

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

ISTITUTO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

CIRCOLAZIONE EXTRA CORPOREA E DECLINO

COGNITIVO POST OPERATORIO NEL PAZIENTE

CARDIOCHIRURGICO

Relatore:

Prof. Michele CARRON

Correlatore:

Dott. Federico LINASSI

Laureanda:

Ilaria BRAGADIN

Anno Accademico: 2021 – 2022

INDICE

INDICE	3
RIASSUNTO	4
ABSTRACT	6
1. INTRODUZIONE	8
1.1 Nomenclatura	8
1.2 Definizione	9
1.3 DNR, recupero neurocognitivo ritardato	11
1.3.1 Epidemiologia	11
1.3.2 Patogenesi	11
1.3.3 Fattori di rischio	13
1.3.4 Diagnosi	21
1.3.5 Strategie preventive e misure farmacologiche di protezione	23
2. SCOPO DELLO STUDIO	26
3. MATERIALI E METODI	27
3.1 Disegno di studio	27
3.2 Pazienti	27
3.3 Tecniche anestesiolgiche e perfusorie	28
3.3.1 Tecniche anestesiolgiche	28
3.3.2 Tecniche perfusorie	29
3.4 Test diagnostici	30
3.5 Definizione di DNR adottata nello studio	40
3.6 Variabili considerate	41
3.7 Analisi statistica	41
4. RISULTATI	43
4.1 Popolazione selezionata	43
4.2 Descrizione delle variabili correlate ai pazienti	45
4.3 End point primario	46
4.4 End point secondario	46
5. DISCUSSIONE	51
5.1 L'incidenza di Delayed Neurocognitive Recovery	51
5.2 Discussioni delle variabili significative	51
5.2.1 Variabili demografiche	51
5.2.2 Variabili procedurali	53
6. CONCLUSIONI	58
7. BIBLIOGRAFIA	59

RIASSUNTO

Background: il Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) o Recupero Neurocognitivo Ritardato definisce il deterioramento cognitivo individuato entro i primi 30 giorni successivi all'anestesia generale. Il DNR viene definito come una compromissione dei processi mentali di percezione, memoria ed elaborazione delle informazioni che si manifestano clinicamente con amnesia, diminuzione dell'attenzione e rallentamento nell'elaborazione cognitiva delle informazioni. Operativamente viene definito come una diminuzione delle prestazioni ai test neuropsicologici tra il periodo preoperatorio e postoperatorio, tuttavia senza ancora dei criteri diagnostici universalmente accettati. Il DNR è una condizione frequente dopo la chirurgia con una prevalenza descritta del 30% circa per chirurgia maggiore e tra il 50 e il 70% per interventi di chirurgia cardiaca. Il DNR viene associato ad un tempo di degenza maggiore, peggiore recupero cognitivo-funzionale e aumento della mortalità.

Scopo dello studio: Lo scopo principale di questo studio è stabilire l'incidenza di Delayed Neurocognitive Recovery in pazienti cardiocirurgici sottoposti a circolazione extracorporea per interventi elettivi di sostituzione valvolare o bypass aorto-coronarico (CABG). Lo scopo secondario è identificare possibili fattori di rischio o fattori protettivi per l'insorgenza di DNR in pazienti cardiocirurgici sottoposti ad intervento in circolazione extracorporea.

Materiali e metodi: Il disegno dello studio è di tipo osservazione analitico, prospettico, monocentrico. L'insorgenza di DNR nei pazienti candidati ad interventi di bypass aorto-coronarico o sostituzione valvolare, che hanno prestato il consenso informato, è stata indagata tramite la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici nei giorni antecedenti all'intervento e successivamente alla dimissione (tra la quinta e settima giornata postoperatoria). I test neuropsicologici utilizzati sono stati il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Trail Making Test A e B (TMT A e B) e il Digit Span Test (DST, diretto e inverso). Sono state analizzate delle variabili demografiche e delle variabili anestesologiche.

Risultati: L'incidenza di Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) osservata nella nostra popolazione generale è del 23.4%. Le variabili statisticamente associate a DNR nella popolazione generale sono: l'età ($p=0.029$; $OR=4.46$; $IC95=1.160-17.10$) tra le

variabili demografiche e la velocità di riscaldamento C°/min ($p=0.024$; L'OR=3.53; IC95% = 1.155-8.81) tra le variabili procedurali.

Conclusioni:

Lo studio condotto suggerisce che i pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare o by-pass aorto-coronarico, in circolazione extracorporea, siano esposti al rischio di sviluppare Delayed Neurocognitive Recovery (DNR).

Dallo studio è emerso che nella popolazione generale una maggiore età e una elevata velocità di riscaldamento C°/min sono un fattore di rischio per l'insorgenza di DNR.

ABSTRACT

Background: Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) defines the cognitive impairment identified within the first 30 days following general anesthesia. DNR is defined as an impairment of the mental processes of perception, memory and information processing that are found clinically with amnesia, attention waiting and manifestation in slowed cognitive processing of information. Operationally, the preoperative and postoperative period is defined as a sufficient performance among neuropsychological tests, however without universally accepted diagnostic criteria. DNR is a frequent condition after surgery with cardiac surgery described at approximately 30% for major and between 50 and 70% for cardiac surgery. DNR is associated with a longer hospital stay, worse cognitive-functional recovery and increased mortality.

Aim of the study: The aim of this study is to establish the incidence of Delayed Neurocognitive Recovery in cardiac surgery patients undergoing extracorporeal circulation for elective interventions of valve equipment or coronary artery bypass grafting (CABG). The secondary aim is to define possible risk factors or protective factors for the onset of DNR in cardiac surgery patients undergoing surgery in extracorporeal circulation.

Materials and methods: The study design is of an analytical, prospective, monocentric observation type. The onset of DNR in patients who are candidates for coronary artery bypass surgery or who have investigated the valve, who gave the informed consent survey, was determined by administering a battery of neurological tests in the days before the surgery and after discharge (between the fifth and seventh postoperative day). The neuropsychological tests used are the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Trail Making Test A and B (TMT A and B) and the Digit Span Test (DST, direct and inverse). Demographic and anesthetic variables were analyzed.

Results: The incidence of Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) observed in our general population is 23.4% The variables statistically associated with DNR in the general population are: age ($p = 0.029$; OR = 4.46; IC95 = 1.160-17.10) between the demographic variables and the heating rate C° / min ($p = 0.024$; The OR = 3.53; 95% CI = 1.155-8.81) among the anesthetic variables.

Conclusions: The study suggests that patients undergoing cardiac surgery of valvular or aorto-coronary bypass, in extracorporeal circulation, are at risk of developing Delayed Neurocognitive Recovery (DNR). The study found that older age is a risk factor for the onset of DNR in the general population. Furthermore, a high rewarming rate C° / min is a risk factor for the onset of DNR.

1. INTRODUZIONE

1.1 Nomenclatura

Il termine declino cognitivo post operatorio indica una compromissione delle attività intellettive. Di questo non è fatto alcun accenno nel DSM-5: ciò ha comportato una mancanza di omogeneità in letteratura relativamente a clinica e diagnosi e, in contemporanea, la mancanza di riconoscimento da parte di specialisti non anestesisti. A tale merito, il lavoro più recente risale al 2018 con un Consensus Working Group. In esso si individua sia la necessità di fare luce a livello di nomenclatura nel campo del declino cognitivo pre/post operatorio sia la necessità di allineare il più possibile tale nomenclatura a quella del DSM 5 e del National Institute for Aging and the Alzheimer Association (NIA-AA).

Si individuano quindi:

- Disordine neurocognitivo peri operatorio, termine “ombrello” che identifica ogni disordine neurocognitivo pre o post operatorio
- Deterioramento cognitivo pre esistente: l’anestesia e la chirurgia in questo paziente non hanno nessun ruolo; esso viene distinto in disturbo neurocognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) e demenza (major neurocognitive disorder, major NCD).
- Delirium post operatorio: patologia presente dal momento della procedura fino ad una settimana; il delirium viene diagnosticato con i criteri del DSM 5 in associazione ad anestesia o intervento chirurgico. Può presentarsi della confusione con l’*emergence delirium*: a differenza di quest’ultimo però il delirium post operatorio non presenta un periodo di lucidità dalla sospensione dell’anestesia all’insorgenza del disordine.
- DNR, Delayed Neurocognitive Recovery, recupero neurocognitivo ritardato, per il declino cognitivo che persiste fino a 30 giorni dopo l’intervento.
- POCD, Postoperative Cognitive Dysfunction, disfunzione cognitiva post operatoria nel periodo dai 30 giorni ai 12 mesi. In realtà dopo i 30 giorni si torna ad utilizzare il termine NCD, aggiungendo come specificazione “post operatorio” se intercorre fino ai 12 mesi e non c’è altra spiegazione medica per il declino.

È stata sollevata la preoccupazione che lo specificatore "postoperatorio" implichi un nesso causale con alcuni aspetti dell'anestesia e della chirurgia. Il termine qui intende indicare solo una relazione temporale, e non un'eziologia.

- Oltre i 12 mesi: viene utilizzata la nomenclatura NCD, mild o major

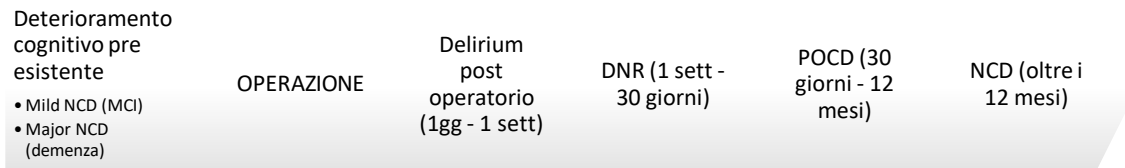


Figura 1: Schema riassuntivo della nomenclatura

Per molto tempo, e quindi in molti studi, il termine POCD non è stato utilizzato con il significato dello studio di cui sopra: il termine ha descritto un declino oggettivamente misurabile della funzione cognitiva a intervalli variabili dopo l'anestesia e l'intervento chirurgico, fino a 3 mesi - 7,5 anni dopo l'intervento chirurgico. (1)

1.2 Definizione

⇒ Delirium, un disordine acuto dell'attenzione e delle funzioni cognitive globali. I criteri standardizzati per il delirio nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali dell'American Psychiatric Association, quinta edizione (DSM-5, 2013) rappresentano lo standard diagnostico attuale. Questi criteri si basano su (A) un disturbo dell'attenzione e della consapevolezza; (B) un esordio acuto e un decorso fluttuante; (C) un ulteriore deficit cognitivo (come memoria, orientamento, linguaggio o abilità visuo-percettive); (D) menomazioni non meglio spiegate dalla demenza e non si verificano in un contesto di livello di coscienza gravemente alterato o coma; e (E) evidenza di un'eziologia medica sottostante o di eziologie multiple. Uno strumento standardizzato, il metodo di valutazione della confusione (CAM), fornisce un algoritmo diagnostico breve e convalidato che è attualmente ampiamente utilizzato per l'identificazione del delirio. (2)

⇒ Delirium post operatorio: delirio che si sviluppa da 10 minuti dopo l'anestesia fino a 7 giorni in ospedale o fino alla dimissione. È comunemente riconosciuto nell'unità di cura post operatoria come disturbo improvviso, fluttuante e solitamente reversibile dello stato mentale con un certo grado di disattenzione. Il delirio ipoattivo è la forma più comune. (3) In particolare si è visto che pazienti cardiocirurgici sviluppano delirium postoperatorio se anziani e con comorbidità (DM, FA, depressione, alterazione dell'olfatto, malattia cerebrovascolare preesistente, malattia cardiovascolare pre esistente, insonnia e fragilità) (4). Non sembra invece accertato il ruolo dell'anestesia generale profonda nell'insorgenza di delirium post operatorio in interventi di chirurgia maggiore, tra cui la cardiocirurgia: deve essere infatti valutata

anche l'influenza di caratteristiche intraoperatorie come l'uso più elevato di benzodiazepine, inotropi o agenti vasopressori e MAP più bassa (5)

⇒ DNR, Delayed Neurocognitive Recovery, recupero neurocognitivo ritardato, fino a 30 giorni dopo l'anestesia. Per definire DNR, in accordo con la nuova terminologia, bisogna riferirsi alla definizione di POCD in quanto la distinzione è solo una specificazione temporale per inquadrare un deterioramento cognitivo individuato entro i primi 30 giorni successivi all'anestesia e chirurgia. (1) Il DNR può essere ulteriormente classificato in disturbo neurocognitivo lieve (Mild NCD, Mild Neurocognitive Disorder) o disturbo neurocognitivo maggiore (major NCD, major Neurocognitive Disorder) in base alla gravità della disfunzione cognitiva. Si raccomanda di eseguire la diagnosi di DNR in linea con i criteri di NCD nel Diagnostic and Statistical Manuale per i disturbi mentali, quinta edizione. Il punto chiave di questi criteri è il metodo statistico per valutare la compromissione o il cambiamento nella cognizione. Attualmente, il metodo "standard" consiste nell'eseguire la valutazione con una batteria di test neuropsicologici e calcolare l'indice di cambiamento affidabile. Il principale deficit di questo metodo è la grande differenza nel numero e nel contesto dei test. Ciò aumenta significativamente la discrepanza dei risultati tra i diversi studi. Questo metodo richiede anche più di mezz'ora per essere completato, il che ne limita l'uso popolare durante la pratica clinica quotidiana. Brevi strumenti di valutazione cognitiva, come la valutazione cognitiva di Montreal (MoCA) e il mini-esame di stato mentale, hanno contenuto formativo e possono essere completati in pochi minuti. (6)

Il DNR accorre frequentemente dopo interventi cardiocirurgici (7) o interventi di chirurgia maggiore non cardiaca (6).

⇒ POCD, Postoperative Cognitive Dysfunction, disfunzione cognitiva post operatoria. Declino oggettivamente misurato della cognizione postoperatoria rispetto alla funzione preoperatoria attraverso test neuropsicologici: va però detto che nella letteratura né il metodo né i criteri di classificazione sono uniformi. Questo termine iniziò ad essere utilizzato all'inizio degli anni 80. La sua causa rimane sconosciuta anche se certamente giocano un ruolo l'intervento chirurgico (in particolare la sua componente infiammatoria: le citochine rilasciate dall'intervento porterebbero a neuro-infiammazione), l'anestesia (non è chiaro quale anestetico), il paziente (in particolare le patologie che portano ad un declino cognitivo in maniera indipendente, come AD e patologie cerebro-vascolari) e certamente una combinazione di questi.

Fattori di rischio accertati sono un'età aumentata, pochi anni di istruzione e deterioramento cognitivo di base. Dal punto di vista clinico, esso ha natura fluttuante da qui la necessità di una valutazione longitudinale, anche se non è ancora noto l'esito a lungo termine (per esempio se possa essere predittore di un progressivo declino cognitivo che porta alla demenza). Recentemente sono stati analizzati dei biomarcatori di danno neuronale che risultano aumentati dopo l'intervento chirurgico: non è accertato il nesso causale ma certamente indicano una sofferenza cerebrale indotta dall'intervento. Si è quindi provato a somministrare farmaci neuroprotettivi, senza però alcuno riscontro efficace. (8)

1.3 DNR, recupero neurocognitivo ritardato

1.3.1 Epidemiologia

Il DNR ha una prevalenza descritta attorno al 30% negli interventi di chirurgia maggiore e 50-70% negli interventi di chirurgia cardiaca. Questo declino cognitivo è associato ad un recupero più scarso, a un maggiore utilizzo dell'assistenza sociale finanziaria e a un tasso di mortalità più elevato. (9)

1.3.2 Patogenesi

La patogenesi del DNR è ancora oggetto di studio ma è certamente multifattoriale. È ancora quindi necessario integrare elementi di ricerca preclinica con ricerca clinica.

Modelli che sono stati utilizzati per studiare il fenomeno sono divisi in 4 livelli e hanno dimostrato parallelamente la multifattorialità del fenomeno. (10)

A livello molecolare si è visto che i farmaci anestetici inducono:

- Apoptosi neuronale, favorita dall'iperfosforilazione della proteina tau principalmente dalla chinasi GSK-3 β . A conferma di questa ipotesi vi è la somiglianza fenotipica con il Morbo di Alzheimer: a questo proposito sono stati misurati i livelli plasmatici di A β -42 e A β -40 e sono risultati più bassi nei pazienti programmati per CABG che hanno sviluppato POCD, suggerendo quindi di nuovo un collegamento con l'AD (11)
- Riduzione di specifiche proteine sinaptiche e sintesi di BDNF, attraverso l'inibizione della via mTOR-eEF2
- Coinvolgimento di proteine associate alla membrana, in particolare canali ionici, espressi sia a livello neuronale e della glia che a livello delle cellule infiammatorie. L'attivazione di canali ionici porta ad un effetto clinico ma anche a degli effetti collaterali indesiderati: l'attivazione dei canali del calcio per esempio (recettore dell'inositolo 1,4,5 trifosfato e i recettori della rianodina) comporta oltre all'effetto

desiderato (ipnosi) anche mitocondriopatia, apoptosi e morte cellulare. A conferma di ciò vi è la scoperta che la nimodipina, un antagonista del canale del calcio di tipo L, protegge da deficit cognitivi indotti da sevoflurano o isoflurano.

