

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και κίνδυνος έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών

Η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών διαγιγνώσκεται με αυξανόμενη συχνότητα ως μετεγχειρητική επιπλοκή καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, τόσο σε περιπτώσεις επιλεκτικής χειρουργικής αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, όσο και σε άλλες μορφές καρδιαγγειακών χειρουργικών επεμβάσεων. Σημειώνεται ότι παρά το γεγονός πως νοητική έκπτωση μπορεί να συμβεί και μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η συχνότητά της είναι πολύ υψηλότερη μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αν και η αιτία της νοητικής έκπτωσης που εμφανίζεται μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν έχει διασαφηνιστεί, αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστούν, όπως η προχωρημένη ηλικία που περιορίζει το νοητικό απόθεμα και επηρεάζει την ικανότητα ανοχής και ανάκαμψης από εγκεφαλική βλάβη, το χαμηλό προεγχειρητικό επίπεδο της νοητικής λειτουργίας, η εκτεταμένη αρτηριοσκληρωτική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι αυξημένες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης S100 και της ειδικής ενολάσης των νευρώνων, που αποτελούν δείκτες εγκεφαλικής βλάβης. Η απουσία κοινής και σαφούς θέσης σχετικά με τα αίτια και τη φυσική ιστορία της έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στο γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έχουν σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Οι περιορισμοί αυτοί οφείλονται (α) στη χρήση μη καθορισμένων διαγνωστικών κριτηρίων για την εκτίμηση της νοητικής δυσλειτουργίας, (β) στην ανεπαρκή επιλογή ομάδας ελέγχου, (γ) στην ανεπιτυχή και συχνότατα περιορισμένη επιλογή δοκιμασιών για την εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών και (δ) στον ανεπαρκή έλεγχο για ύπαρξη προϋπάρχουσας νοητικής έκπτωσης. Οι πολύ πρόσφατες πρόοδοι στον τομέα της ακριβούς διάγνωσης της ήπιας νοητικής έκπτωσης και της άνοιας σε ηλικιωμένα άτομα, με τη χρήση κλινικών, απεικονιστικών και βιοχημικών δεικτών, επιτρέπει σε μεγάλο βαθμό την εκπόνηση μελετών χωρίς τις παραπάνω ελλείψεις. Έτσι, είναι δυνατόν σήμερα, με τη διενέργεια κατάλληλα σχεδιασμένων ερευνών, να εξαχθούν σαφέστερα συμπεράσματα σχετικά με την πρόληψη, την πρόγνωση και τις δυνατότητες αντιμετώπισης της νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση με κριτικό τρόπο των αποτελεσμάτων ερευνών που έχουν μελετήσει τη σχέση μεταξύ καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας. Επίσης, έχει ως στόχο να διατυπώσει προτάσεις για το σχεδιασμό μελλοντικών ερευνών, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σαφέστερα συμπεράσματα σχετικά με την πρόγνωση και την πρόληψη της νοητικής έκπτωσης ως μετεγχειρητική επιπλοκή καρδιοχειρουργικών επεμ-

βάσεων. Οι βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές αναζήτησης για εργασίες από το 1985–2012 ήταν οι ακόλουθες: (α) PubMed, (β) Medline και (γ) PsycINFO. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της αναζήτησης ήταν (α) "cardiac surgery and cognitive decline", (β) "cardiac surgery and cognitive function", (γ) "coronary artery bypass and cognitive decline", (δ) "coronary artery bypass and cognitive function", (ε) "cardiopulmonary bypass and cognitive decline" και (στ) "cardiopulmonary bypass and cognitive function". Επίσης, ένα δεύτερο επίπεδο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(2):186–190  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(2):186–190

**Ι.Ν. Μπεράτης,  
Σ.Κ. Παπαγεωργίου**

*Ιατρείο Νευρολογίας της Συμπεριφοράς  
και Νευροψυχολογίας, Β΄ Νευρολογική  
Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Χαϊδάρι*

Heart surgery and the risk  
of cognitive decline

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Ισχαιμικές βλάβες  
Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις  
Μαγνητική τομογραφία  
με ακολουθίες διάχυσης  
Νοητική έκπτωση

Υποβλήθηκε 7.8.2013  
Εγκρίθηκε 16.8.2013

αναζήτησης σχετικών ερευνών αποτέλεσε η διερεύνηση της βιβλιογραφίας των μελετών που ανέδειξε η αρχική αναζήτηση με βάση τις λέξεις-κλειδιά.

