



# Patogeneza kognitivnih poremećaja nakon kardiokirurškog zahvata: Narativni pregledni rad

## The pathogenesis of cognitive decline after cardiac surgery: A Narrative Review

Sandro Glumac<sup>1</sup> , Goran Kardum<sup>2</sup>, Cristijan Bulat<sup>3</sup>, Mladen Carev<sup>1,4</sup>, Nenad Karanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

<sup>2</sup>Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet Split, Split, Hrvatska

<sup>3</sup>Zavod za kardiokirurgiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

<sup>4</sup>Katedra za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Medicinski fakultet Split, Split, Hrvatska

### Deskriptori

KARDIOKIRURŠKI POSTUPCI;  
IZVANTJELESNI KRVOTOK;  
KOGNITIVNI POREMEĆAJI;  
NEUROPSIHOLOŠKI TESTOVI;  
POSTLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE

### Descriptors

CARDIAC SURGICAL PROCEDURES;  
CARDIOPULMONARY BYPASS;  
COGNITIVE DYSFUNCTION;  
NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS;  
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

**SAŽETAK.** Unatoč stalnom opadanju poslijeoperacijskih komplikacija nakon kardiokirurškog zahvata razvojem suvremene medicine, učestalost poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja (POKP) je nepromijenjena, postavši tako najčešćom komplikacijom. Razlog tome je u još uvijek nerazjašnjenj patogenezi POKP-a, ali i u nepostojanju opće prihvaćene definicije POKP-a među istraživačima. POKP-i imaju značajnu reperkusiju na bolesnikovo zdravlje, ali i na širu zajednicu zbog znatnih troškova liječenja i rehabilitacije bolesnika, smanjenja radne sposobnosti bolesnika i potrebe za njegovim prijevremenim umirovljenjem. Cilj ovog narativnog preglednog rada je na temelju pretraživanja dostupne literature čitateljima dati uvid u najnovija saznanja o POKP-ima nakon kardiokirurškog zahvata, s osobitim osvrtom na patogenezu POKP-a. Stoga su autori ovog rada pretraživali baze podataka Web of Science (All Databases) i Scopus u svrhu prikupljanja najnovijih spoznaja o ovoj iznimno važnoj poslijeoperacijskoj komplikaciji. Utvrdili smo kako upalni odgovor na kardiokirurški zahvat vjerojatno ima ključnu ulogu u međusobno preklapajućim mehanizmima koji su u podlozi nastanka POKP-a, te kako metodološka nedosljednost u definiranju POKP-a među istraživačima uvelike otežava istraživanje ove komplikacije.

**SUMMARY.** Although the rates of postoperative complications following cardiac surgery are constantly declining because of improvements in medical techniques, the incidence of postoperative cognitive decline (POCD) is still unchanged and has become the most common postoperative complication. The pathogenesis of POCD is still poorly understood, and universally accepted POCD definition has not yet been established. POCD occurrence has a significant repercussion on patient health, but also on the community, given that POCD is associated with reduced work ability, early withdrawal from the workforce and significantly increased use of healthcare resources. The purpose of this narrative review is to summarize and evaluate the latest findings based on the search of available literature, with special attention paid to the pathogenesis of POCD. Therefore, we searched the Web of Science (All Databases) and Scopus databases for the best evidence about this significant postoperative complication. We revealed that the inflammatory response to cardiac surgery plays a key role in the mutually overlapping processes included in POCD development, and that the methodological inconsistency in defining POCD among researchers makes a significant obstacle in the investigation of this issue.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 18 milijuna ljudi godišnje umre od kardiovaskularnih bolesti. Više od dva milijuna bolesnika godišnje se podvrgne kardiokirurškom zahvatu. Napretkom medicine učestalost poslijeoperacijskih komplikacija kao i smrtnost nakon kardiokirurških zahvata značajno je smanjena.<sup>1</sup> Zanimljivo, učestalost poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja (POKP) do danas je ostala gotovo nepromijenjena, postavši najčešćom komplikacijom kardiokirurškog zahvata. Tradicionalno poslijeoperacijski neurološki deficiti nakon kardiokirurškog zahvata dijele se na tip I i tip II. U neurološke deficite tipa I svrstavaju se jasne fokalne ozljede mozga poput tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara. U neurološke deficite tipa II ubrajaju se POKP-i i poslijeoperacijski delirij (POD), bez tako jasnih strukturnih

oštećenja mozga pa se njihov značaj kao poslijeoperacijske komplikacije često neopravdano umanjuje.<sup>2,3</sup>