- Neuroinfiammazione, indotta da un aumento di permeabilità della BEE che consente alle molecole immunitarie innate periferiche (TNF α e IL6 principalmente, ma anche IL 8 e IL 10) di penetrare ulteriormente nel SNC. Essa sembra essere presente con un intervento chirurgico ma anche senza.
- Disfunzione mitocondriale e stress ossidativo: uno studio ha utilizzato animali con un knockout della ciclofilina D (CypD), una proteina che contribuisce all'apertura dei pori di transizione della permeabilità mitocondriale. Il knockout di CypD migliora la funzione e la stabilità mitocondriale. (12) Il targeting farmacologico della via con pretrattamento con SS-31, un antiossidante peptidico mitocondriale mirato, attenua i deficit cognitivi e i cambiamenti biochimici indotti da un'esposizione di 2 ore all'isoflurano nei topi anziani (13)

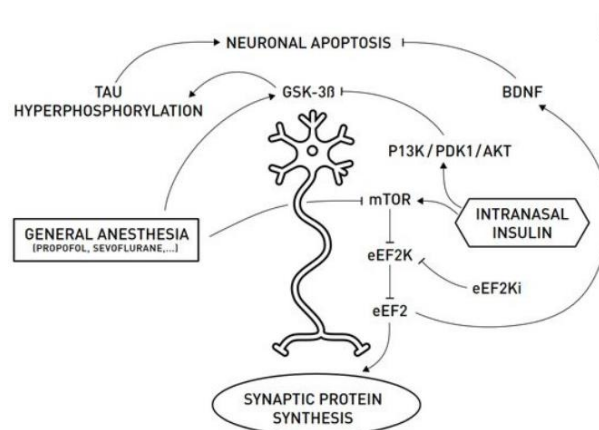


Figura 2: L'immagine mostra gli effetti indotti dall'anestesia a livello molecolare e l'azione del ruolo protettivo che sembra avere l'insulina

L'analisi molecolare è però difficilmente correlabile alla parte clinica e non tiene conto di tutti gli elementi peri operatori. Per questo motivo si è analizzata la patogenesi prendendo in considerazione strutture più complesse della singola cellula, anche se si riscontrano dei limiti pure in questi modelli. Studi su colture cellulari hanno dimostrato che i farmaci anestetici interrompono una serie di diverse vie di segnalazione citosoliche, con conseguente morte cellulare, mitocondriopatia, e/o rilascio di citochine o altre molecole di segnalazione durante o dopo l'esposizione all'anestetico. Ulteriore livello è l'utilizzo di fette di cervello animale. È stato dimostrato che le esposizioni agli anestetici interrompono in modo persistente le funzioni delle reti neuronali come il potenziamento a lungo termine delle sinapsi, un surrogato cellulare della memoria e dell'apprendimento.

Ultimo livello infine è lo studio attraverso il modello animale, principalmente ratti e topi. In questi si è osservato quasi invariabilmente che lo stato di anestesia produceva decrementi nell'apprendimento e nella memoria che potevano essere rilevati pochi giorni o una settimana dopo l'esposizione. Inoltre la maggior parte degli studi che hanno incluso la chirurgia insieme all'anestetico hanno riscontrato un aumento consistente sia nell'istopatologia che nell'evidenza biochimica della neuroinfiammazione, e un maggiore decremento nel comportamento.

In aggiunta a ciò, si è osservato che genetica, età e comorbidità giocano un ruolo aggravante nell'avanzare del declino cognitivo: si trattano quindi ora i vari elementi, che rientrano sia nei fattori di rischio che fattori eziologici.

1.3.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio possono essere suddivisi in base alla loro potenziale modificabilità oltre che alla tempistica di presentazione. (14)

Tabella 1: Sintesi dei principali fattori di rischio

	Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
Modificabili	Controllo della pressione arteriosa Controllo glicemico Alcol, nicotina o abuso di sostanze	Manipolazione chirurgica Bypass cardiopolmonare Gestione della temperatura Gestione della pressione arteriosa Controllo glicemico Gestione dell'ematocrito	Durata della ventilazione meccanica Controllo della sedazione, dolore e delirium
Parzialmente modificabili	Riserva neurocognitiva Depressione e ansia Livello di istruzione Adattamento sociale	Gestione dell'anestetico e monitoraggio bispectral index Controllo dell'ossigenazione cerebrale Durata della chirurgia	Complicanze postoperatorie Fragilità Sonno disturbato
Non modificabili	Età avanzata Sesso femminile Genetica Demenza Patologie neurocognitive Sottostanti patologie vascolari Epatopatie e nefropatie Malattie polmonari Microbioma	Tipo di chirurgia	Ambiente ospedaliero

Fattori di rischio pre operatori

- Età avanzata: un declino cognitive è presente nel 20–50% dei pazienti più anziani dopo chirurgia cardiaca e nel 5–55% dei pazienti più anziani dopo interventi di chirurgia maggiore non cardiaca. In quest'ultimo caso solo gli anziani (di età pari o superiore a 60 anni) sono a rischio significativo di problemi cognitivi a lungo termine (15) (16)

La causa è da ricondurre al cambiamento strutturale nel paziente anziano: la massa cerebrale diminuisce con l'età; la perdita neuronale è prominente nella corteccia cerebrale, in particolare nei lobi frontali. Anche il flusso sanguigno cerebrale diminuisce dal 10% al 20% circa in proporzione alle perdite neuronali. I neuroni perdono la complessità del loro albero dendritico e il numero di sinapsi. La sintesi dei neurotrasmettitori è ridotta. (17)

- Livelli di istruzione inferiori: uno studio specifico sul DNR ha evidenziato che, dopo aver eseguito un RM prima dell'intervento chirurgico non cardiaco che andava a valutare la massa cerebrale e connessioni funzionali tra aree cerebrali, risultavano più esposti a DNR pazienti con minori connessioni non spontanee, cioè con un grado di istruzione minore, senza invece alcuna differenza nel volume della materia grigia. (18)
- Patologie neurocognitive: la prevalenza della demenza preoperatoria varia nei diversi gruppi di pazienti che richiedono un intervento chirurgico, dal 4% al 20%. I pazienti con deterioramento cognitivo preesistente presentano la possibilità che esso conferisca maggiore suscettibilità a ulteriori disfunzioni cognitive. (19) In particolare la malattia di Alzheimer (AD) è il disturbo neurodegenerativo più diffuso negli anziani. Da una parte i pazienti con AD sembrano essere particolarmente a rischio di deterioramento cognitivo dopo l'anestesia. Dall'altra alcuni studi in vitro suggeriscono che l'esposizione all'anestesia generale (GA) promuove il processo di AD: non ci sono studi clinici però che dimostrino chiaramente che la GA sia una causa di disfunzione cognitiva nei pazienti con probabile AD. (20) In particolare si è vista una maggiore suscettibilità all'insorgenza di declino cognitivo post operatorio a una settimana in pazienti in pazienti con mutazione dell'allele APOE ϵ 4, un gene implicato nella suscettibilità all'AD: Questa correlazione non era più presente a 1–3 mesi o 1 anno dopo l'intervento (21)
- Sottostanti patologie cardiovascolari: Un fattore frequentemente coesistente di malattie cardiovascolari è l'aterosclerosi, che, a causa della possibile rottura della placca e della stenosi arteriosa e, di conseguenza, dell'ipoperfusione cerebrale intraoperatoria nonché dei microemboli delle arterie carotidiche e cerebrali, può svolgere un ruolo significativo nella patogenesi del POCD (14). Questo fattore di rischio è inoltre strettamente collegato all'età: infatti all'aumentare dell'età vi è maggiore probabilità di avere patologie cerebrovascolari anche misconosciute.

- Comorbidità: i fattori di rischio preoperatori statisticamente significativi per il declino cognitivo acuto post-CABG sono stati: la presenza di depressione, storia di ictus, ipertensione e diabete mellito, insieme a fattori di rischio correlati ad età avanzata (22)
- Abuso alcolico: specifico per il contesto della chirurgia, è stato riportato il ruolo della dipendenza da alcol e della disfunzione cognitiva postoperatoria dopo chirurgia sia cardiaca che non cardiaca. In questo contesto, l'associazione con la disfunzione cognitiva postoperatoria è stata effettuata su domini neurocognitivi selettivi (ad es. funzioni visuospatiali ed esecutive) e l'abuso di alcol è stato descritto come un ulteriore fattore di declino cognitivo. (23) (24) Anche l'abuso di sigarette aumenta il rischio di sviluppare declino cognitivo.
- Microbioma: I risultati dell'interconnessione tra microbiota intestinale e POCD, nella prevenzione o nel trattamento, rappresentano un importante passo avanti. Sebbene il modo in cui il microbiota intestinale svolga un ruolo nella regolazione del PND attraverso l'asse cervello-intestino e come i meccanismi e i fattori correlati al POCD che influenzano il microbiota intestinale non siano stati determinati, il microbiota intestinale è un punto di vista promettente basato sul suo ruolo fondamentale anche in altri disturbi cognitivi. (25)

Fattori di rischio intraoperatori

- Tipo di chirurgia: risultati suggeriscono che il POCD dopo la chirurgia cardiaca, rispetto alla chirurgia non cardiaca, colpisce diversi domini cognitivi e quindi può essere più esteso oltre che più grave. Inoltre, mentre gli effetti della chirurgia addominale sembrano limitati alle regioni cerebrali dell'ippocampo, la cardiocirurgia sembra associata ad alterazioni a più ampia diffusione nel cervello. (26) Nella cardiocirurgia gli interventi più a rischio sono chirurgia aortica aperta, TAVI e CABG (27) L'ischemia cerebrale intraoperatoria e la desaturazione cerebrale di ossigeno sono state proposte come possibili meccanismi di disfunzione cognitiva postoperatoria (28)
- By pass cardio polmonare: è stato scoperto che l'innesto di bypass coronarico fuori pompa ha effetti meno negativi sulla risposta infiammatoria e sul sistema nervoso centrale rispetto alle tecniche di bypass cardiopolmonare pulsatile e bypass cardiopolmonare non pulsatile(29). L'utilizzo del bypass cardio polmonare sembra inoltre essere responsabile della più elevata presenza di declino cognitivo nei pazienti

cardio chirurgici, tanto più se questi sono anziani, a causa dell'ipoperfusione, la presenza di microemboli cerebrali e infiammazione. (30) Tuttavia non c'è alcun elemento che sancisca che da solo il bypass cardio polmonare sia responsabile del declino cognitivo (31)

- Durata della chirurgia: essa rappresenta un fattore di rischio intraoperatorio, documentato soprattutto negli interventi di CABG, assieme alla durata dell'intubazione (32)
- Controllo dell'ossigenazione cerebrale: l'ossimetria cerebrale non invasiva utilizza la spettroscopia di riflettanza nel vicino infrarosso (NIRS) per misurare la saturazione di ossigeno corticale regionale del lobo frontale. Ciò comporta il fissaggio di sonde, un trasmettitore e due sensori, sulla pelle della fronte dei pazienti. Un sensore rileva l'assorbimento della luce infrarossa dai tessuti superficiali, mentre l'altro rileva la luce infrarossa dai tessuti più profondi. Successivamente, il trasmettitore emette luce infrarossa, che viene assorbita dall'emoglobina. L'emoglobina ossigenata e deossigenata assorbe la luce infrarossa in modo diverso, consentendo il monitoraggio in tempo reale dell'ossigenazione cerebrale regionale confrontando l'equilibrio tra consumo e fornitura di ossigeno cerebrale. In pazienti operati per CABG l'rSo₂ al 50% rappresenta la media delle saturazioni di ossigeno cerebrale intraoperatorie osservate: la desaturazione è considerata al di sotto del 50%. La desaturazione intraoperatoria di ossigeno cerebrale è significativamente associata ad un aumentato rischio di declino cognitivo. Inoltre la desaturazione cerebrale è associata ad una degenza prolungata (sopra i 6 giorni post operatori). (28) Questa conclusione è evidenziata in più studi ed è anche stato sottolineato l'opposto, cioè l'outcome cognitivo postoperatorio era significativamente migliore nei pazienti con monitoraggio dell'ossimetria cerebrale intraoperatoria (33). Di contro nei pazienti sottoposti a VHS, non è stato possibile prevedere il POCD con l'ossimetria cerebrale. Tuttavia, i pazienti con desaturazione cerebrale intraoperatoria hanno richiesto un ricovero postoperatorio significativamente più lungo. (34)
- Gestione dell'anestetico: l'anestesia intra operatoria si effettua con anestesia endovenosa o con anestesia in combinazione endovenosa e gassosa. Gli anestetici volatili possono essere suddivisi in tre gruppi: eteri alogeni (isoflurano, sevoflurano, enflurano, desflurano), che sono più comunemente utilizzati in cardiocirurgia perché cardioprotettivi, alcani (alotano) e agenti gassosi (protossido di azoto e xeno). Esempi di anestesia endovenosa includono propofol, dexmedetomidina, ketamina, barbiturici

e benzodiazepine. Studi evidenziano la potenziale superiorità dell'anestesia inalatoria rispetto all'anestesia endovenosa totale per la neuroprotezione nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Infatti dopo l'utilizzo di agenti anestetici volatili, i pazienti operati per CABG hanno ottenuto punteggi superiori ai test neuropsicologici e riscontrato livelli di proteine infiammatorie plasmatiche inferiori rispetto ai pazienti che hanno utilizzato solo anestetici endovenosi. La spiegazione di ciò è data dal fatto che gli anestetici volatili possono eliminare i radicali liberi dell'ossigeno e attenuare lo stress ossidativo. Ulteriori studi hanno anche trovato che l'anestesia con agenti volatili riduce la degenza in terapia intensiva e ospedaliera. Questo sono i dati che emergono nella maggior parte dei casi anche se, dato che in alcuni studi non si rileva alcuna significatività statistica comparando i due tipi di anestesia, si dovrebbero stilare dei protocolli più precisi sia per gli anestetici che per il declino cognitivo. (35)

Altri studi infatti evidenziano che i pazienti anziani sono a più alto rischio di disfunzione cognitiva postoperatoria dopo anestesia inalatoria con sevoflurano. Con la graduale degenerazione di varie funzioni d'organo, l'anestesia negli individui più anziani si traduce in una minore concentrazione alveolare minima di sevoflurano e un aumento dell'effetto cumulativo. Quindi, il farmaco può rimanere nel sangue per periodi più lunghi negli individui più anziani che nei giovani dopo l'anestesia. L'anestesia indotta da sevoflurano sconvolge l'equilibrio tra neuroinfiammazione e funzionamento neuronale, specialmente negli individui più anziani, aumentando l'incidenza di POCD. (36)

- Gestione della temperatura: In generale negli interventi di cardiocirurgia l'ipotermia fornisce neuroprotezione contro l'ischemia attraverso diversi meccanismi. In primo luogo, crea un equilibrio favorevole tra l'offerta e la domanda di ossigeno. In secondo luogo, diminuisce il rilascio di neurotrasmettitori eccitotossici, che si ritiene svolga un ruolo importante nella morte neuronale ritardata. Terzo, l'ipotermia è un fattore cruciale nella prevenzione della disfunzione della barriera ematoencefalica e nella diminuzione della permeabilità nelle arteriole cerebrali. In quarto luogo, l'ipotermia sembra diminuire l'adesione dei leucociti polimorfonucleati nella regione danneggiata. Di contro piccole variazioni della temperatura (1 grado C o 2 gradi C) hanno determinato alterazioni significative sia nella funzione neurologica post ischemica che nell'istopatologia cerebrale. (37) In generale si è visto che anche piccole variazioni della temperatura basale di $> 0 = 1$ grado C (ad es. ipertermia indotta da febbre o ipotermia correlata all'anestesia) possono alterare

significativamente l'esito neurologico funzionale post-ischemico e l'istopatologia cerebrale. (38)

Di cruciale importanza risulta il sito di misurazione della temperatura: comunemente vengono utilizzate le temperature vescicali o rettali, oppure nasofaringee od esofagee ma è stato dimostrato che non sono indicatori ottimali per la temperatura cerebrale, cosa che invece è la misurazione a livello del bulbo carotideo. Questo rappresenta un problema in fase di ipotermia ma soprattutto in fase di riscaldamento dopo fine dell'intervento poiché la temperatura rettale e vescicale risulta inferiore di 4°C rispetto a quella del bulbo, per cui si sottostima la temperatura cerebrale. (37) Questi siti di misurazione risultano inadatti anche in interventi cardiocirurgici normotermici (39)

Per quanto riguarda il declino cognitivo si è visto che l'ipertermia è associata a disfunzione cognitiva dopo CABG (40) così come la velocità di riscaldamento (41).

- Gestione della pressione arteriosa intraoperatoria: numerosi studi hanno studiato l'associazione tra bassa pressione sanguigna durante la chirurgia cardiaca e declino cognitivo. Sebbene la pressione sanguigna normale nei pazienti coscienti sia di circa 120/80 mmHg, è comune che la pressione sanguigna sia molto più bassa durante l'intervento chirurgico. Poiché il cervello ha una richiesta metabolica inferiore durante l'anestesia, si ritiene che ciò non influisca negativamente sulla perfusione dei tessuti; tuttavia, la pressione sanguigna bassa può compromettere la clearance dell'embolo e influenzare l'efficienza dell'autoregolazione cerebrale. Nel complesso, gli studi sembrano supportare l'idea che il mantenimento di una pressione arteriosa media sufficientemente alta durante la cardiocirurgia sia importante per salvaguardare la perfusione al cervello. (42) Tuttavia altri studi hanno definito che non esiste una significatività statistica tra pressione arteriosa e declino cognitivo post operatorio, anche se una pressione arteriosa media più elevata è associata a segni di alterato metabolismo cerebrale (35) (43). È stata rilevata una maggiore suscettibilità a declino cognitivo per pressioni inferiori nei pazienti anziani (44)
- Controllo glicemico: L'ottimizzazione del controllo glicemico peri-operatorio è fondamentale in cardiocirurgia per migliorare i risultati clinici. L'iperglicemia è sia una causa che una conseguenza dell'infiammazione ed è associata ad eventi avversi. Si distingue l'iperglicemia cronica (quindi presente prima dell'intervento) e l'iperglicemia intraoperatoria. L'iperglicemia intraoperatoria è associata ad aritmie, stati di bassa gittata cardiaca, infezioni postoperatorie, disfunzioni neurocognitive

postoperatorie e aumento della mortalità sia nei pazienti cardiocirurgici che nei pazienti critici in terapia intensiva. L'iperglicemia intraoperatoria può verificarsi a causa di una risposta iperglicemica da stress a causa dell'ipotermia, della somministrazione di glucosio contenente cardioplegia e della somministrazione di eparina. (35) Si è visto che uno stretto controllo glicemico perioperatorio nella chirurgia coronarica può svolgere un ruolo nella prevenzione del deterioramento cognitivo, anche se rimangono da definire i valori "stretti" (nello studio sono stati considerati valori sotto i 120 mg/dL). (45) più nello specifico la conservazione della normoglicemia intraoperatoria mediante insulina e glucosio per via endovenosa può prevenire la compromissione della funzione della memoria, sia a breve che a lungo termine, dopo un intervento chirurgico cardiaco. (46)