## 2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών διαγιγνώσκεται με αυξανόμενη συχνότητα ως μετεγχειρητική επιπλοκή καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.<sup>1-3</sup> Μειωμένη νοητική λειτουργία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επιλεκτική χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη, καθώς επίσης και σε άλλες καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις, έχει περιγραφεί τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Η επίπτωση προϋπάρχουσας νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι 35-45%<sup>4,5</sup> και η επίπτωση της επιδείνωσης της νοητικής λειτουργίας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση κυμαίνεται σε ποσοστό 25-80%,<sup>6</sup> εξαρτώμενη από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, τη φύση των καρδιοχειρουργικών ασθενών που μελετήθηκαν, τη μέθοδο καθορισμού της μετεγχειρητικής νοητικής δυσλειτουργίας, τη χειρουργική πρακτική, τα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται από τα επί μέρους ιατρικά κέντρα και τις χειρουργικές ομάδες και το μετεγχειρητικό χρόνο εκτίμησης της νοητικής λειτουργίας.<sup>7,8</sup> Ειδικότερα, δημοσιεύσεις δείχνουν ότι νοητική έκπτωση μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έχει παρατηρηθεί σε 30-80% των ασθενών λίγες εβδομάδες μετά από την επέμβαση και σε ποσοστό 10-60% μετά από πάροδο 3-6 μηνών.<sup>7</sup> Σε μια ενδεικτική μελέτη, η οποία περιέλαβε 261 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, έκπτωση της νοητικής λειτουργίας παρατηρήθηκε στο 53% των ασθενών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στο 36% μετά από 6 εβδομάδες και στο 24% μετά από 6 μήνες.<sup>3</sup> Πρέπει να επισημανθεί ότι παρά το γεγονός πως νοητική έκπτωση μπορεί να συμβεί μετά από επεμβάσεις μη καρδιοχειρουργικές, η συχνότητά της είναι πολύ υψηλότερη μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

## 3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Εγρήγορη σχετικά με τη μείωση της νοητικής λειτουργίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις εκδηλώθηκε κυρίως μετά τη δημοσίευση των Shaw et al,<sup>1</sup> η οποία έδειξε μετεγχειρητικά την παρουσία νοητικής δυσλειτουργίας σε συχνότητα >60%. Ακολούθως, το ενδιαφέρον του κοινού και των ιατρών σχετικά με την επιπλοκή αυτή αυξήθηκε, ειδικά μετά τη δημοσίευση των Newman et al<sup>3</sup> το 2001, σύμφωνα με την οποία η παρουσία νοητικής δυσλειτουργίας νωρίς μετά από τη χειρουργική επέμβαση προέβλεπε την εκδήλω-

ση νοητικής έκπτωσης τα επόμενα 5 έτη.<sup>3</sup> Ως αποτέλεσμα, η έκβαση της νοητικής δυσλειτουργίας έχει διερευνηθεί σε μεγάλο αριθμό καρδιοχειρουργικών μελετών σχετικά με την εφαρμογή διαφόρων χειρουργικών τεχνικών,<sup>8-14</sup> την επίδραση νευροπροστατευτικών παραγόντων,<sup>15-17</sup> τη διαχείριση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης<sup>18-22</sup> και τη χρήση διαφόρων χειρουργικών συσκευών.<sup>23</sup>