POKP-i prvi put su opisani 1955. godine u Lancetu,<sup>4</sup> te su 2,5x učestaliji nakon kardiokirurških zahvata nego nakon drugih vrsta kirurških zahvata.<sup>5</sup> Učestalost im se smanjuje s vremenskim odmakom od zahvata, te iznosi do 80% u trenutku otpusta iz bolnice, 20 do 30% nakon šest mjeseci od zahvata, 15 do 25% nakon 12 mjeseci od zahvata, dok pet godina nakon zahvata njihova učestalost ponovo bilježi porast i izno-

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Sandro Glumac, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9533-1261>  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,  
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska;  
e-pošta: [sandro.glumac@gmail.com](mailto:sandro.glumac@gmail.com)

si 42%. Izvještaje o učestalosti POKP-a nakon pet godina od zahvata treba uzeti s dozom skepse, jer se u podlozi može raditi i o napredovanju cerebrovaskularne bolesti ili razvoju demencije kod starijih bolesnika. Kasni POKP-i smatraju se nastavnim slijedom ranih POKP-a, ali s značajnijim posljedicama na bolesnikovo zdravlje.<sup>3</sup>

POKP-i često su subklinički, pa bolesnikova okolina primjeti promjene njegovog ponašanja. Ukoliko se POKP-i klinički manifestiraju, obilježeni su poremećajem pamćenja, učenja, koncentracije, govornog izražavanja, psihomotorne brzine, izvršnih funkcija, ali i mentalnim, psihološkim i emocionalnim promjenama kod bolesnika.<sup>6,7</sup> Pojava POKP-a potiče nastanak drugih poslijeoperacijskih komplikacija, razvoj demencije, produljuje bolnički oporavak i povisuje perioperacijski mortalitet. Učestale su potrebe za rehabilitacijom, te u konačnici može doći do gubitka radne sposobnosti i nužnosti za prijevremenim umirovljenjem. Slijedom toga POKP-i predstavljaju značajno opterećenje na mirovinski i zdravstveni sustav.<sup>8</sup>

Dijagnostika POKP-a postavlja se isključivo uporabom neuropsihologijskih testova, pri čemu se poslijeoperacijski rezultati uspoređuju s prijeoperacijskim. Nažalost, zbog postojeće nedosljednosti u definiranju POKP-a među istraživačima u vidu odabira testova, vremenskog trenutka testiranja i metodološkog načina obrade podataka, uvelike je otežano proučavanje ove poslijeoperacijske komplikacije.<sup>9,10</sup> Iako je još 1994. godine na konferenciji u Floridi, SAD-u, donesen konsenzus o načinu provođenja neuropsihologijskih testova nakon kardiokirurškog zahvata,<sup>11</sup> konsenzus nikada nije do kraja prihvaćen među istraživačima.<sup>9</sup> Novi pokušaj uvođenja reda uslijedio je 2018. godine, kada su Evered i sur. predložili novu nomenklaturu i način definiranja POKP-a,<sup>12</sup> ali vrlo mali broj istraživača je to zaista i primjenio prilikom izrade metodologije svoje studije. Izgleda kako i dalje traje potraga za odabirom idealne definicije POKP-a, pa su tako Naito i sur. uspoređujući različite testove utvrdili kako samo Montrealska ljestvica kognitivne procjene ima dovoljnu točnost u dijagnosticiranju POKP-a.<sup>13</sup>