- Gestione dell'ematocrito: il valore normale dell'ematocrito è compreso tra il 40% e il 54% per gli uomini e il 36%-48% per le donne. Durante la CPB, normalmente l'ematocrito viene abbassato in quanto il cervello è in ipotermia e necessita di una minore quantità di ossigeno. Tuttavia è stato visto che una diminuzione maggiore del 12% rispetto al basale aumenta gli effetti collaterali, come insorgenza di ictus perioperatoria, IR post operatoria, aumento della mortalità intraospedaliera e riduzione della sopravvivenza. Il danno neurocognitivo è stato osservato soprattutto in soggetti anziani. (47) Uno studio più recente conferma quanto detto: l'emodiluzione lieve è stata associata a una significativa diminuzione dell'incidenza di disfunzione neurocognitiva rispetto all'emodiluzione moderata nei pazienti sottoposti a bypass coronarico. (48)
- Manipolazione chirurgica: essa è da correlare principalmente alla formazione di microemboli lipidici dopo manipolazione di un'aorta con placca aterosclerotica, dopo procedure come la canulazione/decanulazione o l'aspirazione cardiologica. Gli emboli possono causare esiti neurologici avversi attraverso infiammazione cerebrale, ischemia e infarto. I microemboli possono contribuire al declino cognitivo occludendo arterie, arteriole e capillari più piccoli, sotto i 200 microm. Gli emboli possono essere sotto forma di trombi, gas o grasso. Gli emboli gassosi possono derivare da un'inadeguata procedura a camera aperta, con l'introduzione di farmaci, con l'utilizzo della macchina cuore polmoni, nei pazienti con valvola meccanica. (35) È stato dimostrato che le bolle nel sistema vascolare cerebrale interrompono la barriera ematoencefalica, anche quelle molto piccole, come quelle del CPB (infatti la quantità di aria è indipendente dal danno cerebrale). Emboli molto piccoli potrebbero

derivare da silicone o cloruro di polivinile rilasciato dai tubi del circuito CPB, da aggregati piastrinici-fibrina e dal campo chirurgico in varie forme come grasso, frammenti ossei, fibre di cotone, cera ossea di talco, e altri. Strategie per prevenire questi emboli hanno dimostrato una diminuzione di declino cognitivo post operatorio. (49)

Fattori di rischio post operatori

Diversi pazienti ricoverati in terapia intensiva cardiaca hanno una degenza prolungata in terapia intensiva e/o hanno un grave coinvolgimento multiorgano, che li rende inclini a NCD. I progressi nella terapia intensiva hanno migliorato la sopravvivenza dei pazienti, ma la qualità della vita successiva non è migliorata in modo significativo. Dopo il recupero dalla malattia, molti pazienti hanno problemi cognitivi e funzionali, il che si traduce nella necessità di cure istituzionali/supportate, supporto medico regolare, supporto riabilitativo e perdita/lavoro protetto. I pazienti hanno comunemente deficit di memoria, attenzione, elaborazione mentale, visuo-spaziale ed esecuzione motoria. La ventilazione meccanica prolungata, la lunga durata della degenza, i protocolli di sedazione e la privazione del sonno contribuiscono allo sviluppo di disturbi neurocognitivi nei pazienti dopo il ricovero in terapia intensiva e questi sono associati a scarsi risultati clinici.

- Controllo del dolore: Molti studi clinici indicano fortemente la compromissione di molteplici funzioni cognitive nei pazienti con dolore cronico. Uno studio recente ha concluso che il dolore ha un impatto negativo sulla cognizione, principalmente nei domini della memoria e dell'attenzione, e questa relazione dipende dall'età (50)
- Controllo della sedazione: per quanto riguarda la sedazione, se profonda e prolungata, oltre ad essere associata a scarsi risultati clinici, ventilazione meccanica prolungata, più giorni in terapia intensiva e più indagini radiologiche per la valutazione dello stato mentale, è associata a una maggiore probabilità che i pazienti sviluppino delirium. (51) La dexmedetomidina è spesso utilizzata per l'anestesia e all'interno della terapia intensiva, agendo come un agonista selettivo del recettore α -2 adrenergico. C'è stato un interesse significativo per la dexmedetomidina in più studi in quanto può ridurre il POCD dopo un intervento chirurgico cardiaco e anche il delirium, mentre è accertato il ruolo non benefico delle benzodiazepine. (52) (53)
- Controllo del delirium: il delirio è una complicanza frequente nei pazienti ricoverati in unità di terapia cardiaca intensiva con conseguenze potenzialmente gravi tra cui un

aumento dei rischi di mortalità, deterioramento cognitivo e dipendenza alla dimissione e tempi più lunghi per la ventilazione meccanica e la degenza ospedaliera. Una valutazione quotidiana completa per migliorare il rilevamento dovrebbe essere effettuata utilizzando scale convalidate (ad esempio, metodo di valutazione della confusione, CAM e CAM-ICU). Le misure preventive sono particolarmente rilevanti e costituiscono anche la base del trattamento, agendo sui fattori di rischio reversibili, compresi gli interventi ambientali, come il silenzio, la promozione del sonno, il sostegno familiare, la comunicazione e un trattamento adeguato del dolore e della dispnea. La profilassi farmacologica non è indicata ad eccezione dei pazienti a rischio di sindrome da astinenza, ma deve essere utilizzata solo nei pazienti con delirio confermato. La dexmedetomidina è il farmaco di scelta nei pazienti con agitazione grave e in quelli che svezzano dalla ventilazione meccanica invasiva. (54)

- Durata della ventilazione meccanica: È stato dimostrato che l'uso di MV aumenta lo sviluppo del delirio. L'incidenza del delirio è riportata fino al 74%-83% nei pazienti con intubazione e ventilazione a pressione positiva e del 20%-48% nei pazienti non intubati. È stato suggerito che la MV potrebbe aumentare il deterioramento cognitivo indotto dalla chirurgia con una patogenesi poco conosciuta. La risposta neurologica precoce indotta da MV e gli effetti sul sistema nervoso centrale correlati all'infiammazione sistemica potrebbero essere uno dei possibili meccanismi (55)
- Controllo del sonno: in pazienti anziani sottoposti a artroplastica dell'anca con anestesia spinale l'integrazione peri operatoria di melatonina potrebbe migliorare la POCD precoce, suggerendo che il ripristino della normale funzione circadiana con una buona qualità del sonno può essere uno dei fattori chiave nella prevenzione o nel trattamento della POCD. (56)
- Valutazione della fragilità del paziente: È stato riportato che una ridotta integrità della sostanza bianca può porre i pazienti a un rischio maggiore di declino cognitivo post operatorio: stanno emergendo prove che la diminuzione della funzione cognitiva preoperatoria contribuisce allo sviluppo del delirio postoperatorio e del POCD. (57)

1.3.4 Diagnosi

La rilevazione del declino cognitivo post operatorio comporta il confronto dei risultati dei test neuropsicologici pre-operatori e post-operatori. In base alla tempistica di esecuzione dei test post operatori cambia la definizione del disturbo (Delirium post operatorio, DNR, POCD) sebbene i test neuropsicologici per la diagnosi siano i medesimi. La selezione dei test neurocognitivi per documentare questi cambiamenti cognitivi varia ampiamente tra

gli studi. Questa variabilità nella scelta dei test può essere dovuta all'assenza di un modello chiaro, derivato dal punto di vista teorico e testato empiricamente che descriva le cause e gli esiti di cambiamenti cognitivi associati all'esperienza chirurgica. (58)

Le prime linee guida sono state stilate nel 1995 (59) ma non sono state accompagnate da una giustificazione specifica per la scelta dei domini cognitivi che dovrebbero essere valutati durante il test di un paziente per il DNR. Revisioni recenti di DNR dopo chirurgia cardiaca e non cardiaca rivelano che i due domini cognitivi valutati più comunemente valutati sono 1) apprendimento e memoria e 2) attenzione e concentrazione. Molti studi hanno utilizzato misure composite del funzionamento cognitivo per valutare i pazienti per la presenza di DNR, il più frequente è stato il Mini Mental State Examination (MMSE).

In generale la ricerca attraverso i test dovrebbe essere basata su alcune considerazioni:

- Selezione del test: scegliere il test che indaghi i domini influenzati negativamente da quell'esperienza chirurgica; scegliere test che non diano effetto pavimento o effetto soffitto (tutti fanno un punteggio alto o un punteggio basso); convalidare il test in base alla lingua
- Somministrazione del test: possibilmente ad opera della stessa persona adeguatamente qualificata; la somministrazione dei test dovrebbe essere accompagnata da test per la quantificazione dell'ansia e dell'umore per consentire poi un adeguamento statistico ai punteggi neuropsicologici
- Scoring del test: i ricercatori generalmente concordano sul fatto che i metodi di punteggio dovrebbero considerare 1) le prestazioni di base, quindi bisogna prendere in considerazione il pre e il post operatorio, 2) gli effetti pratici, come evitare di somministrare nello stesso ordine i test che il paziente senza declino cognitivo ricorderebbe e 3) il cambiamento su più di un test neuropsicologico
- Timing dei test, la somministrazione può essere eseguita a varia distanza dopo l'operazione, in acuto o cronico (si veda la nomenclatura iniziale); tuttavia l'intervallo di tempo in cui una diagnosi di DNR ha il maggior significato clinico non è stato determinato, né alcuno studio ha invalidato l'importanza di condurre valutazioni in un momento specifico.

Sono molti i test neuropsicologici utilizzati (60):

- MMSE: il Mini-Mental State Examination è il test più comunemente utilizzato in questi studi, fungendo da test globale di cognizione e test di screening per la demenza. Il test comprende 30 domande, valutando attenzione, orientamento, memoria, linguaggio e abilità visuo-spaziali.
- Montreal Cognitive Assessment: altro test cognitivo al letto del paziente comunemente usato, che testa domini simili a quelli dell'MMSE.
- Rey Auditory Verbal Learning Test: valuta la capacità di codificare, immagazzinare e recuperare la memoria verbale
- Hopkins Verbal Learning Test: esso valuta la memoria a breve termine, l'apprendimento verbale e il richiamo ritardato.
- Trail Making Test: Il TMT-A analizza la velocità e l'attenzione psicomotoria; il TMT B valuta il funzionamento esecutivo.
- Concept Shift Test: simile al TMT-A e al TMT-B, valuta la capacità dei pazienti di spostare l'attenzione tra gli stimoli.
- Wechsler Memory Scale: ha tre sottotest tra cui l'intervallo di memoria visiva, l'intervallo di cifre in avanti e l'intervallo di cifre all'indietro. Viene valutata la memoria visiva e a breve termine e l'attenzione.
- Stroop Colour and Word: valuta la capacità dei pazienti di inibire l'interferenza cognitiva durante l'elaborazione di stimoli incongruenti
- Grooved Pegboard Test: è un complesso test di destrezza manuale che valuta la coordinazione occhio-mano e la velocità psicomotoria

1.3.5 Strategie preventive e misure farmacologiche di protezione

Strategie preventive, riconoscimento precoce e gestione dei fattori di rischio perioperatori sembrano essere, di gran lunga, la migliore modalità per affrontare il DNR fino a quando non si evolvono ulteriori progressi negli interventi terapeutici. Tra queste opzioni, in parte già citate, si individuano interventi mirati:

1. Al paziente: età e istruzione, come detto prima, sono dei fattori significativi per l'insorgenza di declino cognitivo. Creare consapevolezza sui benefici dell'invecchiamento in buona salute, inclusa l'importanza di mantenere l'agilità mentale, può fare molto per proteggere la futura popolazione geriatrica dal DNR; a ciò va associato un buon supporto sociale e la qualità dell'assistenza medica. Dal punto di vista medico assume importanza la valutazione CGA, "valutazione

geriatrica globale”, non solo una valutazione preoperatoria ma un’attenta anamnesi su comorbidità, fragilità e supporto psicosociale.

2. All’anestesia e alla chirurgia: sebbene siano stati fatti progressi dal punto di vista tecnico e chirurgico, l’età progressivamente aumentata ha reso i pazienti comunque molto fragili. Diversi studi hanno evidenziato la buona efficacia dell’Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), derivata dall’idea di un’intervento chirurgico “senza stress: tra i principi, la fluidoterapia endovenosa restrittiva, l’uso della laparoscopia in combinazione con un’adeguata anestesia, l’analgesia con alimentazione enterale precoce, una mobilizzazione postoperatoria e un coinvolgimento sociale precoce, l’allenamento muscolare inspiratorio. (61)

Dal punto di vista farmacologico:

L’evidenza attuale suggerisce che la neuroprotezione farmacologica del cervello potrebbe ridurre l’incidenza di nuovi deficit neurologici postoperatori e POCD, mentre non sono descritti benefici sulla mortalità perioperatoria. Non è però ancora stato stilato un chiaro e unico protocollo farmacologico.

- Atorvastatina, somministrata a pazienti sottoposti a chirurgia vascolare alla dose di 20 mg al giorno-1 per almeno 15 giorni prima dell’intervento e per un totale di 45 giorni, è stata associata a una minore incidenza di nuovi deficit neurologici postoperatori rilevati clinicamente quotidianamente, fino alla dimissione, e mensilmente, fino al 6° mese, e confermati da neuroimaging.
- Il solfato di magnesio è stato testato in un RCT. Pazienti sottoposti a cardiocirurgia hanno ricevuto una dose in bolo di 780 mg durante l’induzione dell’anestesia seguita da 3169 mg in infusione continua per 24 h: in questo modo era associato a una minore incidenza di nuovo deficit neurologico postoperatorio rispetto ai controlli. (62)
- La somministrazione intranasale acuta o cronica di insulina, che non ha influenza sulla concentrazione di glucosio nel sangue, sembra migliorare la memoria di lavoro, la fluidità verbale, l’attenzione, il riconoscimento degli oggetti, ecc., in modelli animali, esseri umani cognitivamente sani e pazienti con problemi di memoria ripristinando la via di segnalazione del recettore dell’insulina, attenuando l’iperfosforilazione della proteina tau indotta dall’anestesia e disturbi neurocognitivi postoperatori. (63)
- In modelli animali, la dexmedetomidina ha attenuato l’aumento delle citochine pro-infiammatorie inclusi il fattore di necrosi tumorale TNF-alfa e IL-6. Negli umani è stato rilevato che la somministrazione perioperatoria di dexmedetomidina riduce il

DNR, migliora i punteggi dell'MMSE nel giorno postoperatorio 1 ed è associata a una diminuzione dell'IL-6. Allo stesso modo la dexmedetomidina può ridurre la durata del delirio rispetto al placebo. (64)

- La somministrazione preoperatoria di desametasone ha mostrato riduzioni statisticamente significative nell'incidenza di DNR dopo chirurgia cardiaca, l'incidenza della sindrome da risposta infiammatoria sistemica e livelli di proteina C-reattiva postoperatoria. (65)
- La vera influenza della lidocaina endovenosa perioperatoria sullo sviluppo del deficit cognitivo postoperatorio nel bypass coronarico (CABG) rimane controversa tuttavia in un'analisi di una serie di RTC si è visto che riduce il DNR: l'età più giovane, il sesso maschile, il CPB più lungo e una maggiore concentrazione di lidocaina giocano a favore dell'effetto neuroprotettivo della lidocaina (66)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo primario di questo studio è quello di stabilire l'incidenza di Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) in pazienti cardiocirurgici sottoposti a circolazione extracorporea per interventi elettivi di sostituzione valvolare o bypass aorto-coronarico.

Lo scopo secondario è quello di identificare possibili fattori di rischio o fattori protettivi per l'insorgenza di DNR in pazienti cardiocirurgici sottoposti ad intervento in circolazione extracorporea.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno di studio

Lo studio è di tipo osservazione analitico, prospettico, monocentrico.

L'approvazione etica è stata deliberata dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova, ed il trial è stato registrato in clinicaltrials.gov (NCT03636074). I risultati ottenuti sono un'analisi parziale a numerosità campionaria non raggiunta, 120 pazienti a fronte di 168.

La raccolta dei dati anagrafici e delle variabili prese in esame è stata eseguita su supporto cartaceo analogamente alla somministrazione dei test neuropsicologici. Tale materiale è stato conservato e digitalizzato per essere successivamente consultabile.

3.2 Pazienti

Dopo aver ricevuto il consenso informato, da luglio 2018 a giugno 2022 sono stati reclutati 120 pazienti adulti candidati a cardiocirurgia presso il Centro "Vincenzo Gallucci" dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Criteri di inclusione

- Età >18 anni.
- Pazienti candidati a CABG (Coronary Artery By-Pass Grafting) o a sostituzione valvolare con necessità di circolazione extracorporea.
- Pazienti in grado di fornire adeguato e specifico consenso informato.

Criteri di esclusione

- Patologie neurologiche in anamnesi, anche remote o transitorie (i.e. TIA *transient ischemic attack*).
- Interventi combinati CABG + sostituzione valvolare.
- Presenza di barriera idiomantica e/o sensoriale tale da compromettere l'esecuzione del test.
- Pazienti con patologie psichiatriche, epatiche o renali in anamnesi.
- Pazienti con storia di abuso di alcool o sostanze stupefacenti.
- Somministrazione del test post operatorio prima della quinta giornata postoperatoria o dopo la settima giornata postoperatoria.
- Incompletezza di dati nel database

3.3 Tecniche anestesiolgiche e perfusorie

3.3.1 Tecniche anestesiolgiche

- Premedicazione

Ai pazienti è somministrata una premedicazione di 50 mcg di fentanil e 1 mg di midazolam, necessari per l'incannulazione arteriosa ai fini di ottenere un monitoraggio invasivo della pressione.

- Induzione dell'anestesia e intubazione

L'anestesia è indotta con 1.5 mg/Kg di tiopentale sodico, l'analgesia è stata garantita con 5 mcg/Kg di fentanil, il blocco neuromuscolare è effettuato con 0.6 mg/Kg di rocuronio bromuro.

Il paziente è intubato per via orotracheale. In seguito è istituita la ventilazione polmonare meccanica controllata: il paziente è ventilato con una miscela di aria e ossigeno e l'anidride carbonica di fine espirazione (End Tidal CO₂, EtCO₂) è mantenuta tra 35-40 mmHg.

Dopo l'induzione dell'anestesia è inserito un catetere venoso centrale nella vena giugulare interna di destra: in questa fase l'anestesia viene mantenuta con inalazione continua di sevoflurano (0.9%) e sufentanil (0.1 mcg/kg/h).

- Mantenimento dell'anestesia e intervento

Al termine della procedura di incannulamento, l'anestesia viene mantenuta con propofol (4-6 mg/kg/h) e sufentanil (0.5-1 µg/kg/h) o in alternativa con sevoflurano (0.8-1%) e sufentanil (0.5-1 µg/kg/ora). Durante il periodo di bypass cardiopolmonare, l'anestetico volatile, se utilizzato, viene sostituito con propofol (4-6 mg/kg/ora).