Η διενέργεια χειρουργικής αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, χωρίς τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, θεωρήθηκε ως το μέσο που θα επιτύγχανε περιορισμό της μετεγχειρητικής νευρολογικής βλάβης. Όμως, τα αποτελέσματα των μελετών που συνέκριναν την έκβαση των επεμβάσεων με ή χωρίς αντλία, ως προς τη χειρουργική πρόκληση έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας, ήταν απογοητευτικά. Από 7 μελέτες,<sup>8-14</sup> μόνο μία<sup>8</sup> δημοσίευσε ότι η ομάδα των ασθενών που χειρουργήθηκε χωρίς τη χρήση αντλίας είχε καλύτερα αποτελέσματα σε 3 από τις 13 και σε 2 από τις 13 νοητικές δοκιμασίες, 6 εβδομάδες και 6 μήνες μετά από την επέμβαση, αντίστοιχα. Η γενική εντύπωση από τις τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν διεξαχθεί είναι ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις χωρίς αντλία δεν παρουσίασαν κάποια αξιόλογη υπεροχή ως προς την έκβαση της νοητικής λειτουργίας έναντι των επεμβάσεων με αντλία. Στην πραγματικότητα, όλες οι προσπάθειες που έχουν γίνει για περιορισμό της μακροχρόνιας έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας μετά από τη διενέργεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων έχουν αποτύχει. Όσον αφορά στην πρώιμη μετεγχειρητική νοητική έκπτωση, ελάττωση της συχνότητάς της έχει παρατηρηθεί με τη διατήρηση της πίεσης έκχυσης σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την πραγματοποίηση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης υπό φυσιολογική θερμοκρασία σώματος,<sup>22</sup> καθώς επίσης με τη χορήγηση "desflurane", η ευεργετική επίδραση του οποίου όμως παρέρχεται μετά από πάροδο 3 μηνών.<sup>17</sup> Επίσης, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με την εφαρμογή ελάσσονος εξωσωματικής κυκλοφορίας για αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Αναφέρεται ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν μικρότερο κίνδυνο για την εκδήλωση πρώιμης νοητικής έκπτωσης απ' ό,τι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στην κλασική εξωσωματική κυκλοφορία, τόσο κατά την έξοδο από το νοσοκομείο όσο και 3 μήνες αργότερα.<sup>20</sup>

## 4. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Κατά τα τελευταία χρόνια, η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας με ακολουθίες διάχυσης (ΜΤΑΔ) έχει εφαρμοστεί για τη διερεύνηση της αιτιολογίας της νευρολογικής βλάβης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η τεχνική αυτή παρέχει τη δυνατότητα εντοπισμού ισχαιμικών περιοχών του εγκεφάλου, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Μετεγχειρητική χρήση της τεχνικής ΜΤΑΔ έχει δείξει ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αναπτύσσουν νέες ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις σε ποσοστό 25–50%, οι οποίες είναι συχνότερες στις περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε εκτεταμένες επεμβάσεις.<sup>24–28</sup> Όμως, η σχέση μεταξύ νοητικής έκπτωσης και περιχειρουργικών εγκεφαλικών εμβολών δεν είναι σαφής. Πρόσφατες μεγάλες προγνωστικές μελέτες, τόσο χειρουργικών επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης όσο και βαλβιδοπαθειών, αντικρούουν τα ευρήματα αρχικών μικρών μελετών αδυνατώντας να διαπιστώσουν την ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ του βαθμού νοητικής έκπτωσης και περιχειρουργικών εγκεφαλικών εμβολών.<sup>25,26,28,29</sup> Η παρατήρηση ότι η εμφάνιση νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι ανεξάρτητη της παρουσίας οξείας ισχαιμίας, είτε αυτή είναι εστιακής εμβολικής αιτιολογίας ή οφειλόμενη σε υποαιμάτωση, ήταν μη αναμενόμενη.