Važno je razlikovati POD i POKP-e, iako je često riječ o isprepletenim dijagnozama. POD je simptomatska manifestacija akutne cerebralne disfunkcije, te se dijeli na hipoaktivni, hiperaktivni i miješani oblik. U jedinicima intenzivnog liječenja 92% POD-a je hipoaktivni oblik, koji često ostaje nedijagnosticiran i pripisuje se obavljenoj anesteziji i uporabi sedacije.<sup>14</sup> POD se uobičajeno javlja u prva tri poslijeoperacijska dana, dok se POKP-i javljaju najranije krajem prvog poslijeoperacijskog tjedna i nikada ne uzrokuju poremećaj svijesti. Značaj POD-a je i u njegovoj povezanosti s nastankom POKP-a dugog trajanja i razvojem demencije.<sup>15</sup>

Cilj ovog preglednog rada je pretražiti i prodiskutirati najnovija saznanja o kognitivnim poremećajima nakon kardiokirurškog zahvata, s posebnim osvrtom na njihovu patogenezu.

## Postupci

U ovom narativnom preglednom radu pretraživane su baze podataka Web of Science (All Databases) i Scopus zaključno s danom 1. travnja 2023. godine. Pretraživane su i humane i animalne studije, isključivo s odraslim ispitanicima i isključivo na engleskom jeziku. U pretraživanju su korištene ključne riječi: cognitive dysfunction; cognitive impairment; cognition disorders; neuronal injury; neuroinflammation; inflammation; systemic inflammatory response syndrome; postoperative complications; neurocognitive test; neuropsychological tests; neurocognitive battery; cardiac surgical procedures; heart surgery; cardiopulmonary bypass; coronary artery bypass graft; revascularisation surgery.

## Patogeneza POKP-a

Patogeneza POKP-a i dalje je nejasna. Saznanja novih studija sugeriraju kako je uzrok POKP-a multifaktorijalne naravi, pri čemu dolazi do neuronalnih i vaskularnih oštećenja mozga, cerebralne embolije, sustavne i cerebralne upale, sinergistički rezultirajući poremećajem dopreme kisika i tkivnim potrebama kisika, te poremećajem cerebralne autoregulacije. S obzirom kako su kardiokirurški bolesnici uobičajeno starije dobi koji u podlozi često imaju neurodegenerativne promjene, dodatno su osjetljivi na procese koji su podlozi nastanka POKP-a.<sup>3,16</sup>

Čini se kako ključnu ulogu u nastanku POKP-a ima sustavni upalni odgovor organizma (SIRS) na kardiokirurški zahvat, oštećujući krvno-moždanu barijeru, te izazivajući disfunkciju mitohondrija, oksidativni stres i apoptozu neurona. Isto tako, SIRS potiče razvoj cerebralnog edema i cerebralni upalni odgovor. Cerebralna upalna reakcija, uzrokujući hipoksiju, osobito u području hipokampusa, s prolaskom proupalnih čimbenika poput interleukina i TNF- $\alpha$  kroz krvno-moždanu barijeru usko je povezana s nastankom POKP-a.<sup>17</sup> Pokazano je kako je poslijeoperacijska vrijednost CRP-a, kalprotektina, NLRP3 proteina, omjer neutrofila i limfocita, omjer trombocita i limfocita, te učestalost SIRS-a, usko povezana s nastankom POKP-a.<sup>18–21</sup> Stavivši upalni odgovor na kirurški zahvat u središte zbivanja nastanka POKP-a, nekolicina istraživača je odlučila ispitati učinak perioperacijske primjene kortikosteroida na kognitivne funkcije. Vođeni istom tezom, mi smo randomiziranom kontroliranom studijom pokazali kako prijeoperacijska primjena niske doze deksametazona, značajno smanjuje