Alla fine del bypass cardiopolmonare l'anestesia è mantenuta con propofol (4-6 mg/kg/h) e sufentanil (0.1-0.15 µg/kg/h) o in alternativa con sevoflurano (0.8-1%) e sufentanil (0.1-0.15 µg/kg/h), fino al termine dell'operazione.

- Trasferimento in TIPO

A conclusione dell'atto chirurgico il paziente viene trasferito in terapia intensiva post operatoria (TIPO) ancora sedato (propofol 2mg/Kg/h) e ventilato meccanicamente. L'analgesia è mantenuta previo confezionamento di un elastomero composto da sufentanil (50 o 100 mcg) che viene avviato ad una velocità di 2 ml/h per 48h. Eventualmente viene associato un FANS (ketorolac fino ad un massimo 120 mg) e un antiemetico.

3.3.2 Tecniche perfusorie

- Prima della CEC

Viene somministrata eparina solfato 300 UI/Kg per via endovenosa attraverso il catetere venoso centrale, al fine di mantenere il tempo di coagulazione attivato (ACT) nell'intervallo 400-500 secondi. Un primo controllo dell'ACT viene eseguito dopo due minuti dalla somministrazione di eparina.

- Durante la CEC

La perfusione è effettuata a flusso continuo, il flusso è calcolato moltiplicando la superficie corporea (BSA *body surface area*) per l'indice cardiaco 2.4 in normotermia. Il flusso è adeguato durante la CEC in funzione della temperatura, della pressione arteriosa media e della saturazione venosa mista misurata nel sangue in uscita dal paziente. Il regime di ipotermia è scelto dal cardiocirurgo.

Le misurazioni dell'ACT vengono ripetute ogni 20 minuti al fine di aggiustare il dosaggio di eparina per mantenere l'ACT entro l'intervallo desiderato. Sempre ogni 20 minuti vengono effettuate emogasanalisi oltre alla misurazione in continuo durante la CEC di: pH, pCO₂, pO₂, K⁺, HCO₃⁻, eccesso di basi (BE), ematocrito, concentrazione di Hb (g/dL), saturazione di O₂, temperatura, flusso (L/min) tramite CDI® System 500.

Unità di *emazie concentrate* sono stati aggiunti quando necessario per mantenere l'ematocrito desiderato. Tutti i pazienti sono stati perfusi durante CEC attraverso una cannula aortica ascendente.

La protezione miocardica è stata raggiunta con cardioplegia erogata a 8°C.

La pressione parziale arteriosa di anidride carbonica è stata mantenuta per tutto l'intervento a 35-40mmHg (non corretta per la temperatura), e la pressione parziale arteriosa di O₂ è stata mantenuta entro un range accettabile tra 100-250mmHg comunque cercando di mantenere una PaO₂>180 mmHg.

La pressione arteriosa media è stata mantenuta tra 50 e 80mmHg durante la CEC.

- In uscita dalla CEC

Dopo la rimozione del cross-clamp e prima della sospensione di CEC, i pazienti hanno ricevuto una temperatura di afflusso stabilita dal cardiocirurgo e sono stati riscaldati fino ad una temperatura di 36°C. La temperatura di perfusione durante la fase di riscaldamento viene impostata con un delta massimo (ΔT) di 10°C tra la temperatura rettale e la temperatura dell'acqua nello scambiatore di calore, in modo tale da minimizzare il rischio di embolizzazione per riduzione della solubilità dei gas nel sangue con l'aumento della temperatura. Il ΔT tra la temperatura rettale e lo scambiatore viene ridotto via via che ci

si avvicina alla temperatura target di 36°C. Durante la fase di riscaldamento il flusso (L/min) è adeguato in funzione della saturazione venosa 50 mista al fine di garantire un apporto di O₂ sufficiente alla ripresa metabolica dei tessuti.

- Dopo la CEC

A circolazione extracorporea conclusa il paziente riceve una dose di protamina solfato di 3mg/Kg al fine di antagonizzare gli effetti anticoagulanti dell'eparina e viene quindi controllato l'ACT.

Vengono somministrate amine vasoattive per via endovenosa secondo necessità.

3.4 Test diagnostici

Ai pazienti è stata somministrata una batteria di test il giorno prima dell'intervento. Tali test hanno permesso di individuare la presenza di decadimento cognitivo *prima* dell'intervento (mild NCD) anche se, come da criteri di esclusione, sono stati esclusi pazienti con demenze già diagnosticate.

Gli stessi test sono stati risomministrati dopo l'intervento, dai 5 ai 7 giorni dopo.

I questionari sono i seguenti:

a. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) un breve strumento di screening cognitivo con elevata sensibilità e specificità per rilevare l'MCI. È stato pubblicato nel 2005 da un gruppo della McGill University di Montreal. Il massimo punteggio possibile è 30 punti; un punteggio uguale o superiore a 26 è considerato normale.

Le diverse abilità cognitive vengono valutate nel seguente modo, elencate nello stesso ordine con cui vengono somministrate al paziente:

○ Abilità visuospatiali esecutive: questa sezione contiene tre test

⇒ Abilità esecutive: L'esaminatore istruisce il paziente con la consegna di disegnare una linea per unire in ordine progressivo e alternato numeri seguiti da lettere in ordine crescente. Viene assegnato un punto se il soggetto disegna con successo il modello: 1-A-2-B-3-C-4-D-5-E, senza alcun incrocio o sovrapposizione delle linee. Viene valutata l'*attenzione alternata*.

⇒ Abilità visuocostruttive (cubo): viene indicato al paziente un apposito spazio sottostante la figura da ricopiare (cubo). Le uniche indicazioni date al paziente sono di ricopiare il disegno il meglio possibile. Se il test è eseguito correttamente viene assegnato un punto. Il disegno deve essere

tridimensionale, tutte le linee devono essere presenti nel disegno, non devono essere aggiunte altre linee, le linee devono essere relativamente parallele e di lunghezza simile al disegno (prismi rettangolari sono accettati)

⇒ Abilità visuocostruttive (orologio): il test dell'orologio fa parte degli strumenti di valutazione generale dei disturbi frontali: vengono infatti valutate le *funzioni esecutive frontali*. Il paziente riceve indicazioni per il disegno di un orologio a quadrante circolare con tutti i numeri delle ore. Successivamente gli viene indicato di disegnare le lancette che indichino le ore undici e dieci. Il punteggio complessivo del test prevede un massimo di tre punti valutati singolarmente su tre criteri: il contorno deve essere un cerchio regolare e poco distorto (1pt), numerazione corretta (1pt), lancette devono essere due di lunghezza adeguata e congiunte al vertice, devono indicare l'ora giusta (1pt)

- Denominazione: vengono mostrate tre immagini di animali e il paziente è invitato a indicarli con il loro nome. Viene assegnato 1 punto per ogni animale correttamente identificato: leone, rinoceronte, cammello o dromedario. Viene valutata la sfera del *linguaggio*
- Memoria a breve termine, richiamo differito: L'esaminatore legge 5 parole alla velocità di una al secondo, quindi viene chiesto al paziente di ripeterle. Quando il soggetto indica che ha finito (ha richiamato tutte le parole), o non riesce a ricordarne altre, leggere l'elenco una seconda volta. Al termine del secondo richiamo il paziente viene informato che queste parole gli verranno richieste nuovamente alcuni minuti dopo. In questa fase del test non vengono assegnati punteggi. Viene valutata la *memoria a breve termine*.
- Attenzione
 - ⇒ Digit span: viene somministrato un Digit Span in avanti composto da una sequenza di 5 numeri. La sequenza di cinque cifre dovrà essere scandita al ritmo di una al secondo al termine della quale il paziente precedentemente informato che dovrà ripeterla, la ripete. Un solo tentativo è concesso. Successivamente viene somministrato un Digit Span all'indietro composto da una sequenza di 3 numeri, con le medesime modalità ma informando previamente il paziente che dovrà ripetere la sequenza in ordine inverso. Un solo tentativo è concesso. Assegnare un punto ad ogni sequenza ripetuta

correttamente, per un totale massimo di 2 punti. Viene valutata la *memoria a breve termine* nel primo caso e la funzione esecutiva *memoria di lavoro* nel secondo caso.

- ⇒ **Attenzione sostenuta:** L'esaminatore leggerà la lista di lettere alla velocità di una al secondo, dopo aver dato le seguenti istruzioni: "Leggerò una serie di lettere. Ogni volta che dico la lettera A dia un colpetto sul tavolo con la mano. Se dico una lettera differente non dia alcun colpetto." Viene assegnato 1 punto se al massimo è presente un errore (un errore consiste in un colpetto ad una lettera sbagliata o nessun colpetto alla lettera giusta). Viene valutata la funzione esecutiva *inibizione di comportamento*.
- ⇒ **Serie di 7:** L'esaminatore fornisce le indicazioni al paziente per sottrarre 7 da 100 e successivamente continuare a sottrarre 7 dal numero che resta. Le istruzioni possono essere ripetute due volte se necessario. In questa prova si assegnano al massimo 3 punti. Assegnare 0 punti se tutte le sottrazioni vengono sbagliate; assegnare 1 punto se solo 1 sottrazione è corretta, 2 punti per 2 o 3 sottrazioni corrette; 3 punti se il partecipante esegue correttamente 4 o 5 sottrazioni. Viene valutata la *memoria di lavoro*

○ Linguaggio

- ⇒ **Ripetizione:** Viene chiesto al paziente di ripetere in modo esatto due frasi di lunghezza progressiva, il test è eseguito singolarmente per ciascuna frase. Assegnare 1 punto per ciascuna frase correttamente ripetuta. La ripetizione deve essere esatta, omissioni e sostituzioni sono considerate errori. Viene valutata la ripetizione come sottocomponente del *linguaggio*
- ⇒ **Fluenza:** L'esaminatore chiede dire tutte le parole che vengono in mente al paziente che inizino per una lettera dell'alfabeto ("F"). Sono ammesse tutte le parole tranne: nomi propri (di persona o città), i numeri o parole che hanno la stessa radice. Assegnare un punto se il soggetto pronuncia 11 o più parole in 60 sec.
- ⇒ **Astrazione:** L'esaminatore chiede al soggetto di spiegare cosa hanno in comune una coppia di parole, la prima coppia non è conteggiata ai fini della prova ed è di esempio. Successivamente vengono somministrate 2 coppie "treno e bicicletta" e "orologio e righello". Non possono essere aggiunti suggerimenti. Le risposte corrette sono codificate per le coppie, viene

assegnato un punto per ogni associazione corretta. Viene valutata la funzione esecutiva *capacità di categorizzare*, situata nel lobo frontale.

⇒ Richiamo differito: L'esaminatore chiede di ripetere le parole che il paziente era stato invitato a ricordare precedentemente. Assegnare un punto per ogni parola ricordata spontaneamente, senza alcun aiuto. Massimo 5 punti.

- Orientamento spazio temporale: Viene chiesto di indicare il giorno, il mese, l'anno, il giorno della settimana, il luogo e la città in cui si trova il paziente. Assegnare un punto a ciascuna risposta giusta, quindi massimo 6 punti. Il soggetto deve dire la data esatta e il nome preciso del luogo (nome dell'ospedale, casa protetta, clinica, ambulatorio, abitazione, ecc....).

Il punteggio complessivo del test MoCA va da 0 a 30. 1 punto viene aggiunto al punteggio finale se il paziente ha 12 anni o meno di istruzione formale; il MoCA viene considerato deficitario se il candidato totalizza un punteggio ≤ 25 dopo correzione per età e scolarità.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
- ITALIA -

NOME: _____
 Scolarità: _____ Data di nascita: _____
 Sesso: _____ DATA: _____

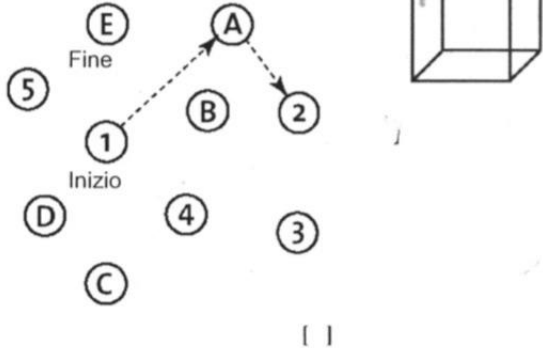
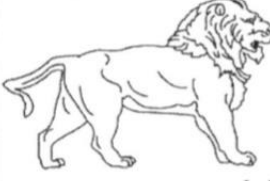
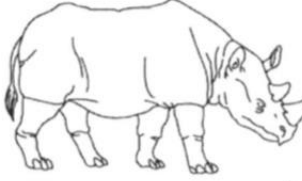
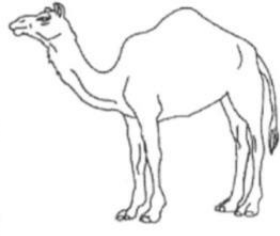
VISUOSPAZIALE / ESECUTIVO		Copi Il cubo	Disegni un orologio (undici e dieci) (3 punti)	PUNTI			
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_ / 5			
DENOMINAZIONE							
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
MEMORIA							
Leggere la lista di parole: il soggetto deve ripeterle. Fare le prime 2 prove di seguito e il "Richiamo" dopo 5 min.		Faccia	Velluto	Chiesa	Margherita	Rosso	0
		1° prova					punti
		2° prova					
ATTENZIONE							
Leggere la serie di cifre (una cifra / sec.)		Il soggetto deve ripeterle <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 Il soggetto deve ripeterle in ordine inverso <input type="checkbox"/> 7 4 2			_ / 2		
Leggere la serie di lettere. Il soggetto deve dare un colpetto con la mano sul tavolo ad ogni lettera "A". 0 punti se ≥ 2 errori		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A G H L B A F A H D E A A A G A M O F A A B			_ / 1		
Sottrazione di 7 partendo da 100 per 5 volte		<input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65	4 o 5 sottrazioni corrette: 3 pt, 2 o 3 corrette: 2 pt, 1 corretta: 1 pt, 0 corrette: 0 pt			_ / 3	
LINGUAGGIO							
Ripeta: So solo che oggi dobbiamo aiutare Giovanni. <input type="checkbox"/> Il gatto si nascondeva sempre sotto il divano quando c'erano cani nella stanza. <input type="checkbox"/>					_ / 2		
Fluenza / In 1 minuto, nomini il maggior numero possibile di parole che iniziano con la lettera "F". <input type="checkbox"/> (N ≥ 11 parole)					_ / 1		
ASTRAZIONE							
Similitudini tra per es. banana / arancio = frutti; <input type="checkbox"/> treno / bicicletta <input type="checkbox"/> orologio / righello					_ / 2		
RICHIAMO DIFFERITO							
Deve ricordarsi le parole SENZA AIUTO		Faccia	Velluto	Chiesa	Margherita	Rosso	Punti solo per ripetizione SENZA AIUTO
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Opzionale		AIUTO	Categoria Seman.				
		Scelta multipla					
ORIENTAMENTO							
<input type="checkbox"/> Data <input type="checkbox"/> Mese <input type="checkbox"/> Anno <input type="checkbox"/> Giorno <input type="checkbox"/> Luogo <input type="checkbox"/> Città					_ / 6		
© Z. Nasreddine. Traduzione a cura di A. Pirani, C. Tulipani, M. Neri. Versione 26 Luglio 2006 www.mocatest.org		Normale: ≥ 26 / 30			TOTALE _ / 30 Aggiungere 1 punto se ≤ 12 anni di istruzione		

Figura 3: MoCA test

- b. Trail Making Test A, B: consiste nell'ordinare una serie di numeri (A) o una serie di numeri alternate a lettere (B); viene considerato il tempo che il paziente impiega. Il test è costituito da due parti (A e B). Nella parte A, il soggetto deve unire con una linea in ordine crescente 25 numeri cerchiati e stampati in modo casuale su un foglio (1, 2, 3 ecc.). Nella parte B il soggetto deve collegare alternativamente 13 numeri e 12 lettere in ordine progressivo, ugualmente cerchiati e stampati in modo casuale su

un secondo foglio (1-A-2-B ecc.). Nella parte B è richiesto al soggetto un doppio compito dovuto al fatto che tenere a mente le sequenze di numeri e di lettere e, nello stesso tempo, unire un bersaglio con il successivo. Entrambe le parti devono essere eseguite il più velocemente possibile. Il punteggio è dato dal tempo impiegato per l'esecuzione di ciascuna parte. Nel caso di errori, si lascia che il soggetto si corregga da solo; se ciò non avviene, gli è segnalato l'errore. In questo caso il tempo totale del test aumenta. Il TMT A valuta l'attenzione sostenuta, mentre il TMT B valuta l'attenzione alternata.

I cut-off utilizzati per definire i test come deficitari (previa correzione per età e scolarità) sono espressi pertanto in secondi e sono stati definiti da uno studio svolto da Giovagnoli et al nel 1996. In tale studio, oltre a definire il tempo limite accettabile per lo svolgimento

dei test, si è confermato che tale tempo di performance del test è significativamente correlato con l'età e la scolarità.

I cut-off utilizzati per il tempo di performance dei test sono:

- Per il TMT-A ≤ 94 secondi.
- Per il TMT-B ≤ 283 secondi.

Un altro dato importante è il parametro TMT B-A (≤ 187 secondi). E' il risultato della sottrazione tra il tempo del test B e il test A e riflette anch'esso l'attività cognitiva e l'abilità nello shifting (passaggio da un'operazione mentale ad un'altra) per la valutazione delle funzioni esecutive.

Se i tempi del test B sono patologici mentre quelli della prova A sono nella norma, questo indicherebbe che il soggetto è deficitario nel compito di switch, poiché nel test A, volto a valutare la sua capacità di ricerca visiva, non si discosta dalla media della popolazione. Se invece i risultati delle due prove non si discostano di molto, allora il deficit del paziente è nel compito di ricerca visiva. Essendo i tempi di esecuzione simili, il compito dello switch non aumenta in modo significativo il tempo di esecuzione del TMT-B. Il parametro TMT B-A non è stato utilizzato al fine di calcolare il declino cognitivo.

