o incidență în scădere progresivă de la 70% la 7 zile postoperator (20) la sub 10% la 6 luni postoperator, DCPO se corelează cu o scădere semnificativă a calității vieții pacienților (21), și mai mult, creșterea mortalității în primul an postoperator (22).

Diagnosticul DCPO se realizează pe seama unor baterii de teste neuropsihice adresate diferitelor domenii ale cogniției. Scorurile postoperatorii consecutive aplicării testelor neurocognitive, sunt raportate la condiția preoperatorie și calculate în mod convențional, statistic matematic un scor compozit (de exemplu scorul Z) a cărui valoare definește DCPO (22). Vârsta înaintată (23), nivelul educațional redus (24) și istoricul de accident vascular (22) sunt factori de risc semnificativi.

Spre deosebire de chirurgia minoră (25), chirurgia majoră cardiacă chiar fără utilizarea circulației extracorporale (26) se corelează de asemenea cu o incidență crescută a DCPO.

Deși mecanismele intime de producere ale DCPO sunt în continuare necunoscute, recent s-a demonstrat pe model animal un mecanism neuroinflamator cu dezvoltare predilectă la nivelul teritoriilor implicate în memorie și învățare (hipocamp și cortex tentorial), fenomen indus de actul operator. În cadrul acestor mecanisme, activarea proinflamatorie glială și astrocitara de la nivelul hipocampului este amorțată de factori periferici precum lipopolizaharide, TNF- α și IL-1 β , generați în perioada perioperatorie (27,28). Prezența unui fenotip proinflamator cu creșterea concentrației de citokine

si markeri ai inflamatiei (IL-6, prostaglandina E2 si proteina C reactiva) a fost demonstrat de asemenea la om in lichidul cefalorahidian (LCR) in chirurgia coronariana (29) si in plasma in cea ortopedica (30). Identificarea unor biomarkeri asociati neuroinflamatiei, precum proteina S-100 si enolaza neuron specifica s-a dovedit lipsita de acuratete diagnostica si prognostica la pacientii cu DCPO (31), in schimb, in diagnosticul DCPO precoce, rezultate promitatoare ar putea aduce determinarea produsilor stabili de oxid nitric (32).

Dovezi recente demonstreaza efectul protector in aparitia DCPO al unei gene care specifica P-selectina (alele minora 1087G/A SNP) si al altei gene care specifica proteina C reactiva (alele minora 1059G/P SNP)(33). Desi efectele neuroprotectoare (prin productie de factori neurotrofici, inhibarea stressului oxidativ, promovarea neurogenezei si plasticitatii sinaptice) ale dietei restrictive, exercitiului fizic si intelectual asupra functiei cognitive au fost demonstrate la virstnicii cu boli degenerative (34), se cunoaste foarte putin despre influenta lor in determinismul DCPO. Totusi, activitatea intelectuala sustinuta, nivelul de inteligenta si educatie ridicat se coreleaza cu un efect protector in cazul pacientilor operati si deci cu o incidenta semnificativ mai redusa a DCPO, fenomen explicat prin conceptul rezervei cognitive, conform careia retele neuronale de rezerva, s-ar activa compensator in urma unei presupuse neurolyze (35).

Incidenta crescuta a DCPO imediat postoperator se coreleaza cu doza mai scazuta de opioid administrata intraoperator si intensitatea mare a durerii postoperatorii (36).

Determinarea autoanticorpilor de fragment 2A de receptor NMDA, ca markeri ai leziunilor cerebrale a demonstrat faptul ca nivelul acestora se coreleaza cu alterarea functiei cognitive la pacientii cu lupus eritematos sistemic (37) sau cu o crestere de 17,9 ori a incidentei evenimentelor neurologice la pacientii operati pe cord (38).

Episoadele de hipoxemie intraoperatorie par sa aiba de asemenea un rol in inducerea DCPO (39). Monitorizarea saturatiei hemoglobinei in oxigen la nivel cerebral, prin depistarea evenimentelor hipoxice reduce semnificativ incidenta disfunctiei cognitive (40) a complicatiilor severe si mortalitatii consecutiv chirurgiei majore (41).

In ultimii ani s-au realizat numerosi pasi importanti in intelegerea DCPO. In primul rind, s-a constientizat existenta ei ca atare, ca o complicatie postoperatorie a chirurgiei cardiace si noncardiace, avand o incidenta maxima la varsta inaintata, si implicata in cresterea mortalitatii si morbiditatii. Apoi s-a realizat faptul ca problematica DCPO trebuie abordata multidisciplinar, in echipe care sa includa medici, psihologi, neurobiologi, statisticieni, etc.

S-au realizat incercari promitatoare de intelegere a mecanismului intim de producere, neuroinflamatiei atribuindu-se un rol important. In acelasi timp s-a incercat identificarea unor markeri specifici de diagnosticare ai DCPO si identificarea unei predispozitii genetice favorizante.