poslijeoperacijske vrijednosti CRP-a i učestalost SIRS-a, čime se posljedično značajno smanjuje učestalost ranih POKP-a.<sup>22</sup> Kako bi istražili je li povoljan učinak deksametazona na kognitivne funkcije i dugoročno prisutan, nakon četiri godine proveli smo „follow-up“ studiju. Rezultat je bio blizu statističke značajnosti, te je izvjesno kako bi se s povećanjem uzorka značajnost postigla.<sup>23</sup> Druga studija koja je primjenila sličan obrazac kortikosteroidne terapije potvrdila je naše rezultate,<sup>24</sup> ali pojedini istraživači koji su primjenjivali druge vrste i druge doze kortikosteroida, kao i drugi vremenski trenutak davanja kortikosteroida došli su do oprečnih rezultata.<sup>25–28</sup> Izgleda kako je upravo jednokratna intravenska doza deksametazona od 0.1 mg/kg 10 h pred početak kardiokirurškog zahvata odgovarajuća u svrhu smanjenja intenziteta i učestalosti POKP-a, ali je nužna potvrda koju jedino može dati veliko multicentrično istraživanje.<sup>22,23</sup>

Literatura navodi i utjecaj stresnog odgovora organizma na kirurgiju kao čimbenik nastanka POKP-a, obilježenog povišenim vrijednostima kortizola, hiperlikemijom i inzulinskom rezistencijom, što osobito pogađa hipoksijski osjetljivo područje hipokampusa.<sup>29</sup> Naše prospektivno kohortno istraživanje je pokazalo kako su vrijednosti kortizola izrazito povišene tijekom prvih pet poslijeoperacijskih dana, neovisno o uporabi izvantjelesnog krvotoka (KPB), s potpunim poremećajem cirkadijanog ritma kortizola, ali izravna veza između povišenih vrijednosti kortizola i pojave POKP-a nije ustanovljena.<sup>30</sup>

Uzimajući u obzir kako su čimbenici rizika moždanog udara i POKP-a vrlo slični, nagađalo se kako je i vaskularni mehanizam u podlozi nastanka POKP-a, ulaskom mikroembola u cerebralnu cirkulaciju, ali kauzalna veza nije nedvojbeno potvrđena. Temeljem uporabe transkranijalnog doplera pokazano je kako broj mikroembola nije povezan s pojavom POKP-a.<sup>31</sup> Izgleda kako je važniji sastav mikroembola i njegova lokacija nego sami broj mikroembola.<sup>32</sup> Interesantno, pokazano je kako je kirurgija na kucajućem srcu u usporedbi s „on-pump“ kirurgijom povezana s smanjenim rizikom nastanka POKP-a nakon tri mjeseca, ali ne i nakon 12 mjeseci i pet godina od zahvata. Kako glavni izvor mikroembola čini uporaba KPB-a i nepažljivi postupci perfuzionista, ova saznanja dodatno umanjuju tezu o važnosti mikroembolija u nastanku POKP-a.<sup>15</sup> Također, pokazano je kako različite vrste kirurških tehnika postavljanja klemne na aortu ne utječe na pojavu POKP-a.<sup>33</sup>

Nadalje, nastanak intraoperacijske hipotenzije i posljedična tkivna desaturacija, osobito u hipertoničara, dovođena je u vezu s nastankom POKP-a.<sup>34</sup> Kumpaitiene i sur. su pokazali kako je najdugotrajnije razdoblje poremećaja cerebralne autoregulacije uslijed intraoperacijski snižene vrijednosti srednjeg arterij-

skog tlaka (SAT) izraženije u skupini bolesnika koja je razvila POKP-e u nego u skupini koja nije razvila POKP-e, zbog čega su preporuke da se ciljne vrijednosti SAT-a intraoperacijski ne postave prenisko.<sup>35</sup> Štoviše, uzimajući u obzir najnovija saznanja, Europsko društvo kardiotorakalnih kirurga preporučava da ciljni intraoperacijski SAT bude između 50 do 80 mmHg.<sup>36</sup>