TEST A

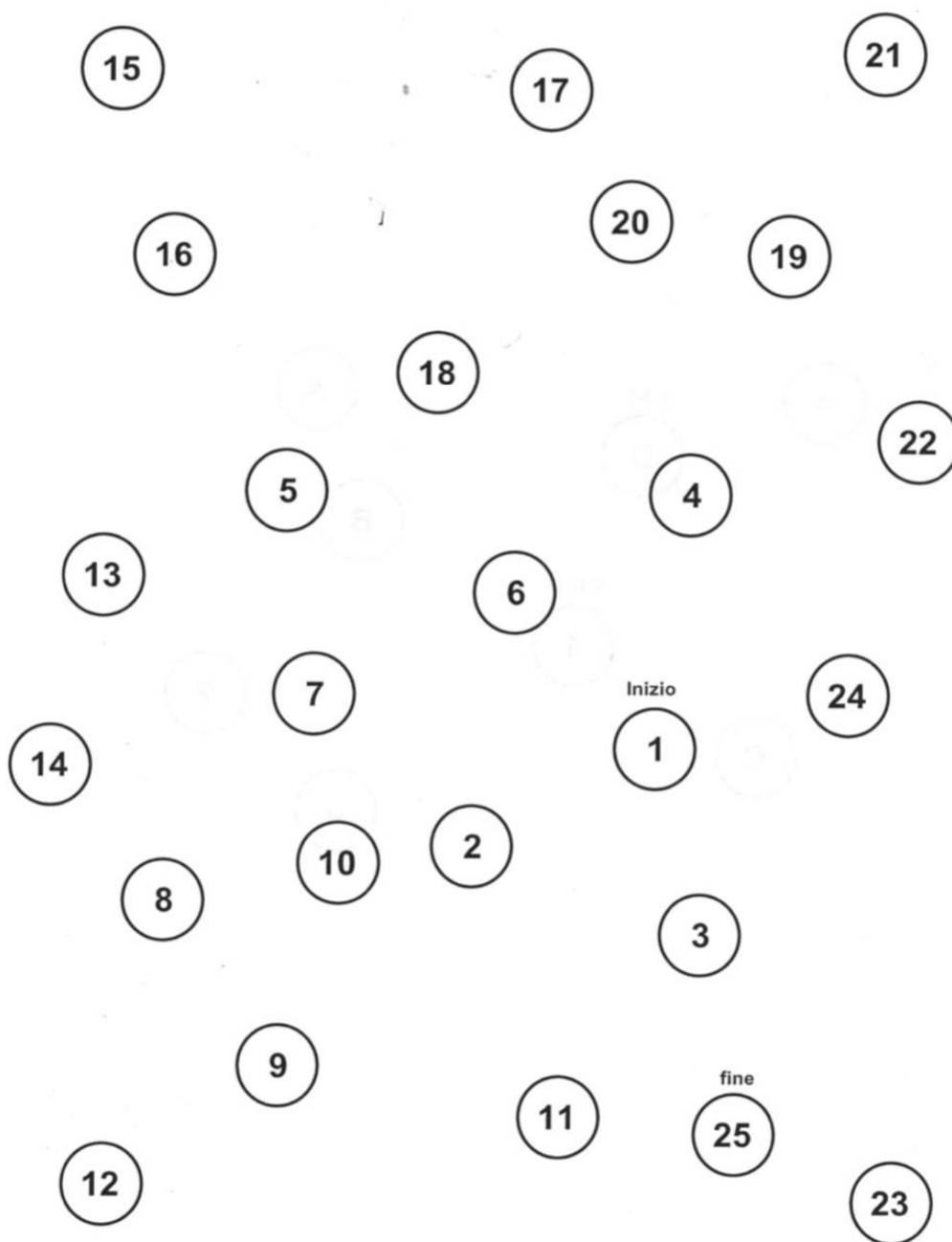


Figura 4: TMT A Test

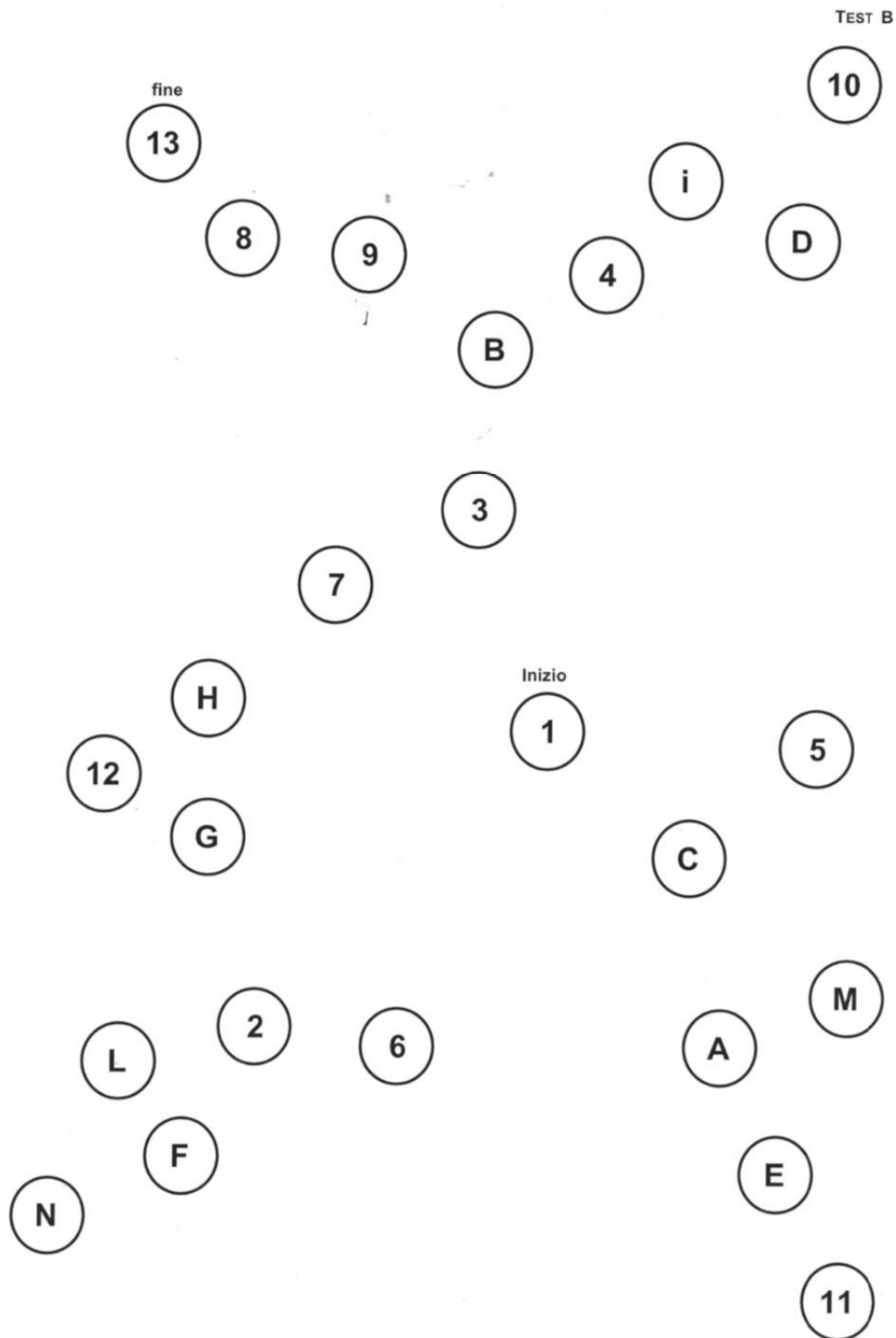


Figura 5: TMT B Test

- c. Digit Span Test (DST, diretto e inverso): consiste nella pronuncia di una serie di numeri da parte dell'esaminatore e nella ripetizione di questi nello stesso ordine (DST diretto) o nell'ordine inverso (DST inverso). Il un test molto breve che esplora

l'integrità della memoria a breve termine attraverso la presentazione uditiva di una serie di numeri di lunghezza crescente da ripetere nello stesso ordine di presentazione (span diretto) o al contrario (span inverso). Quest'ultimo valuta l'uso della working-memory o memoria di lavoro oltre che la memoria a breve termine. Nel test DST l'esaminatore legge una lista di numeri di lunghezza crescente. Il compito del paziente consiste nel ripetere la sequenza di numeri subito dopo la presentazione. I numeri vengono letti alla velocità di circa uno al secondo. Quando il paziente ripete correttamente la sequenza, l'esaminatore passa alla sequenza successiva più lunga finché il soggetto non fallisce le due sequenze di una determinata lunghezza o finché non ha ripetuto correttamente la sequenza di nove cifre (lunghezza massima). Il punteggio è dato dal numero di cifre che costituiscono la sequenza più lunga correttamente ripetuta (da 3 a 9).

Per quanto riguarda tali test, dopo aver corretto per età e scolarità, si ottiene, attraverso dei fogli di calcolo standardizzati il punto z (z score). Questo permette di considerare come deficitari i test quando tale parametro assume un valore: punto z .

DIGIT SPAN - SPAN DI NUMERI

Orsini et al., 1987

L'esaminatore legge una lista di numeri di lunghezza crescente. Il soggetto deve ripetere la sequenza di numeri immediatamente dopo la presentazione. I numeri vengono letti alla velocità di circa uno al secondo. Quando il paziente ripete correttamente la sequenza, l'esaminatore passa alla sequenza successiva più lunga, finché il soggetto non fallisca entrambe le prove di una determinata lunghezza. Il punteggio è dato dal numero di cifre che costituiscono la sequenza più lunga correttamente ripetuta.

Consegna: "deve ripetere gli stessi numeri, nello stesso ordine. Aspetti che abbia finito di leggere ogni sequenza di numeri"

Punteggio: lo span corrisponde alla sequenza più lunga che il soggetto è riuscito a ripetere correttamente.

Sequenze	Riproduzione del Soggetto	Span
Prove Preliminari:		
2 - 4		2
3 - 6		
5 - 8 - 2		3
6 - 9 - 4		
6 - 4 - 3 - 9		4
7 - 2 - 8 - 6		
4 - 2 - 7 - 3 - 1		5
7 - 5 - 8 - 3 - 6		
6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		6
3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 6		
5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		7
4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		8
3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		9
7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		

Punteggio Grezzo /9

Punteggio Corretto /9

Punteggio Equivalente

Cut-Off 3,75

Figura 6: DST diretto

DIGIT SPAN TEST -- BACKWARD

- Administer the digit spans in order.
- Do not repeat a span once read.
- Administer both spans of the same length regardless of how the participant performs.
- Say the digits at a rate of 1 digit about every 1 sec.
- Use a monotonic voice; without inflections at the end

Examiner: "Now I am going to say some numbers, but this time when I stop I want you say them backwards. For example, if I say 7-1-9, what would you say?"

- If the participant responds correctly (9-1-7), say: "That's right," and proceed to Item 1.
- If the participant fails the example, say: "No, you would say 9-1-7. I said 7-1-9, so to say it backwards you would say 9-1-7. Now try these numbers. Remember, you are to say them backwards. 3-4-8."
- Whether the participant succeeds or fails with the second example (3-4-8), proceed to Item 1. Give no help on this second example or any of the items that follow.
- Discontinue after failure on both trials of any item (e.g., 5a and 5b)

Scoring: Each span is scored '1' (Pass) or '0' (Fail). Only discontinue test when participant has failed both trials of the same span length (e.g., 5a and 5b)

Item	Digit Span	Pass	Fail
<u>1</u> a.	2 - 4	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 5 - 7	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>2</u> a.	6 - 2 - 9	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 4 - 1 - 5	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>3</u> a.	3 - 2 - 7 - 9	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 4 - 9 - 6 - 8	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>4</u> a.	1 - 5 - 2 - 8 - 6	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 6 - 1 - 8 - 4 - 3	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>5</u> a.	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>6</u> a.	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
<u>7</u> a.	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0
	b. 7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0

Figura 7: DST inverso

3.5 Definizione di DNR adottata nello studio

Nello studio è stato definito il Delayed Neurocognitive Recovery misurando il deterioramento cognitivo insorto nel periodo postoperatorio, misurato tra la quinta e settima giornata postoperatoria, rispetto allo stato neurocognitivo preoperatorio.

Il deterioramento cognitivo è stato calcolato come:

- Insorgenza di deficit cognitivo in almeno due test neuropsicologici postoperatori rispetto ai test preoperatori (nuova insorgenza); oppure

- Insorgenza di deficit cognitivo in un test (nuova insorgenza) unito ad un peggioramento nel test MoCA definito come perdita di 2 punti rispetto al preoperatorio.

3.6 Variabili considerate

Le variabili rilevate nei pazienti durante lo studio sono 11; le variabili costruite sono 9 e vengono suddivise in demografiche e procedurali.

Tabella II: Sintesi delle variabili considerate

Variabili demografiche	Variabili procedurali
Sesso, M - F	Temperatura media, °C
Età, aa	Ipotermia ≤ 35 °C
Età ≥ 65 aa	Ipotermia per classi
BMI kg/m ²	Pressione arteriosa media, mmHg
BMI ≥ 30 kg/m ²	Pressione arteriosa media < 65 mmHg
Scolarità per classi	Glicemia, mmol/L
Scolarità ≥ 10 aa	Glicemia > 10 mmol/L
Anestesi generali pregresse ≥ 1	Durata CEC, min
Tipo chirurgico CABG – sostituzione valvolare	Durata CEC ≥ 110 min
	Incremento °C/min
	Incremento °C/min ≥ 0.1

3.7 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con "R" (R Development Core Team), vR4.0.3 for Windows.

- 1) Inizialmente è stata eseguita una descrizione della popolazione generale. Sono state considerate due gruppi di variabili, variabili demografiche e variabili procedurali. Le variabili sono espresse con numero assoluto e percentuale o mediana e distanza interquartile (Inter Quartile Range, IQR).
- 2) È stata calcolata l'incidenza di DNR nel campione considerato.
- 3) Successivamente per identificare possibili fattori di rischio o fattori protettivi per l'insorgenza di DNR, è stato effettuato un confronto tra i due gruppi di pazienti, uno senza ed uno con DNR. I test statistici utilizzati sono stati:

- Test chi quadrato, per le variabili categoriche
 - Test di Mann-Whitney, per le variabili continue. Questo test viene utilizzato quando le assunzioni per effettuare il test di Student non sono soddisfatte ovvero quando la distribuzione della variabile oggetto di studio non è normale oppure le dimensioni campionarie sono ridotte (cioè meno di 30 casi in almeno un campione)
- 4) Per le variabili a rischio DNR è stato valutato il diagramma box-plot o scatola e baffi. Esso presenta una scatola, che ha come estremi inferiori e superiori rispettivamente Q1 e Q3 e che è divisa in due parti dalla mediana. Esso presenta dei baffi che si ottengono congiungendo Q1 al minimo e Q3 al massimo; il baffo ha lunghezza pari a 1.5 volte l'altezza della scatola, data dalla distanza tra Q1 e Q3, detto anche range interquartile. Possono essere presenti outliers, valori eccezionali.
- È stato valutato poi un diagramma box-plot per una variabile non a rischio DNR, di confronto ai grafici precedenti.
- 5) È stata eseguita poi una regressione logistica multivariata per testare l'associazione fra una variabile dipendente e più variabili indipendenti. Le seguenti variabili inserite nell'analisi sono state dicotomizzate secondo letteratura: età, BMI, scolarità, anestesi generali pregresse, ipotermia, pressione arteriosa media. Le seguenti variabili inserite nell'analisi sono state dicotomizzate su valore mediano quando non noto il valore in letteratura: durata CEC, glicemia, incremento °C/min.
- E' stata utilizzata la funzionalità stepwise, che include i metodi forward entry, backward elimination, forward stepwise o backward stepwise, per individuare il predittore migliore. E' stato poi valutato il modello migliore utilizzando i metodi AIC (Akaike Information Criterion). E' stato considerato il VIF (Fattore di Inflazione della Varianza) per escludere multicollinearità. Sono stati calcolati: Odds Ratio (OR) con 95% intervallo di confidenza (CI) (Lower-L95%CI value e Upper-U95%CI value). Si è considerata significativa una $p < 0.05$.

4.RISULTATI

4.1 Popolazione selezionata

Dal 1 luglio 2018 al 30 giugno 2022, 195 tra i pazienti candidati ad interventi di cardiocirurgia presso il centro “Vincenzo Gallucci” dell’Azienda Ospedaliera di Padova hanno dato il loro consenso informato per la partecipazione a questo studio. Di questi:

- 1 pz è stato escluso in quanto sono state cambiate le indicazioni dell’intervento in sede preoperatoria (diventando un intervento combinato).
- 1 pz è stato escluso in quanto ha necessitato una successiva revisione chirurgica in anestesia generale prima dei tempi di acquisizione della batteria di test postoperatoria.
- 2 pz sono deceduti prima dei tempi di acquisizione della batteria di test postoperatoria.
- 6 pz sono stati esclusi in quanto dimessi prima della 5° giornata postoperatoria e non sono stati sottoposti ai test postoperatori.
- 15 pz sono stati esclusi in quanto non hanno prestato il consenso informato nel momento della somministrazione dei test postoperatori.
- 4 pz sono stati esclusi in quanto hanno avuto un tempo di permanenza in TIPO ≥ 9 gg.
- 3 pz sono stati esclusi in quanto non è stato possibile somministrare la batteria di test postoperatoria a causa delle misure preventive per SARS-CoV-2 con impossibilità di accedere al reparto di cardiocirurgia nei primi giorni di marzo 2020.
- 43 pz sono stati esclusi in quanto i dati raccolti in loro merito relativi a tutte le variabili analizzate non sono completi

I risultati ottenuti sono un’analisi preliminare a numerosità campionaria non raggiunta, 120 pazienti a fronte di 168.