Μια δυνητική εξήγηση της αδυναμίας εύρεσης συσχέτισης μεταξύ μετεγχειρητικής νοητικής δυσλειτουργίας και διαφόρων υποθέσεων σε αρκετές καρδιοχειρουργικές μελέτες είναι ότι η μετεγχειρητική εγκεφαλική βλάβη συνδέεται περισσότερο με ποικίλους ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες των ίδιων των ασθενών και λιγότερο με εξωτερικές παραμέτρους σχετιζόμενες με την επέμβαση. Τα ευρήματα ορισμένων μελετών φαίνεται ότι υποστηρίζουν την εν λόγω άποψη. Έτσι, μια προδρομική μελέτη με χρήση ΜΤΑΔ έδειξε ότι η παρουσία προεγχειρητικής έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας ήταν συνδεδεμένη με την παρουσία προεγχειρητικών εγκεφαλικών ισχαιμικών βλαβών, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση μεταχειρουργικής νοητικής δυσλειτουργίας.<sup>30</sup> Το εν λόγω εύρημα δείχνει ότι οι προεγχειρητικές εγκεφαλικές ισχαιμικές βλάβες έχουν ισχυρότερη σύνδεση με την εκδήλωση νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις απ' ό,τι οι ισχαιμικές βλάβες που εμφανίζονται μετά την εγχείρηση. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η δημοσίευση της ύπαρξης σύνδεσης μεταξύ νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και βιοδεικτών της νόσου Alzheimer.<sup>31,32</sup> Σε μια από τις μελέτες αυτές<sup>31</sup> βρέθηκαν προεγχειρητικά ελαττωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του β-αμυλοειδούς, τόσο του τύπου Αβ<sub>42</sub> όσο και του τύπου Αβ<sub>40</sub>, στους ασθενείς εκείνους που παρουσίασαν 3 μήνες μετά από την επέμβαση νοητική δυσλειτουργία. Το σχετικό εύρημα υποσημαίνει ότι η μετεγχειρητική νοητική δυσλειτουργία μπορεί να μοιράζεται κοινούς μηχανισμούς με την ήπια νοητική έκπτωση και τη νόσο Alzheimer. Στην άλλη μελέτη<sup>32</sup> βρέθηκε ότι μία εβδομάδα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις παρα-

τηρείται σημαντική αύξηση του βιοδείκτη S-100β, εύρημα το οποίο δείχνει βαριά γενικευμένη εγκεφαλική βλάβη. Έξι μήνες μετεγχειρητικά οι συγκεντρώσεις του πεπτιδίου Αβ ήταν σημαντικά ελαττωμένες, ενώ οι συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης tau ήταν πολύ αυξημένες, με παράλληλη έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η μετεγχειρητική νοητική έκπτωση συνδέεται με αλλαγές βιοδεικτών παρόμοιων με εκείνους που ανευρίσκονται στη νόσο Alzheimer. Η συγκεκριμένη παρατήρηση υποδηλώνει την ύπαρξη ενός κοινού παθογνωμονικού παράγοντα μεταξύ των δύο διαταραχών.<sup>32</sup>

Παρά το γεγονός ότι η αιτία της νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως, αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί, όπως η προχωρημένη ηλικία που περιορίζει το νοητικό απόθεμα και επηρεάζει την ικανότητα ανοχής και ανάκαμψης από εγκεφαλική βλάβη, το χαμηλό προεγχειρητικό επίπεδο νοητικής λειτουργίας, οι εκτεταμένες αρτηριοσκληρωτικές βλάβες, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι αυξημένες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης S100 και της ειδικής ενολόησης των νευρώνων, οι οποίες είναι αξιόπιστοι δείκτες εγκεφαλικής βλάβης.<sup>33</sup>

## 5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η απουσία κοινής και σαφούς θέσης σχετικά με τα αίτια και τη φυσική ιστορία της έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις προέρχεται, σε μεγάλο βαθμό, από το γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν εκπονηθεί μέχρι σήμερα έχουν σημαντικές μεθοδολογικές ελλείψεις. Τέτοιες ελλείψεις είναι (α) η χρήση μη καθορισμένων διαγνωστικών κριτηρίων για την εκτίμηση της νοητικής δυσλειτουργίας, (β) η ανεπαρκής επιλογή της ομάδας ελέγχου, (γ) η ανεπιτυχής και συχνότατα περιορισμένη επιλογή δοκιμασιών για την εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών και (δ) ο ανεπαρκής έλεγχος για την ύπαρξη προϋπάρχουσας νοητικής έκπτωσης.

Οι πολύ πρόσφατες πρόοδοι στον τομέα της ακριβούς διάγνωσης της ήπιας νοητικής έκπτωσης και της άνοιας σε ηλικιωμένα άτομα με τη χρήση κλινικών, απεικονιστικών και βιοχημικών δεικτών<sup>34–37</sup> επιτρέπουν σε μεγάλο βαθμό τη διόρθωση των παραπάνω ελλείψεων. Έτσι, είναι δυνατόν σήμερα, με τη διενέργεια κατάλληλα σχεδιασμένων μελετών, να εξαχθούν σαφέστερα συμπεράσματα σχετικά με την πρόγνωση, την πρόληψη και τις δυνατότητες αντιμετώπισης της νοητικής έκπτωσης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