Mnogi istraživači ističu kako POKP-i proizlaze iz nedovoljne cerebralne perfuzije. Ali isto tako smatraju kako i hiperperfuzija može rezultirati hiperperfuzijskim sindromom karakteriziranim porastom arterijskog tlaka, vazodilatacijom, slomom krvno-moždane barijere i nastankom cerebralnog edema.<sup>37</sup>

Neke studije su pokazale kako uporaba NIRS-a (tzv. blisko infracrvena spektroskopija), uređaja koji se koristi za monitoring regionalne cerebralne saturacije, te provođenje intervencijskih algoritama u slučaju cerebralne desaturacije, značajno snižava stupanj, trajanje i učestalost intraoperacijskih cerebralnih desaturacija, kao i nastanak novih lezija mozga utvrđenih MR-om, ali bez jasnog dokaza o smanjenu učestalosti POKP-a.<sup>38–40</sup>

S obzirom kako je uporaba KPB-a povezana s rizikom nastanka ishemijsko-reperfuzijske ozljede, ugroženi bolesnici se u kliničkoj praksi intraoperacijski učestalo izlažu visokim koncentracijama kisika kako bi se izbjegla hipoksija mozga i miokarda. U zadnje vrijeme navodi se mogućnost kako je primjena hiperoksije škodljiva za bolesnika zbog pogoršanja ishemijsko-reperfuzijske ozljede i izazivanja izravne ozljede tkiva reaktivnim spojevima kisika.<sup>3</sup> Međutim, nedavna studija nije pokazala da intraoperacijski kontrolirano održavanje normoksemije u usporedbi s primjenjivanjem intraoperacijske hiperoksemije (tj. udio kisika 100% tijekom cjelokupnog trajanja KPB-a) ima povoljan učinak na kognitivni status.<sup>41</sup>

Hemodilucija se koristi tijekom KPB-a kako bi se poboljšala mikrocirkulacija i suzbili štetni učinci hipotermije, ali to povećava mogućnost nepovoljnog neurološkog ishoda zbog promjena viskoznosti krvi i hiperkoagulabilnosti. Pokazano je kako vrijednost hematokrita tijekom KPB-a treba održavati iznad 25% u cilju smanjenja POKP-a.<sup>42</sup>

Tijekom odvajanja s KPB-a bolesnika treba zagrijavati postupno i prema preporukama do 37°C tjelesne temperature kako bi se izbjegla cerebralna hipertermija koja povećava metaboličke potrebe mozga i pogoršava ozljedu neurona.<sup>43</sup>

Predisponirajući čimbenici za razvoj POKP-a od strane bolesnika uključuju neurodegenerativnu bolest, cerebrovaskularnu bolest, aterosklerotsku bolest, perifernu arterijsku bolest, arterijsku hipertenziju, dijabetes, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, bubrežnu i jetrenu bolest, pušenje, konzumaciju alkohola i samički način života.<sup>2</sup> Interesantno istraživanje je pod-

vrglo kardiokirurške bolesnike snimanju mozga MR-om pred operaciju, te utvrdilo visoku učestalost neprepoznatih cerebralnih infarkta, koji su se potom pokazali značajnim rizikom u nastanku POKP-a.<sup>44</sup> Sistematski pregledni rad je pokazao kako su starija dob i niski stupanj obrazovanja glavni prediktori od strane bolesnika za nastanak POKP-a. Starija dob je povezana s većom učestalošću cerebrovaskularnih oboljenja, strukturnim oštećenjima mozga i razvojem demencije. Viši stupanj obrazovanja povezan je s boljom kognitivnom rezervom.<sup>45</sup> Iako se o genetskoj podlozi za nastanak POKP-a već duže vrijeme govori, nedavna studija je pokazala razliku u ekspresiji pet gena između bolesnika koji su razvili i nisu razvili POKP-e.<sup>46</sup> U konačnici, depresija i anksioznost pokazale su se učestale među kardiokirurškim bolesnicima, povećavajući rizik nastanka POKP-a. Mlađi bolesnici su skloniji anksioznosti i depresiji prije zahvata, ali s izraženijim poboljšanjem nakon uspješno provedenog zahvata u odnosu na starije bolesnike.<sup>47</sup>