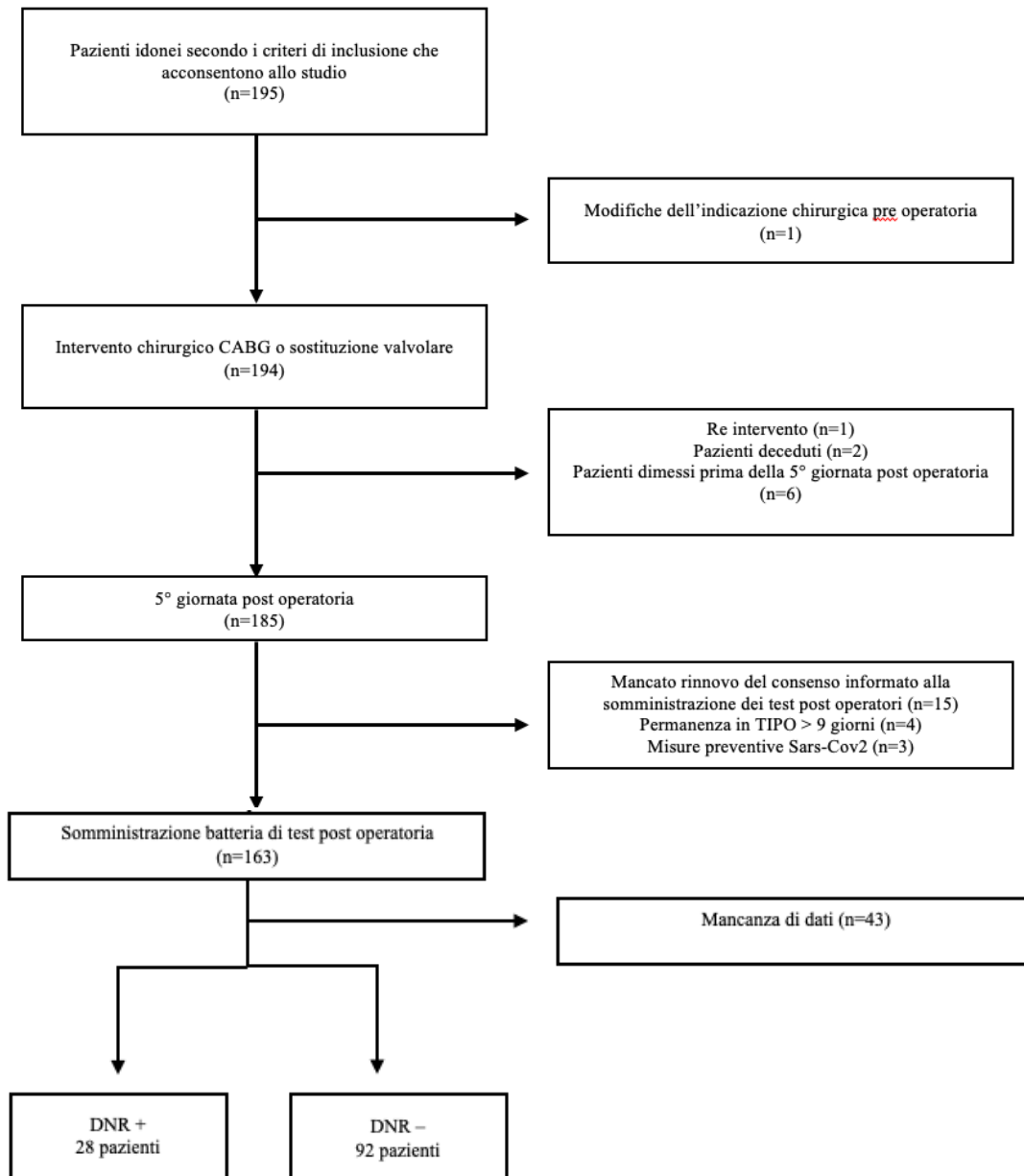


Figura 8: Pazienti arruolati nello studio. I pazienti che presentano DNR sono in totale 28.

4.2 Descrizione delle variabili correlate ai pazienti

I 120 pazienti analizzati presentano le seguenti caratteristiche.

Tabella III: Analisi descrittiva della popolazione generale.

Variabile	Popolazione dello studio 120 pazienti
Sesso, M – F, n (%)	91 (75.8) – 29 (24.2)
Età, aa	69 [62-73.2]
• Eta ≥65 aa, n (%)	83 (69.2)
BMI, kg/m ²	25.6 [23.4-28.3]
• BMI ≥30, n (%)	18 (15)
Scolarità	
• medie	63 (52.5)
• superiori	40 (33.3)
• università	17 (14.2)
Scolarità ≥10 aa, n (%)	56 (46.7)
Anestesia pregresse ≥1, n (%)	81 (67.5)
Intervento, n (%)	
• CABG	53 (44.2)
• Valvolare	67 (55.8)
CEC	
• T media, °C	34.1 [33.3-34.5]
• Ipotermia < 35 °C, n (%)	108 (90.8)
• Ipotermia	
▪ Ipotermia ≥35 °C, n (%)	12 (10.1)
▪ Ipotermia 32-35 °C, n (%)	104 (87.4)
▪ Ipotermia <32 °C, n (%)	3 (2.5)
• PAM, mmHg	68.5 [62.7-73.8]
• PAM <65 mmHg, n (%)	42 (35)
• Glicemia, mmol/L	9.3 [8-10.3]
• Glicemia, >10 mmol/L	45 (38.1)
• Durata CEC, min	110 [90-134.5]
• ≥ 110 min, n (%)	61 (50.8)
• Incremento °C/min	0.09 [0.06-0.12]
• Incremento °C/min ≥0.1, n (%)	52 (43.7)

Viene riportata la frequenza assoluta e la frequenza relativa per le variabili categoriche, la mediana e distanza interquartile (Inter Quartile Range, IQR) per le variabili continue

Abbreviazioni: M – F, maschio femmina; BMI, Body Mass Index; CABG, Coronary Artery Bypass Surgery; CEC, circolazione extra corporea; T media, temperatura media; PAM, pressione arteriosa media.

4.3 End point primario

Nel nostro campione la frequenza relativa di DNR è del 23.4%, cioè 28 pazienti su 120.

L'incidenza nella popolazione studiata è 23.4 %.

4.4 End point secondario

Nel confronto tra i due gruppi di pazienti, con DNR e senza DNR, i dati risultati statisticamente significativi sono età, considerata come variabile continua ($p=0.009$) e come variabile categoriale ($p=0.036$), e incremento °C/min, considerata come variabile discreta ($p=0.004$).

Tabella IV: Confronto tra due gruppi di pazienti in base all'insorgenza di DNR

Variabile	NO DNR 92 pazienti (76.6%)	SI DNR 28 pazienti (23.4%)	P value
Sesso, M – F, n (%)	73 (79.3) – 19 (20.7)	18 (64.3) – 10 (35.7)	0.131
Età, aa	68 [61.7-73]	71.5 [68.7-76.5]	0.009
• Età ≥65 aa, n (%)	59 (64.1)	24 (85.7)	0.036
BMI, kg/m ²	25.6 [23.3-28.9]	25.5 [23.8-27.2]	0.648
• BMI ≥30, n (%)	16 (17.4)	2 (7.1)	0.237
Scolarità			0.147
• medie	45 (48.9)	18 (64.2)	
• superiori	31 (33.7)	9 (32.1)	
• università	16 (17.4)	1 (3.6)	
Scolarità ≥10 aa, n (%)	46 (50)	10 (35.7)	0.202
Anestesia pregresse ≥1, n (%)	61 (66.3)	20 (71.4)	0.653
Intervento, n (%)			0.545
• CABS	41 (44.6)	12 (42.9)	
• Valvolare	51 (55.4)	16 (57.1)	
CEC			
• T media, °C	34.1 [33.3-34.5]	34.1 [33.5-34.5]	0.992
• Ipotermia <35 °C, n (%)	85 (93.4)	23 (82.1)	0.127
• Ipotermia			0.195
▪ Ipotermia ≥35 °C, n (%)	7 (7.7)	5 (17.5)	
▪ Ipotermia 32-35 °C, n (%)	82 (90.1)	22 (78.6)	
▪ Ipotermia <32 °C, n (%)	2 (2.2)	1 (3.4)	

• PAM, mmHg	68.3 [62.2-73.8]	68.7 [63.6-73.3]	0.778
• PAM <65 mmHg, n (%)	31 (33.7)	11 (39.3)	0.653
• Glicemia, mmol/L	9.2 [8-10.3]	9.9 [8.5-10.4]	0.384
• Glicemia, >10 mmol/L	35 (35.2)	13 (48.1)	0.262
• Durata CEC, min	109 [90-132]	113 [98-135]	0.780
• ≥ 110 min, n (%)	46 (50)	15 (53.6)	0.830
• Incremento °C/min	0.09 [0.06-0.12)	0.12 [0.09-0.13)	0.113
• Incremento °C/min ≥0.1, n (%)	33 (36.3)	19 (67.9)	0.004

Abbreviazioni: M – F, maschio femmina; BMI, Body Mass Index; CABG, Coronary Artery Bypass Surgery; CEC, circolazione extra corporea; T media, temperatura media; PAM, pressione arteriosa media.

Per le variabili a rischio DNR e per la variabile “valore medio della pressione arteriosa media (PAM)”, non a rischio DNR, è stato valutato il diagramma box-plot o scatola e baffi.

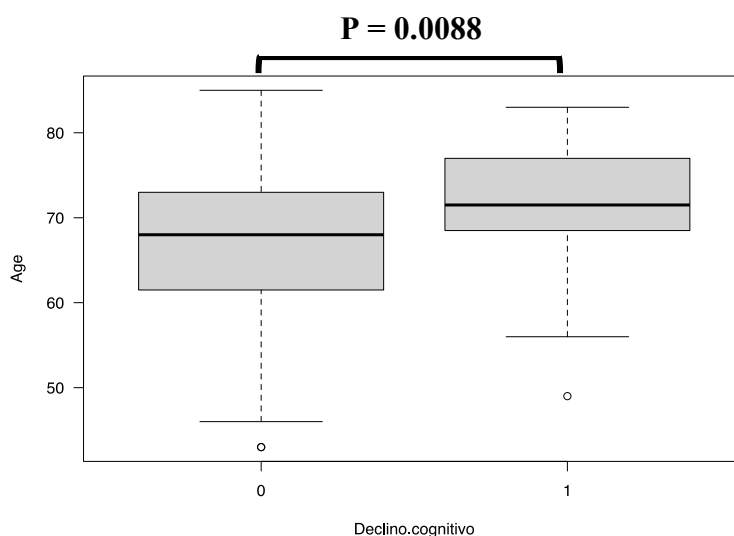


Figura 9: Grafico box-plot relativo alla variabile "Età", in ordinata, e presenza di declino cognitivo (1) e assenza di declino cognitivo (0), in ascissa. La mediana relativa all'età nel caso di assenza di declino cognitivo è inferiore rispetto a quella del gruppo in presenza di declino cognitivo. Il primo e il terzo quartile e la mediana sono infatti più alti nel box plot a destra, quello riferito alla presenza di DNR, rispetto a quello di sinistra. Ciò significa che i pazienti con DNR sono più anziani; tuttavia in questo secondo grafico è presente un outlier, indice di una persona giovane affetta da DNR.

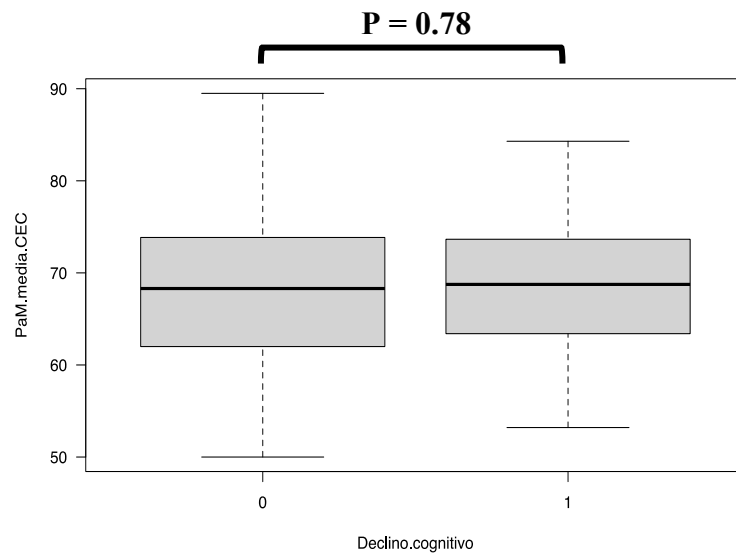


Figura 10: Grafico box-plot relativo alla variabile "Pressione arteriosa media" , in ordinata, e presenza di declino cognitivo (1) e assenza di declino cognitivo (0), in ascissa: in questo caso il primo, la mediana e il terzo quartile del gruppo con DNR sono molto simili ai corrispondenti nel grafico a sinistra. Non è possibile notare particolari differenze se non che i baffi, in questo corrispondenti al minimo e al massimo, nel grafico a sinistra coprono un range leggermente più elevato.

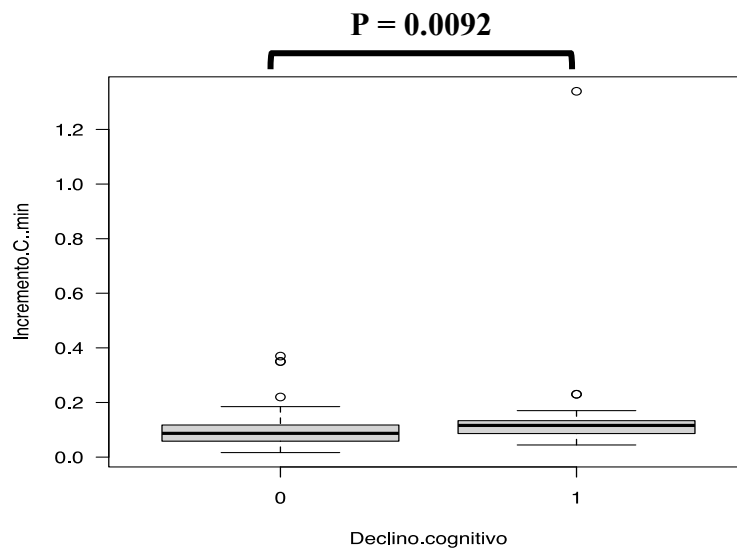


Figura 11: Grafico box-plot relativo alla variabile "Incremento C°/min", in ordinata, e presenza di declino cognitivo (1) e assenza di declino cognitivo (0), in ascissa. Anche in questo grafico possiamo notare che, come nel caso per la variabile età, il primo e il terzo quartile e la mediana sono più alti nel box plot a destra, quello riferito alla presenza di DNR, rispetto a quello di sinistra.

Tabella V. Regressione logistica multivariata per insorgenza di DNR

Variabili		Regression model					Fitted regression model				
Dipendenti	Indipendenti	VIF	OR	L95%CI	U95%CI	p-value	OR	L95%CI	U95%CI	p-value	
DNR	Sesso (M)	1.295	0.502	0.148	1.710	0.270					
	Età ≥65 aa	1.147	3.460	0.821	14.60	0.090	4.460	1.160	17.10	0.029	
	BMI ≥30	1.123	0.330	0.056	1.920	0.217	0.271	0.049	1.480	0.131	
	Scolarità ≥10	1.196	0.697	0.230	2.110	0.523					
	Anestesia ≥1	1.108	1.060	0.345	3.240	0.922					
	CABS	1.573	0.884	0.251	3.110	0.847					
	Ipotermia ≤35	1.315	0.168	0.028	0.993	0.049	0.250	0.056	1.13	0.071	
	Ipotensione ≤65	1.116	1.220	0.410	3.650	0.718					
	Glicemia ≥10	1.044	1.950	0.701	5.450	0.200					
	CEC ≥110	1.106	1.720	0.605	4.900	0.308					
	Warming ≥0.1	1.162	5.480	1.850	16.20	0.002	5.530	1.990	15.30	0.001	

Abbreviazioni: M – F, maschio/femmina; BMI, Body Mass Index; CABG, Coronary Artery Bypass Surgery; CEC, circolazione extra corporea; T media, temperatura media; PAM, pressione arteriosa media. VIF: Fattore di Inflazione della Varianza; OR: Odds Ratio; 95%CI: 95% intervallo di confidenza; L95%CI limite inferiore 95%CI; U95%CI: limite superiore 95%CI. Significatività: $p < 0.05$.

Nella prima colonna si sono analizzate le variabili con un modello di regressione logistica multivariata calcolando il parametro VIF, fattore di inflazione della varianza, che analizza la presunta multicollinearità tra variabili considerate nel modello.

Nella seconda colonna si è utilizzato il modello potenziato di regressione logistica multivariata: le variabili che impattano sono “Età” e “Incremento °C/min”.

5. DISCUSSIONE

5.1 L'incidenza di Delayed Neurocognitive Recovery

L'incidenza di DNR ovvero, l'insorgenza di deficit cognitivo in almeno due test neuropsicologici postoperatori rispetto ai test preoperatori (nuova insorgenza) oppure l'insorgenza di deficit cognitivo in un test (nuova insorgenza) unito a un peggioramento nel test MoCA definito come perdita di 2 punti rispetto al preoperatorio, è del 23.4% nel nostro campione in studio.

In generale studi indicano che in pazienti operati per chirurgia cardiaca senza cut off per età, il DNR (misurato ad una settimana post operatoria) è del 47.5% (7), tra il 50 – 70 % (19) oppure 53 % (67). Il POCD invece è 28.9% (7), tra il 13 – 40 % a 1 anno (19), 24 % a sei mesi (67) oppure 60 % a 3 mesi (9). Per quanto riguarda invece la chirurgia non cardiaca, il DNR è del 25 % (68) e per pazienti con età maggiore di 60 anni 28.5 % (69). Il POCD invece a tre mesi è dell'11.7 % per interventi non cardiaci e in particolare 22 % per interventi all'anca (9) o 10 % (68).

Da questi dati si possono trarre le seguenti conclusioni generali:

- La chirurgia cardiaca induce maggiormente DNR o POCD rispetto a interventi di chirurgia maggiore non cardiaca
- In entrambi i tipi di chirurgia l'incidenza di DNR è maggiore dell'incidenza di POCD relativo
- L'incidenza analizzata in questo studio è risultata inferiore a quella riportata in letteratura, soprattutto per quanto riguarda la chirurgia cardiaca. Tuttavia non sono nemmeno presenti revisioni sistematiche che diano un dato univoco, ciò a causa dei differenti tipi di test utilizzati, a causa delle diverse tempistiche e dei campioni in studio differenti soprattutto per età (70).

5.2 Discussioni delle variabili significative

5.2.1 Variabili demografiche

Nell'analisi l'aumento dell'età è risultato essere significativo con $p=0.029$; il suo OR (95%IC) = 4.46 (1.160-17.10), indica invece una associazione causale: una maggiore età è un fattore di rischio per l'insorgenza di DNR. Nel nostro campione i pazienti con DNR sono 28 e di questi l'85.7%, cioè 24, hanno un'età ≥ 65 anni.