ABSTRACT

**Heart surgery and the risk of cognitive decline**

I.N. BERATIS, S.G. PAPAGEORGIOU

*Behavioral Neurology and Neuropsychology Unit, Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, Chaidari, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(2):186–190*

Cognitive decline is being diagnosed with increasing frequency as a complication of cardiac surgery, in both selective coronary artery bypass and various other types of cardiac surgery. Although cognitive decline may occur after general surgical operations, its frequency is much higher following cardiac surgery. Although the etiology of cognitive dysfunction after cardiac surgery remains unclear, many risk factors are identified, such as advanced age that restricts cognitive reserve and affects the ability to overcome brain damage, a low presurgical level of cognitive function, extensive atherosclerotic disease, diabetes mellitus, and increased concentrations of the protein S100 and neuron specific enolase, that are indicators of brain damage. The absence of a common and clear understanding of the etiology and natural history of cognitive decline following cardiac surgery is the product, to a great extent, of methodological limitations in the reported studies. These limitations are due to (a) the absence of consensus concerning the diagnostic criteria used for the detection of cognitive impairment, (b) the selection of inadequate control groups, (c) the unsuccessful and frequently limited selection of neuropsychological tests for the evaluation of cognitive function, and (d) the inadequate investigation of preexisting cognitive decline. Recent advances which make possible the accurate diagnosis of mild cognitive impairment and of dementia in older individuals by applying clinical, imaging, and biochemical markers provide, to a great extent, the ability to conduct studies free of the above limitations. Thus, it is now feasible to conduct appropriately designed research projects with the capacity to expand knowledge on the prevention, prognosis, and treatment options of cognitive decline following cardiac surgery.

**Key words:** Cognitive decline, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, Heart surgery, Ischemic lesions

**Βιβλιογραφία**

1. SHAW PJ, BATES D, CARLIDGE NE, FRENCH JM, HEAVISIDE D, JULIAN DG ET AL. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: Comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987, 18:700–707
2. ROACH GW, KANCHUGER M, MANGANO CM, NEWMAN M, NUSSMEIER N, WOLMAN R ET AL. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996, 335:1857–1863
3. NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, GAVER V, GROCOTT H, JONES RH ET AL. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001, 344:395–402
4. SILBERT BS, SCOTT DA, EVERED LA, LEWIS MS, MARUFF PT. Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2007, 104:1023–1028
5. HOGUE CW Jr, HERSHEY T, DIXON D, FUCETOLA R, NASSIEF A, FREEDLAND KE ET AL. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive protein concentrations. *Anesth Analg* 2006, 102:1602–1608
6. RASMUSSEN LS, LARSEN K, HOUX P, SKOVGAARD LT, HANNING CD, MOLLER JT ET AL. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45:275–289
7. RASMUSSEN LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, 20:315–330
8. AL-RUZZEH S, GEORGE S, BUSTAMI M, WRAY J, ILSLEY C, ATHANASIOU T ET AL. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: Randomised controlled trial. *Br Med J* 2006, 332:1365
9. VAN DIJK D, JANSEN EW, HIJMAN R, NIERICH AP, DIEPHUIS JC, MOONS KG ET AL. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial. *JAMA* 2002, 287:1405–1412
10. SVENSSON LG, NADOLNY EM, PENNEY DL, JACOBSON J, KIMMEL WA, ENTRUP MH ET AL. Prospective randomized neurocognitive and S-100 study of hypothermic circulatory arrest, retrograde brain perfusion, and antegrade brain perfusion for aortic arch operations. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:1905–1912
11. LUND C, HOL PK, LUNDBLAD R, FOSSE E, SUNDET K, TENNØE B ET AL. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003, 76:765–770
12. VEDIN J, NYMAN H, ERICSSON A, HYLANDER S, VAAGE J. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, 30:305–310
13. FARHOUDI M, MEHRVAR K, AFRASIABI A, PARVIZI R, KHALILI AA,