Uspoređujući inhalacijsku i totalnu intravensku anesteziju pokazano je kako je nakon inhalacijske anestezije serumska vrijednost S100 $\beta$  proteina značajno niža, a poslijeoperacijski rezultat neuropsihologijskog testiranja značajno viši, nego nakon totalne intravenske anestezije.<sup>48</sup> Također, pokazano je kako uporaba inhalacijske anestezije značajnije atenuira upalni odgovor na kardiokirurški zahvat nego totalna intravenska anestezija.<sup>49</sup> Nadalje, izgleda kako uporaba deksmedetomidina, koji djelujući sedacijski, anksiolitički, analgetički i protuupalno, značajno snižava učestalost POKP-a.<sup>50</sup>

Prema dostupnim saznanjima izgleda kako čimbenici vezani uz kirurško-perfuzijske postupke i čimbenici vezani uz samog bolesnika, imaju značajniji utjecaj na pojavu POKP-a nego čimbenici vezani uz anesteziološke postupke.<sup>3</sup> Štoviše, pokazano je kako je učestalost POKP-a nakon operacije kuka kod starijih bolesnika neovisna o načinu vođenja anestezije, tj. opće ili regionalne anestezije.<sup>51</sup>

### Budući pravci

Učinkovitog liječenja i preventivnih strategija još uvijek nema. Na sreću, kod većine bolesnika kognitivne funkcije se postupno oporavljaju i vraćaju na prijeoperacijsku razinu unutar godinu dana od zahvata.<sup>52</sup> Veliku poteškoću u istraživanju ove komplikacije predstavlja i nedosljednost u definiranju POKP-a, zbog čega slično dizajnirane studije često daju oprečne rezultate. Zbog toga je nužna uporaba jedinstvene definicije POKP-a kako bi dobiveni rezultati pojedinih studija bili vjerodostojniji i predstavljali istinski iskorak u istraživanju ove problematike.<sup>9,10</sup> S obzirom na zahtjevnost primjene neuropsihologijskih testova, stalna je potraga za odgovarajućim serumskim bilje-

gom kognitivnih oštećenja, te se kao potencijalni biljezi navode glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP), tau protein, neuron specifična enolaza (NSE) i S100 $\beta$  protein, ali koji su još uvijek nedovoljno pouzdani.<sup>22,53–55</sup>

Rezultati mnogih istraživanja su ohrabrujući, ali su ograničeni malom veličinom uzorka i specifičnom populacijom uzorka. Stoga, velike, multicentrične, randomizirane studije su nužne kako bi se pravilno procijenila učinkovitost pojedinih terapijskih postupaka u svrhu smanjenja učestalosti POKP-a. Najveća očekivanja su od protektivnog učinka kortikosteroida na kognitivne funkcije.<sup>22,23</sup> Određene nade polažu se i u prijeoperacijsku uporabu udaljenog ishemijskog prekondicioniranja (RIPC, engl. remote ischemic preconditioning) u cilju smanjenja oštećenja mozga.<sup>56</sup> Također, pokazalo se kako uvođenje kognitivnog treninga tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja smanjuje učestalost POKP-a.<sup>57</sup>

*Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska.*

### LITERATURA

1. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M i sur. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med*. 2023;12(6).
2. Vu T, Smith JA. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. *Front Psychiatry*. 2022; 13:884907.
3. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit*. 2019;25:3262–70.
4. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;269(6884):259–63.
5. Linassi F, Maran E, De Laurenzis A, Tellaroli P, Kreuzer M, Schneider G i sur. Targeted temperature management in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis on postoperative cognitive outcomes. *Br J Anaesth*. 2022;128(1): 11–25.
6. Manolis TA, Manolis AA, Melita H, Manolis AS. Neuropsychiatric disorders in patients with heart failure: not to be ignored. *Heart Fail Rev*. 2022. Dec 22. doi: 10.1007/s10741-022-10290-2. Online ahead of print.
7. Polunina AG, Golukhova EZ, Guekht AB, Lefterova NP, Bokeria LA. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. *Stroke Res Treat*. 2014;2014:302824.
8. Travica N, Lotfaliany M, Marriott A, Safavynia SA, Lane MM, Gray L i sur. Peri-Operative Risk Factors Associated with Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Med*. 2023;12(4).
9. Glumac S, Kardum G, Karanović N. Is it time to redefine cognitive dysfunction after cardiac surgery? The importance of methodological consistency. *Acta Clin Croat*. 2021;60(1): 127–30.

10. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Reply to: dexamethasone and postoperative cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(8):635–6.
11. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5): 1289–95.
12. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS i sur. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Can J Anaesth*. 2018;65(11):1248–57.
13. Naito Y, Hiraoka A, Himeno M, Chikazawa G, Arimichi M, Yuguchi S i sur. Clinically Optimal Neuropsychological Tests for Postoperative Cognitive Dysfunction in Heart Valve Surgeries. *Circ J*. 2022;86(11):1719–24.
14. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR i sur. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med*. 2013;41(2):405–13.
15. Rengel KF, Boncyk CS, DiNizo D, Hughes CG. Perioperative Neurocognitive Disorders in Adults Requiring Cardiac Surgery: Screening, Prevention, and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;27(1):25–41.
16. Milne B, Gilbey T, Gautel L, Kunst G. Neuromonitoring and Neurocognitive Outcomes in Cardiac Surgery: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(7):2098–113.
17. Liu T, Deng R, Wang X, Liu P, Xiao QX, Liu Q i sur. Mechanisms of hypoxia in the hippocampal CA3 region in postoperative cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):106.
18. Nurcahyo WI, Arifin A, Primatika AD, Muttaqin Z, Elfira Boom C, Harahap MS i sur. An Association Between C-Reactive Protein Levels and the Occurrence of Cognitive Dysfunction After Heart Valve Replacement. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:713–20.
19. Zhao J, Dai T, Ding L, Liang Y, Yuan W, Jiang Y i sur. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with esophageal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(10):e33233.
20. Orobtsova M, Gorelik S, Belousova O, Avdeeva I, Krupenkina L. Prevention of Cognitive Frailty in Patients of Older Age Groups after Open-Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Arch Razi Inst*. 2022;77(3):1113–23.
21. Ma G, Sun P, Chen Y, Jiang X, Zhang C, Qu B i sur. NLRP3 inflammasome activation contributes to the cognitive decline after cardiac surgery. *Front Surg*. 2022;9:992769.
22. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(11):776–84.
23. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Bulat C, Covic I, Carev M i sur. Longitudinal assessment of preoperative dexamethasone administration on cognitive function after cardiac surgery: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):129.
24. Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, Schmidt AP, Oses JP, Portela LV i sur. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction-A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016;11(5):e0152308.
25. Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ i sur. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014;121(3):492–500.
26. Dieleman JM, de Wit GA, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J i sur. Long-term outcomes and cost effectiveness of high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised trial. *Anaesthesia*. 2017;72(6):704–13.
27. Royse CF, Saager L, Whitlock R, Ou-Young J, Royse A, Vincent J i sur. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology*. 2017;126(2):223–33.
28. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J i sur. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1243–53.
29. Mu DL, Li LH, Wang DX, Li N, Shan GJ, Li J i sur. High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77637.
30. Glumac S, Kardum G, Karanović N. A Prospective Cohort Evaluation of the Cortisol Response to Cardiac Surgery with Occurrence of Early Postoperative Cognitive Decline. *Med Sci Monit*. 2018;24:977–86.
31. Gilbey T, Milne B, de Somer F, Kunst G. Neurologic complications after cardiopulmonary bypass – A narrative review. *Perfusion*. 2022;2676591221119312.
32. Patel N, Banahan C, Janus J, Horsfield MA, Cox A, Marshall D i sur. Neurological impact of emboli during adult cardiac surgery. *J Neurol Sci*. 2020;416:117006.
33. Halkos ME, Anderson A, Binongo JNG, Stringer A, Lasanajak Y, Thourani VH i sur. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(4):1278–85.e1.
34. Gottesman RE, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Selnes OA, Baumgartner WA i sur. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1111–4.
35. Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Širvinskas E, Adomaitiene V, Petkus V, Zakelis R i sur. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(6):594–603.
36. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, van den Goor J i sur. 2019 EACTS/EACTA/EBCCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):210–51.
37. Kasputytė G, Bukauskienė R, Širvinskas E, Razlevičė I, Bukauskas T, Lenkutis T. The effect of relative cerebral hyperperfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass to delayed neurocognitive recovery. *Perfusion*. 2022;2676591221129737.
38. Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC, Ravn HB. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):196–205.
39. Ding X, Zha T, Abudurousuli G, Zhao C, Chen Z, Zhang Y i sur. Effects of regional cerebral oxygen saturation monitoring