Questo elemento è confermato da numerosi studi (15) (16) tanto che altri studi selezionano direttamente la popolazione sopra i 60/65 anni di età. (71) (72) In accordo con l'International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD), uno studio fatto proprio sul paziente geriatrico, l'incidenza di DNR nei pazienti geriatrici è del 25.8% mentre l'incidenza di POCD è del 10%; questo studio concorda che nell'anziano questa condizione, relativamente lieve e transitoria, può esacerbare una fragilità già presente e portare ad un decadimento delle condizioni generali, fisiche e psicologiche. (68)

Come detto anche precedentemente, l'atrofia e i rimodellamenti a livello cerebrale sono i responsabili di questo dato. Dal punto di vista anatomico, non solo alterazioni alla rete neuronale imputabili all'età, ma anche modifiche della glia, degli astrociti, delle cellule mast neuronali, delle sinapsi e dei neurotrasmettitori possono contribuire all'insorgenza di declino cognitivo post operatorio. Oltre a quest'ultimo si è visto che anche il lobo frontale, la principale area del cervello che controlla il comportamento, è più sensibile all'età di altri lobi, e potrebbe essere quindi un responsabile importante nell'insorgenza di declino cognitivo. (73) Ulteriori studi hanno invece osservato che sembra interessata la corteccia cingolata media (MCC). (18)

Dal punto di vista fisiopatologico invece è stato accertato che stimoli esterni, così come può essere un intervento chirurgico e quindi un forte stimolo infiammatorio, influiscano in maniera età-correlata sul SNC: il cervello è strettamente connesso alla periferia, infatti il ruolo dell'infiammazione periferica nell'insorgenza di patologie come depressione, schizofrenia, AD e demenza è già stato accertato. Studi preclinici hanno dimostrato che la proteina SB100, damage-associated molecular pattern (DAMP), è indice di neurodegenerazione e di danno neuronale: si trova quindi nel paziente anziano sia qualora ci fosse un danno neuronale già presente, sia qualora insorgesse POCD o POD. Altre proteine dell'infiammazione, come IL6 o HMGB1, sono state correlate a declino cognitivo post operatorio nel paziente geriatrico. (73)

In generale questi cambiamenti limitano la capacità del paziente di rispondere a stress come l'anestesia e la chirurgia.

Non va dimenticato poi che le basi molecolari del declino cognitivo sembrano essere le stesse di morbo di Alzheimer e demenza in generale (11), patologie connesse prevalentemente all'avanzare dell'età.

Un fattore correlato poi allo sviluppo di POCD e DNR, ben documentato in letteratura, è la bassa scolarità. Molto spesso maggiore età e bassa scolarità sono accoppiate (9): nel

nostro campione pochi pazienti sono molto istruiti (14.2%) e l'istruzione secondo la letteratura rappresenta un fattore protettivo.

Un interessante studio ha tracciato la relazione tra scolarità e demenza, patologia non uguale ma strettamente correlata a DNR. In esso si espongono varie considerazioni su come definire la scolarità (se classificarla per classi in base al titolo di studi oppure se porre un cut off in cui individuare una scolarità alta o bassa) e su come poi valutare la scolarità nel suo insieme (differenza di istruzione tra sesso, etnia, età). In base a queste valutazioni lo studio indica che più che l'istruzione nell'insorgenza di demenza è importante l'“educazione”, e quindi il contesto di crescita nella vita. (74)

Il concetto di educazione è ben rappresentato nell'immagine sottostante.

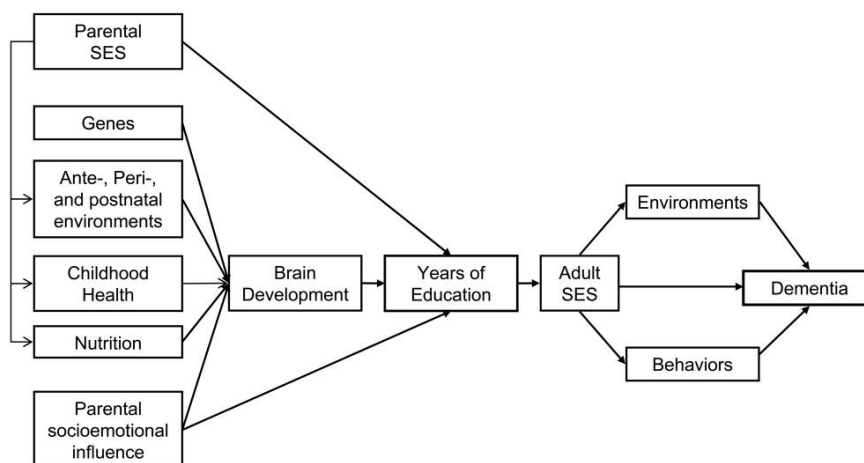


Figura 12: Modello di sviluppo nella durata della vita della relazione tra educazione e demenza.

5.2.2 Variabili procedurali

In questo gruppo, è risultata significativa la variabile “Velocità di riscaldamento” $p=0.024$. L' OR (95%IC) = 3.53 (1.155-8.81) indica che una maggiore velocità di riscaldamento è moderatamente (perché OR prossimo a 3) associata allo sviluppo di DNR. L' OR (95%IC) = 5.538 (1.592-19) indica di nuovo che una maggiore velocità di riscaldamento è moderatamente associata allo sviluppo di DNR.

Per discutere di questa variabile significativa si mettono in correlazione tre elementi, la temperatura durante la CEC, l'autoregolazione cerebrale e la velocità di riscaldamento C°/min , che sono tra loro interconnessi.

L'ipotermia durante CEC è utilizzata per proteggere gli organi durante la chirurgia cardiaca, in particolare il SNC: abbassando la temperatura infatti si abbassa il

metabolismo e si riducono quindi le richieste metaboliche dell'organo. A dimostrazione di ciò viene utilizzata la misurazione del consumo metabolico cerebrale di ossigeno, Cerebral Metabolic rate of Oxygen (CMRO₂), che si divide in funzionale e strutturale: a riposo equivale a $3.5 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, di questo il 60% è utilizzato per supportare la funzione elettrofisiologica cerebrale (CMRO₂ funzionale) e il rimanente 40% è utilizzato per mantenere l'integrità cellulare (CMRO₂ strutturale). L'ipotermia riesce ad abbassare entrambi: ogni grado centigrado in meno abbassa del 6-7% il CMRO₂ totale; questo non avviene per esempio con l'utilizzo di farmaci anestetici, che diminuiscono soltanto il CMRO₂ funzionale. La relazione tra temperatura e CMRO₂ è descritta da un indice, Q₁₀, che indica quanto il metabolismo cerebrale decresce con un abbassamento di temperatura di 10°C. (75) (76)

Il flusso sanguigno cerebrale, Cerebral Blood Flow (CBF) è accoppiato alle esigenze metaboliche, al fine di portare ossigeno in risposta alle diverse necessità della corteccia cerebrale. Infatti uno stato di ipossia arteriosa ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) porta ad una vasodilatazione arteriolare così come uno stato di iperossia porta ad un aumento delle resistenze arteriolari e una diminuzione del CBF. (77) In un giovane adulto sveglio, il CBF è $50 \text{ mL} \cdot 100^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (80% alla sostanza bianca e il 20% alla sostanza grigia) mentre durante la CEC ipotermica cala di circa il 50%, portandosi a $25 \text{ mL} \cdot 100^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Il cervello mette da parte piccoli stores di ATP, per cui il mantenimento di un adeguato flusso cerebrale, che porta ossigeno, è cruciale, si parla infatti di "*flow-metabolism coupling*": quando quindi il metabolismo cala, cala anche il CBF. (78)

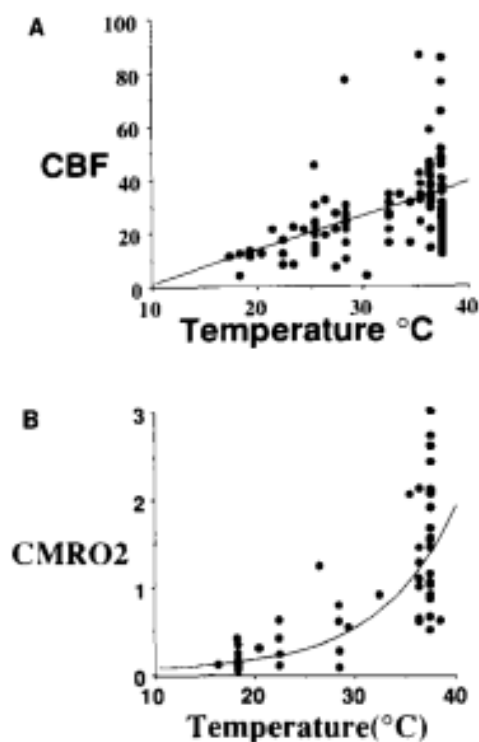


Figura 13: (A) Il CBF diminuisce in maniera lineare al diminuire della temperatura; (B) Il metabolismo cerebrale cala in maniera esponenziale al diminuire della temperatura.

Si è visto che l'ipotermia e la velocità di riscaldamento alterano l'autoregolazione cerebrale. Il monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale è eseguito mediante la rilevazione della velocità del flusso delle arterie cerebrali medie destre e sinistre con Ecodoppler Transcranico, transcranial Doppler (TCD): cambiamenti delle onde arteriose sono stati collegati a cambiamenti spontanei della pressione arteriosa. Si è visto che durante il riscaldamento il flusso cerebrale è alterato, condizione data dal flusso non pulsatile della CEC e dallo stress infiammatorio in risposta all'intervento. (79)

Anche il riscaldamento stesso, dopo ipotermia, potrebbe portare ad alterazioni cerebrali a causa di picchi ipertermici non voluti. Questi possono essere causati da:

1. La cannula del sangue riscaldato è posizionata in aorta vicino alla base dei vasi cerebrali.
2. Il SNC ha, in proporzione con il resto del corpo, una maggiore rete vascolare, per cui a parità di sangue scaldato immesso il SNC ne riceve una maggiore quantità
3. C'è da tenere in considerazione poi che la temperatura misurata a livello rettale o vescicare sottostima la temperatura a livello del SNC per cui si potrebbe inavvertitamente avere uno stato di ipertermia a livello cerebrale.

L'ipertermia può far verificare una serie di eventi nocivi per il SNC(75).

Anche l'elevata velocità di riscaldamento presa singolarmente può portare a danno neurologico e neurocognitivo. La velocità di riscaldamento "*rate rewarming*" elevata è stata associata a declino cognitivo post operatorio. La causa di ciò può essere data da un mismatch tra CBF e CMRO₂: nella fase di riscaldamento il metabolismo cellulare si riattiva e necessita di ossigeno, tuttavia può non ricevere ossigeno a sufficienza e andare incontro a stress cellulare. Questo aspetto è particolarmente rilevante per esempio nel paziente diabetico che presenta un meccanismo di autoregolazione cerebrale alterato. È stato infatti notato che durante la fase di riscaldamento saturazione venosa nel sangue refluo del bulbo della vena giugulare interna, Jugular venous oxygen saturation (SjvO₂) è bassa, indicando un'insufficiente apporto di O₂ al cervello, dimostrato anche da una diminuzione dell'attività cerebrale all'EEG. (80)

Sono anche stati eseguiti studi preclinici su ratti: l'analisi degli effetti cellulari sul snc, attraverso immunoistochimica e immunofluorescenza dopo due tipi di velocità di riscaldamento, ha mostrato neuroinfiammazione ed edema cerebrale nel ratto scaldato più velocemente. (81)

Nel nostro campione generale la velocità di riscaldamento media è stata di 0.15°C/min, con un minimo di 0.03°C/min e un massimo di 1.8°C/min. Da linee guida il riscaldamento deve avvenire tra i 0.2-0.5 °C/min (82), quindi nel range anche del nostro studio. La variabile velocità dipende da elementi quali una maggiore ipotermia, un maggiore BMI, una tipologia di ossigenatore (acciaio, poliuretano, polietilene), la tipologia di intervento e la durata della CEC: in merito a questo parametro quindi dovrebbero essere condotti studi più approfonditi, analizzando la variabile per sottogruppi poiché le linee guida sono state rispettate in entrambe le popolazioni. È da tenere presente che l'eziologia del deterioramento cognitivo è multifattoriale, elemento presente in letteratura (10) (83) (84) e che quindi risulta più difficile individuare un elemento preciso responsabile. Vari elementi agiscono insieme e l'intervento chirurgico e l'anestesia fungono da trigger: durante la consulenza anestesologica, è importante valutare la funzione cognitiva del paziente, in particolare anziano, con test neuropsicologici. Proprio a causa della multifattorialità, risulta difficile individuare un unico biomarker che sarebbe sicuramente utile in sede preoperatoria associato agli studi neuropsicologici. Prendendo in considerazione che l'anestesia sembra causare neuroinfiammazione e danno cerebrale,

alcuni possibili markers sierici e del liquido cerebrospinale sono stati individuati e tra questi la PCR (85), IL-6 (85) (86) , IL8 (85), SB100 (85) (86) (73) (87), NSE (85) (87) (88). Anche proteine connesse con l'AD sembrano possano essere utilizzate (proteina tau e beta amiloide) (87) (11).

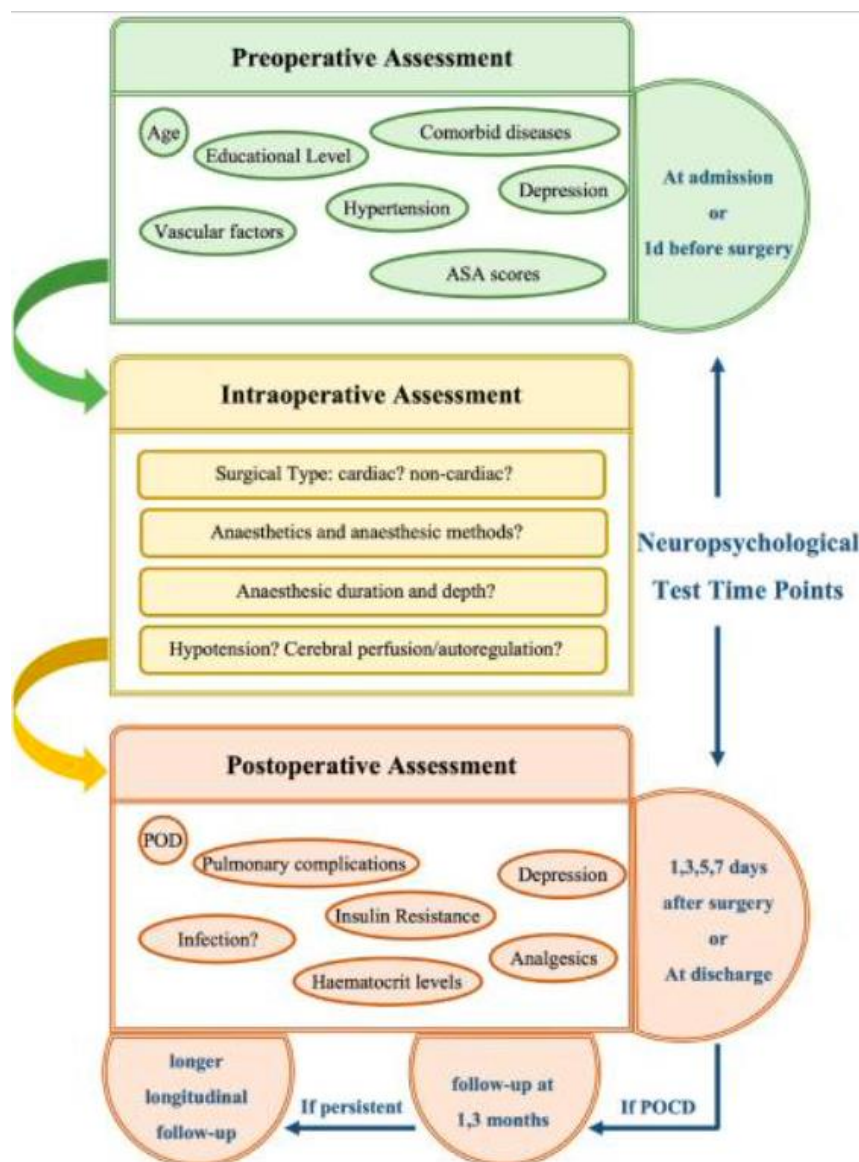


Figura 14 Una strategia proposta per identificare i fattori di rischio di POCD è presentata nel diagramma di flusso. I fattori di rischio possono essere classificati come fattori di rischio preoperatorio, intraoperatorio e postoperatorio e valutati di conseguenza. I test neuropsicologici devono essere effettuati al ricovero o 1 giorno prima dell'intervento chirurgico, 1, 3, 5 e 7 giorno dopo l'intervento o alla dimissione. Quando il POCD è presente in momenti successivi all'intervento chirurgico, ulteriori test neuropsicologici verranno eseguiti al follow-up a 1 e 3 mesi e possono essere eseguiti nuovamente durante il follow-up longitudinale.

6. CONCLUSIONI

Lo studio condotto suggerisce un'incidenza inferiore di Delayed Neurocognitive Recovery (DNR) nella popolazione cardiocirurgica rispetto a quella indicata da altri studi (23.4%): tale risultato è più simile ad interventi di chirurgia maggiore non cardiaca che a interventi di chirurgia cardiaca.

Nella popolazione in studio, la variabile demografica risultata significativa è l'età ($p=0.029$). Il risultato è in linea con la letteratura: una maggiore età è un fattore di rischio di sviluppo di DNR. L'atrofia e i rimodellamenti a livello cerebrale nell'anziano sono i responsabili di questo dato. Stimoli esterni, così come può essere un intervento chirurgico e quindi un forte stimolo infiammatorio, influiscano in maniera età-correlata sul SNC. Molto spesso maggiore età e bassa scolarità sono accoppiate: un'elevata scolarità è infatti un fattore protettivo.

La variabile procedurale risultata significativa è la velocità di riscaldamento C°/min ($p=0.001$). Nella fase di riscaldamento il metabolismo cellulare si riattiva e necessita di ossigeno, tuttavia può non ricevere ossigeno a sufficienza e andare incontro a stress cellulare: una maggiore velocità di riscaldamento favorisce questo elemento e risulta un fattore di rischio per lo sviluppo di DNR. Connesse a questa variabile c'è l'ipotermia, che durante la CEC è utilizzata per proteggere gli organi in particolare il SNC: l'ipotermia potrebbe portare ad alterazioni cerebrali a causa di picchi ipertermici non voluti. L'ipotermia e la velocità di riscaldamento elevata alterano anche il meccanismo di autoregolazione cerebrale, non garantendo un adeguato flusso di sangue al SNC.