Spre deosebire de studiile mai vechi, multe dintre ele heterogene ca si design, cele recente, elaborate de grupuri de studii multidisciplinare cu exper-tiza in studierea functiei cognitive, incearca o abordare mult mai sistematica si coerenta a DCPO.

Desi diagnosticul DCPO este bazat exclusiv pe baza testelor neuropsihologice, identificarea unor markeri specifici ar permite diagnosticarea comple-tetara a DCPO si ar reprezenta un instrument pretios pentru diagnosticul unei disfunctii cognitive subsecvente la pacientii cu declin cognitiv preexistent care nu pot fi testati neuropsihologic. Identificarea unui fenotip predispozant genetic ar permite recrutarea preoperatorie a unei categorii de pacienti cu risc crescut de a dezvolta DCPO.

O alta intrebare rezonabila care isi asteapta raspunsul in viitor va fi daca procesul neuroinflamator poate fi validat si in persistenta DCPO in timp.

Cercetarile trebuie extinse la distanta postoperatorie, chiar daca inciden-ta DCPO este semnificativ mai redusa, deoarece in mod evident afecteaza activitatea cotidiana a perioadei postoperatorii, este implicata in scaderea calitatii vietii pacientilor si se coreleaza cu o crestere semnificativa a mortalitatii postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Girard T, Pandharipande P, Ely W. Delirium in the Intensive Care Unit. *Critical Care* 2008; 12:1-9.
2. Pandharipande P, Jackson J, Ely W. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr. Opin. Critical Care*. 2005; 11:360-8.
3. Perry VH, Andersson B, Gordon S. Macrophages and inflammation in the central nervous system. *Trends Neurosci* 1993;16:268-73.
4. Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Endotoxin Res* 2003;9:409-13.
5. Munford RS, Tracey KJ. Is severe sepsis a neuroendocrine disease? *Mol Med* 2002; 8:437-42.
6. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuro-immunomodulation. *Mol Med* 2003; 9:125-34.
7. Woiciechowsky C, Asudullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced brain injury. *Nat Med* 1998; 4:808-13.
8. Woiciechowsky C, Schoening B, Daberkow N, et al. Brain IL-1 beta induces local inflammation but systemic anti-inflammatory response through stimulation of both hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system. *Brain Res* 1999; 816:563-71.
9. Nicholson TE, Renton KW. The role of cytokines in the depression of CYP1A activity using cultured astrocytes as an in vitro model of inflammation in the CNS. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:42-6.
10. Pisani M, Aranyo K, Ness P, et al. A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2006; 10:1-31.
11. Ouimet S, Riker R, Bergeon N, et al. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33:1007-13.
12. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatr* 2000; 5:75-85.

13. Crippen D. Treatment of agitation and its comorbidities in the intensive care unit. In: Hill NS, Levy MM, editors. Ventilator management strategies for critical care. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001, p.243-84.
14. Silverstein J, Timberger M, et al. Central nervous system dysfunction after non-cardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106:522-8.
15. Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 1959; 9:260-77.
16. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370-79.
17. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Confusional States*, Rev edition, New York, Oxford University Press, 1990.
18. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1658-66.
19. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351:857-61.
20. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178:360-6.
21. Phillips-Bute B, Mathew JP, et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosomatic Medicine* 2006; 68:369-75.
22. Monk TG, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:18-3.
23. Newman MF, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006; 368:694-703.
24. Elkins JS, Longstreth WT, et al. Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology* 2006; 67:435-40.
25. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1204-10.
26. van Dijk D, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297:701-8.
27. Wan Y, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats. A possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007; 106:436-43.
28. Cibelli M, et al. Microglia and astrocyte activation in the hippocampus in a model of orthopedic surgery in adult mice. *Anesthesiology* 2007; 107:A1557.
29. Kalman J, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Intern* 2006; 48:177-80.
30. Buvanendran A, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2000; 104:403-10.
31. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:384-9.
32. Iohom G, Szarvas S, Larney V, et al. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2004; 99:1245-52.
33. Mathew JP, Grocott HP, Phillips-Bute B, et al. Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery: Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center; Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators of the Duke Heart Center. *Stroke* 2003; 34:508-13.
34. Mattson MP, Chan SL, Duan W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol Rev* 2002; 82:637-72.
35. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:448-60.
36. Duggleby A, Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9:19-27.
37. Lapteva L, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in: *Arthritis Rheum* 2006; 54:2505-14.
38. Bokesch P, Izykova GA, Justice JB, Easley KA, Dambinova SA. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37:1432-6.
39. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005; 101:740-7.
40. Monk TG, Weldon BC, Weldon JE, van der Aa MT, et al. *Anesthesiology* 2002; 97: A40.
41. Murkin JM, et al. Adequacy of brain oxygen saturation for goal-directed therapy. *Anesth Analg* 2007; 105: 538-9.