- on postoperative cognitive dysfunction in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):123.
40. Chiong XH, Wong ZZ, Lim SM, Ng TY, Ng KT. The use of cerebral oximetry in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(4):384–98.
  41. Shaefi S, Shankar P, Mueller AL, O'Gara BP, Spear K, Khabbaz KR i sur. Intraoperative Oxygen Concentration and Neurocognition after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2021;134(2):189–201.
  42. Soliman R, Saad D, Abukhudair W, Abdeldayem S. The neurocognitive outcomes of hemodilution in adult patients undergoing coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(2):133–40.
  43. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L i sur. 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. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(4):1104–13.
  44. Oyoshi T, Maekawa K, Mitsuta Y, Hirata N. Predictors of early postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients undergoing cardiac surgery: retrospective observational study. *J Anesth.* 2023. Jan 20. doi: 10.1007/s00540-023-03164-w. Online ahead of print.
  45. Bowden T, Hurt CS, Sanders J, Aitken LM. Predictors of cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022;21(3):192–204.
  46. Yazit NAA, Juliana N, Kadiman S, Hafidz KM, Mohd Fahmi Teng NI, Abdul Hamid N i sur. Microarray Profiling of Differentially Expressed Genes in Coronary Artery Bypass Grafts of High-Risk Patients with Postoperative Cognitive Dysfunctions. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2).
  47. Krannich JH, Weyers P, Lueger S, Herzog M, Bohrer T, Elert O. Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age. *BMC Psychiatry.* 2007;7:47.
  48. Chen F, Duan G, Wu Z, Zuo Z, Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(10):e014629.
  49. Shi Y, Wang W. Application of different anesthetic methods in coronary artery bypass grafting and the effect on postoperative outcome. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):695–700.
  50. Gong Z, Li J, Zhong Y, Guan X, Huang A, Ma L. Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4685–9.
  51. Bhushan S, Huang X, Duan Y, Xiao Z. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2022;105:106854.
  52. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL i sur. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology.* 2005;65(7):991–9.
  53. Nurcahyo WI, Hadisaputro S, Muttaqin Z, Boom CE, Manapa CH, Pramadika T i sur. Difference in GFAP Levels in POCD and Non-POCD Patients After on Pump CABG. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:915–25.
  54. Wiberg S, Holmgaard F, Zetterberg H, Nilsson JC, Kjaergaard J, Wanscher M i sur. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(1):125–32.
  55. Wan Z, Li Y, Ye H, Zi Y, Zhang G, Wang X. Plasma S100 $\beta$  and neuron-specific enolase, but not neuroglobin, are associated with early cognitive dysfunction after total arch replacement surgery: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25446.
  56. Zhu S, Zheng Z, Lv W, Ouyang P, Han J, Zhang J i sur. Neuroprotective effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:952033.
  57. Butz M, Gerriets T, Sammer G, El-Shazly J, Tschernatsch M, Huttner HB i sur. Effects of postoperative cognitive training on neurocognitive decline after heart surgery: a randomized clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(5).