Sebbene l'eziopatogenesi del disturbo sia multifattoriale, questo studio ha esaminato l'incidenza di DNR, per un futuro correlarla con POCD, per fornire degli strumenti di screening entro le tempistiche di dimissione (5-7 giorni dall'intervento) e intercettare pazienti che potrebbero necessitare di percorsi di monitoraggio o riabilitativi specifici per prevenire le complicanze di POCD a lungo termine, quali l'aumento della mortalità, la diminuzione della qualità della vita, la perdita prematura di indipendenza dell'anziano e la più comune disabilità lavorativa.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. 2018, *Br J Anaesth*, Vol. 121, p. 1005 - 1012.
2. Growdon, Matthew E., et al. *Delirium. [a cura di] et al. Eds. Jeffrey B. Halter. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. s.l. : McGraw Hill, 2022.*
3. Janjua MS, Spurling BC, Arthur ME. *Postoperative Delirium. s.l. : Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.*
4. Risk for post-operative delirium related to comorbidities in older adult cardiac patients: An integrative review. Ramos MD, Vergara FH, Shackelford J, et al. 2022, *J Clin Nurs*. Epub ahead of print.
5. Anaesthetic depth and delirium after major surgery. Linassi F, Maran E, Spano L, Zanatta P, Carron M. 127, 2022, *Comment on Br J Anaesth*, p. 704 - 712.
6. The sensitivity and specificity of statistical rules for diagnosing delayed neurocognitive recovery with Montreal cognitive assessment in elderly surgical patients: A cohort study. Hu, Jian et al. 99, 2020, *Medicine*, p. e21193.
7. Targeted temperature management in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis on postoperative cognitive outcomes. . Linassi F, Maran E, De Laurenzis A, Tellaroli P, Kreuzer M, Schneider G, Navalesi P, Carron M. 128, 2022, *Br J Anaesth*, p. 11-25.
8. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. Evered, Lisbeth A. PhD*,† e Silbert, Brendan S. MB, BS*,†. 127, 2018, *Anesthesia & Analgesia*, p. 496 - 505.
9. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: What we need to know and do. Needham, M.J., Webb, C.E. e Bryden, D.C. 119, 2017, *Br. J. Anaesth.*, p. i115 - i125.
10. Perioperative Neurocognitive Disorder: State of the Preclinical Science. . Eckenhoff RG, Maze M, Xie Z, Culley DJ, Goodlin SJ, Zuo Z, Wei H, Whittington RA, Terrando N, Orser BA, Eckenhoff MF. 2020, *Anesthesiology*, Vol. 132, p. 55 - 68.
11. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Loughton KM, Volitakis I, Cowie T, Cherny RA, Masters CL, Li QX. 2009, *Ann Thorac Surg.* , Vol. 88, p. 1426 - 32.
12. Anesthesia/surgery induces cognitive impairment in female Alzheimer's disease transgenic mice. hang C, Zhang Y, Shen Y, Zhao G, Xie Z, Dong Y. 2017, *J Alzheimers Dis JAD.*, Vol. 57, p. 505 - 18.
13. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice. Wu J, Zhang M, Li H, Sun X, Hao S, Ji M, et al. 2016, *Behav Brain Res.* , Vol. 305, p. 115 - 21.

14. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. 2019, *Med Sci Monit.*, Vol. 25, p. 3262 - 70.
15. Special Considerations for the Aging Brain and Perioperative Neurocognitive Dysfunction. . Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. 2019, *Anesthesiol Clin*, Vol. 37, p. 521–536.
16. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. Terri G. Monk, B Craig Weldon, Cyndi W. Garvan, Duane E. Dede, Maria T. van der Aa, Kenneth M. Heilman, Joachim S. Gravenstein. 2008, *Anesthesiology*, Vol. 108, p. 18–30.
17. Butterworth IV J.F., & Mackey D.C. Geriatric anesthesia. [a cura di] Wasnick J.D. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6. s.l. : McGraw Hill, 2018.
18. Preoperative Altered Spontaneous Brain Activity and Functional Connectivity Were Independent Risk Factors for Delayed Neurocognitive Recovery in Older Adults Undergoing Noncardiac Surgery. . Jiang Z, Zhang X, Lv Y, Zheng X, Zhang H, Zhang X, Jiang C, Lin G, Gu W. 2020, *Neural Plast.*
19. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. Belrose JC, Noppens RR. 2019, *BMC Anesthesio*, Vol. 19, p. 241.
20. Postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer disease. B., Işık. 2015, *Turk J Med Sci.*, Vol. 45, p. 1015 - 1019.
21. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. Cao L, Wang K, Gu T, Du B, Song J. 2014, *Int J Neurosci.*, Vol. 124, p. 478 - 485.
22. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. . reaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, Smith AE, Keage HAD. 2020, *J Am Heart Assoc.*, Vol. 9, p. e017275.
23. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. 2007, *Anesthesiology*, Vol. 106, p. 423 - 430.
24. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, et al. 2009 , *Int J Environ Res Public Health*, Vol. 6, p. 2725 - 2739.
25. Perioperative neurocognitive dysfunction: thinking from the gut? Aging (Albany NY). Xu X, Hu Y, Yan E, Zhan G, Liu C, Yang C. 2020, *Aging (Albany NY)*, Vol. 12, p. 15797 - 15817.
26. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD, Schoemaker RG. 2016, *Brain Behav Immun.*, Vol. 54, p. 178 - 193.

27. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article, . andeep Bhushan, Yuan Li, Xin Huang, Han Cheng, Ke Gao, Zongwei Xiao,. 2021, International Journal of Surgery,, Vol. 95.
28. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. . Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. 2009, Ann Thorac Surg, Vol. 87, p. 36 - 44.
29. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100beta protein. Bayram H, Erer D, Iriz E, Zor MH, Gulbahar O, Ozdogan ME. 2012, Perfusion, Vol. 27, p. 56 - 64.
30. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. Goto T, Maekawa K. 2014, J Anesth, Vol. 28, p. 242 - 248.
31. Cardiopulmonary Bypass Alone Does Not Cause Postoperative Cognitive Dysfunction Following Open Heart Surgery. Soenarto RF, Mansjoer A, Amir N, Aprianti M, Perdana A. 2018, Anesth Pain Med. , Vol. 8, p. e83610.
32. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. Greaves D., Ross TJ., Ghezzi ES., Keage HAD., Psaltis PJ., Davis DHJ., et al. . 2020, J Am Heart Assoc., Vol. 9, p. e017275.
33. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. . Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V. 2015, Eur J Cardiothorac Surg., Vol. 47, p. 447 - 454.
34. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. . Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. 2008, Eur J Cardiothorac Surg., Vol. 33, p. 560 - 565.
35. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. Vu T, Smith JA. 2022, Front Psychiatry, Vol. 13, p. 884907.
36. Update on the Mechanism and Treatment of Sevoflurane-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction. Wang CM, Chen WC, Zhang Y, Lin S, He HF. s.l. : Front Aging Neurosci, 2021, Vol. 13, p. 702231.
37. Management of temperature during and after cardiac surgery. . NA., Nussmeier. 2005, Tex Heart Inst J. , Vol. 32, p. 472 - 6.
38. Temperature changes of ≥ 1 degree C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG. 1995, Anesthesiology, Vol. 83, p. 325 - 335.

39. Reliability of different body temperature measurement sites during normothermic cardiac surgery. . Sastre JA, López T, Moreno-Rodríguez MA, Reta-Ajo L, Rubia-Martín MC, Díez-Castro R. 2022, *Perfusion*, Vol. 8, p. 2676591211069918.
40. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reves JG, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF, (NORG), Neurologic Outcome Research Group e Center., Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart. 2002, *Stroke*, Vol. 33, p. 537 - 41.
41. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. . Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, Landolfo KP, Reves JG, Blumenthal JA, Newman MF e Center., Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart. 2002, *Anesth Analg*, Vol. 94, p. 4 - 10.
42. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. Patel N, Minhas JS, Chung EM. 2015, *Cardiovasc Psychiatry Neurol* .
43. Blood pressure and brain injury in cardiac surgery: a secondary analysis of a randomized trial. . Vedel AG, Holmgaard F, Danielsen ER, Langkilde A, Paulson OB, Ravn HB, Rasmussen LS, Nilsson JC. 2020, *Eur J Cardiothorac Surg*, Vol. 58, p. 1035-1044.
44. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. . Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, Smith LR, Towner EA, Reves JG. 1995, *Anesth Analg.*, Vol. 81, p. 236-242.
45. Efeito de dois protocolos de controle glicêmico diferentes sobre a disfunção cognitiva após cirurgia de revascularização do miocárdio [The effect of two different glycemic management protocols on postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass surgery]. Kurnaz P, Sungur Z, Camci E, Sivrikoz N, Orhun G, Senturk M, Sayin O, Tireli E, Gurvit H. 2017, *Rev Bras Anesthesiol.* , Vol. 67, p. 258-265.
46. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. . Schricker T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorzian R, Pruessner JC. 2014, *PLoS One*, Vol. 9, p. e99661.
47. Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. . Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, Hill SE, Smith PK, Blumenthal JA, Reves JG, Newman MF. 2007, *Anesthesiology*, Vol. 107, p. 577 - 584 .
48. The neurocognitive outcomes of hemodilution in adult patients undergoing coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass. Soliman R, Saad D, Abukhudair W, Abdeldayem S. 2022, *Ann Card Anaesth*, Vol. 25, p. 133-140.

49. Perspective on Cerebral Microemboli in Cardiac Surgery: Significant Problem or Much Ado About Nothing? . Mitchell SJ, Merry AF. 2015, *J Extra Corpor Technol.*, Vol. 47, p. 10-15.
50. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: An interaction of pain and age. . Moriarty O, Ruane N, O'Gorman D, Maharaj CH, Mitchell C, Sarma KM, et al. 2017, *Front Behav Neurosci* , Vol. 11, p. 100.
51. Neurological dysfunction after cardiac surgery and cardiac intensive care admission: A narrative review part 2: Cognitive dysfunction after critical illness; potential contributors in surgery and intensive care; pathogenesis; and therapies to prevent/treat perioperative neurological dysfunction. MC., Kapoor. 2020, *Ann Card Anaesth.*, Vol. 23, p. 391-400.
52. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. 2007, *JAMA*, Vol. 298, p. 2644-2653.
53. Minimizing ICU Neurological Dysfunction with Dexmedetomidine-induced Sleep (MINDDS): protocol for a randomised, double-blind, parallel-arm, placebo-controlled trial. . Shelton KT, Qu J, Bilotta F, Brown EN, Cudemus G, D'Alessandro DA, Deng H, DiBiasio A, Gitlin JA, Hahm EY, Hobbs LE, Houle TT, Ibala R, Loggia ML, Pavone KJ, Shaefi S, Tolis G, Westover MB, Akeju O. 2018, *BMJ Open*, Vol. 8, p. e020316.
54. Diagnosis, prevention, and management of delirium in the intensive cardiac care unit. Cortés-Beringola A, Vicent L, Martín-Asenjo R, Puerto E, Domínguez-Pérez L, Maruri R, Moreno G, Vidán MT, Fernando Arribas, Bueno H. 2021, *Am Heart J.* , Vol. 232, p. 164-176.
55. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. Ruichun Wang, Junping Chen, and Guorong Wu. Nov 2015, *Int J Clin Exp Med*, Vol. 8, p. 21208 - 21214.
56. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. Fan, Yunxia et al. 2017, *Journal of clinical anesthesia* , Vol. 39, p. 77 - 81.
57. Postoperative cognitive disorders. Monk, Terri G, and Catherine C Price. 2011, *Current opinion in critical care*, Vol. 17, p. 376 - 381.
58. An update on postoperative cognitive dysfunction. Tsai TL., Sands LP., Leung JM. 2010, *Adv Anesth*, Vol. 28, p. 269 - 284.
59. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Murkin JM., Newman SP., Stump DA., Blumenthal JA. 1995, *Ann Thorac Surg*, Vol. 59, p. 1289–95.
60. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. Vu, Tony, and Julian A Smith. 2022, *Frontiers in psychiatry*, Vol. 13, p. 884907.

61. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. 2018, *Clin Interv Aging*, Vol. 13, p. 2267 - 2273.
62. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, Titi L, Paoloni FP, Rosa G. 1, 2013, *Br J Anaesth*, Vol. 110, p. 113 - 120.
63. Intranasal Insulin Administration to Prevent Delayed Neurocognitive Recovery and Postoperative Neurocognitive Disorder: A Narrative Review. Badenes R, Qeva E, Giordano G, Romero-García N, Bilotta F. 2021, *Int J Environ Res Public Health*, Vol. 18, p. 2681.
64. Postoperative delirium and neurocognitive disorders. Migirov A, Chahar P, Maheshwari K. 2021, *Curr Opin Crit Care*. , Vol. 27, p. 686 - 693.
65. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. 2017, *Eur J Anaesthesiol.*, Vol. 34, p. 776 - 784.
66. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. Habibi MR, Habibi V, Habibi A, Soleimani A. 2018, *Expert Rev Clin Pharmacol.*, Vol. 11, p. 361 - 371.
67. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. 2001, *N Engl J Med*, Vol. 344, p. 395-402.
68. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen, P. Houx, H. Rasmussen, J. Canet, P. Rabbitt, J. Jolles, K. Larsen, C.D. Hanning, O. Langeron, T. Johnson, P.M. Lauven, P.A. Kristensen, A. Biedler, H. van Beem, O. Fraidakis, J.H. Silverstein, J.E. Beneken, J.S. Gravenstein. 1998, *Lancet (London, England)*, Vol. 351, p. 857 - 861.
69. Postoperative cognitive dysfunction in older surgical patients associated with increased healthcare utilization: a prospective study from an upper-middle-income country. Suraarunsumrit P, Pathonsmith C, Srinonprasert V, Sangarunakul N, Jiraphorncharas C, Siriussawakul A. 2022, *BMC Geriatr.* , Vol. 22, p. 213.
70. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER. 2010, *Acta Anaesthesiol Scand.*, Vol. 54, p. 663 - 677.
71. The sensitivity and specificity of statistical rules for diagnosing delayed neurocognitive recovery with Montreal cognitive assessment in elderly surgical patients: A cohort study. . Hu J, Li CJ, Wang BJ, Li XY, Mu DL, Wang DX. 2020, *Medicine (Baltimore)*, Vol. 99, p. e21193.

72. ABCA7 rs3764650 Polymorphism is Associated with Delayed Neurocognitive Recovery. Yu L, Ji H, Zhou M, Guo Y, Liu J, Lei D, Han C, Ma T. 2022, *Pharmgenomics Pers Med*, Vol. 15, p. 301 - 309.
73. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. 2020, *Exp Gerontol.* , Vol. 130, p. 110791.
74. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. Sharp ES, Gatz M. 2011, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, Vol. 25, p. 289-304.
75. A Core Review of Temperature Regimens and Neuroprotection During Cardiopulmonary Bypass: Does Rewarming Rate Matter? Grigore, Alina M. MD, MHS, FASE*, et al. 2009, *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 109, p. 1741-1751.
76. Cerebral Blood Flow and Metabolism During Cardiopulmonary Bypass. Randall M. Schell, MD, Frank H. Kern, MD, William J. Greeley, MD, Scott R. Schulman, MD, Peter E. Frasco, MD, Narda D. Croughwell, CRNA, Mark Newman, MD, and J.G. Reves, MD. 1993, *Anesthesia Analgesia*, Vol. 76, p. 849 - 865.
77. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. A. J. Johnston, L. A. Steiner, A. K. Gupta and D. K. Menon. 2003, *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 90, p. 774-786.
78. What Are the Normal Levels of Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Bypass in Humans? Donald S. Prough, MD, and Anne T. Rogers, MBChB. 1993, *Anesthesia Analgesia*, Vol. 73, p. 690 - 693.
79. Impaired Autoregulation of Cerebral Blood Flow During Rewarming from Hypothermic Cardiopulmonary Bypass and Its Potential Association with Stroke. Brijen Joshi, MD* Kenneth Brady, MD* Jennifer Lee, MD* Blaine Easley, MD* Rabi Panigrahi, MD* Peter Smielewski, PhD† Marek Czosnyka, PhD† Charles W. Hogue, Jr., MD*. 2010, *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 110, p. 321 - 328.
80. The Rewarming Rate and Increased Peak Temperature Alter Neurocognitive Outcome After Cardiac Surgery. rigore, Alina M. MD*,, et al. 2002, *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 94, p. 4-10.
81. Slow versus fast rewarming after hypothermic circulatory arrest: effects on neuroinflammation and cerebral oedema. Linardi D, Walpoth B, Mani R, Murari A, Tessari M, Hoxha S, Anderloni M, Decimo I, Dolci S, Nicolato E, Bontempi P, Merigo F, Luciani GB, Faggian G, Rungatscher A. 2020, *Eur J Cardiothorac Surg.* , Vol. 58, p. 792-800.
82. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management during Cardiopulmonary Bypass. Richard Engelman, MD, Robert A. Baker, PhD, CCP, Donald S. Likosky, PhD, Alina Grigore, MD, Timothy A. Dickinson, MS, Linda Shore-Lesserson, MD, and John W. Hammon, MD. 2015, *J Extra Corpor Technol.*, Vol. 47, p. 145-154.

83. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). Jungwirth B, Zieglgänsberger W, Kochs E, Rammes G. 2009, *Mini Rev Med Chem*, Vol. 9, p. 1568-1579.
84. Postoperative cognitive dysfunction. I., Rundshagen. 2014, *Dtsch Arztebl Int*, Vol. 111, p. 119-125.
85. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. Liu X, Yu Y, Zhu S. 2018, *PLoS One*, Vol. 13, p. e0195659.
86. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. Peng L, Xu L, Ouyang W. 2013, *PLoS One*, Vol. 8, p. e79624.
87. Biomarkers of Brain Damage and Postoperative Cognitive Disorders in Orthopedic Patients: An Update. Tomaszewski, D. 2015, *Biomed Res Int*, Vol. 2015, p. 402959.
88. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? Schaefer, Simon T.a,* , et al. 2019, *Current Opinion in Anaesthesiology*, Vol. 32, p. 92 - 100.