- NASIRI B ET AL. Neurocognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery – an Iranian experience. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6:775–778
14. KOZORA E, KONGS S, COLLINS JF, HATTLER B, BALTZ J, HAMPTON M ET AL. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2010, 90:1134–1141
  15. KONG RS, BUTTERWORTH J, AVELING W, STUMP DA, HARRISON MJ, HAMMON J ET AL. Clinical trial of the neuroprotectant clomethiazole in coronary artery bypass graft surgery: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2002, 97:585–591
  16. BUTTERWORTH J, LEGAULT C, STUMP DA, COKER L, HAMMON JW Jr, TROOST BT ET AL. A randomized, blinded trial of the antioxidant pegorgotein: No reduction in neuropsychological deficits, inotropic drug support, or myocardial ischemia after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999, 13:690–694
  17. ROYSE CF, ANDREWS DT, NEWMAN SN, STYGALL J, WILLIAMS Z, PANG J ET AL. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2011, 66:455–464
  18. GRIGORE AM, MATHEW J, GROCCOTT HP, REVES JG, BLUMENTHAL JA, WHITE WD ET AL. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001, 95:1110–1119
  19. BUTTERWORTH J, WAGENKNECHT LE, LEGAULT C, ZACCARO DJ, KONND, HAMMON JW Jr ET AL. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 130:1319
  20. ANASTASIADIS K, ARGIRIADOU H, KOSMIDIS MH, MEGARI K, ANTONITSIS P, THOMAIDOU E ET AL. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: A randomised controlled pilot study. *Heart* 2011, 97:1082–1088
  21. FAKIN R, ZIMPFER D, SODECK GH, RAJEK A, MORA B, DUMFARTH J ET AL. Influence of temperature management on neurocognitive function in biological aortic valve replacement. A prospective randomized trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012, 53:107–112
  22. SIEPE M, PFEIFFERT, GIERINGER A, ZEMANN S, BENK C, SCHLENSAK C ET AL. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011, 40:200–207
  23. SCHMITZ C, WEINREICH S, WHITE J, OENGOEREN I, SCHNEIDER R, SCHNEIDER D ET AL. Can particulate extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126:1829–1838
  24. BENDSZUS M, REENTS W, FRANKE D, MÜLLGES W, BABIN-EBELL J, KOLTZENBURG M ET AL. Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol* 2002, 59:1090–1095
  25. KNIPP SC, MATATKO N, WILHELM H, SCHLAMANN M, MASSOUDY P, FORSTING M ET AL. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 25:791–800
  26. KNIPP SC, MATATKO N, SCHLAMANN M, WILHELM H, THIELMANN M, FORSTING M ET AL. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 28:88–96
  27. FLOYD TF, SHAH PN, PRICE CC, HARRIS F, RATCLIFFE SJ, ACKER MA ET AL. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: Their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann Thorac Surg* 2006, 81:2160–2166
  28. COOK DJ, HUSTON J 3rd, TRENNERY MR, BROWN RD Jr, ZEHR KJ, SUNDT TM 3rd. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:1389–1395
  29. BARBER PA, HACH S, TIPPETT LJ, ROSS L, MERRY AF, MILSOM P. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke* 2008, 39:1427–1433
  30. WATANABE D, GOTOH H, MIURA T, MAEKAWA K. Soldier presence suppresses presoldier differentiation through a rapid decrease of JH in the termite *Reticulitermes speratus*. *J Insect Physiol* 2011, 57:791–795
  31. EVERED LA, SILBERT BS, SCOTT DA, MARUFF P, LAUGHTON KM, VOLITAKIS I ET AL. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:1426–1432
  32. PALOTÁS A, REIS HJ, BOGÁTS G, BABIK B, RACSMÁNY M, ENGVAU L ET AL. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis* 2010, 21:1153–1164
  33. ILLE R, LAHOUSENT, SCHWEIGER S, HOFMANN P, KAPFHAMMER HP. Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med* 2007, 8:166–169
  34. MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H, HYMAN BT, JACK CR Jr, KAWAS CH ET AL. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:263–269
  35. ALBERT MS, DeKOSKY ST, DICKSON D, DUBOIS B, FELDMAN HH, FOX NC ET AL. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:270–279
  36. SPERLING RA, AISEN PS, BECKETT LA, BENNETT DA, CRAFT S, FAGAN AM ET AL. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:280–292
  37. JACK CR Jr, ALBERT MS, KNOPMAN DS, MCKHANN GM, SPERLING RA, CARRILLO MC ET AL. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:257–262
- Corresponding author:*
- S.G. Papageorgiou, Behavioral Neurology and Neuropsychology Unit, Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, 1 Rimini street, GR-124 62 Chaidari, Greece  
e-mail: sokpapa@med.uoa.gr