

Gevaar van algehele anesthesie en sedatie bij ouderen

Na een behandeling onder algehele anesthesie kunnen tijdelijke geheugenstoornissen optreden en pre-existente geheugenstoornissen verergeren. In de literatuur wordt een frequentie van postoperatieve cognitiestoornissen van tussen de 10 en 50% gesteld. Risicofactoren voor het optreden van postoperatieve geheugenstoornissen zijn gevorderde leeftijd, laag opleidingsniveau, intellectuele comorbiditeit, beginnende dementie en andere neurodegeneratieve afwijkingen, bestaande slaapstoornissen en het ervaren van postoperatieve pijn. De morfologische veranderingen in de hersenen na algehele anesthesie lijken op het beeld dat optreedt bij de ziekte van Alzheimer. Naast metabole veranderingen is ook aangetoond dat anesthetica rechtstreeks de natuurlijke afbraak (apoptose) van hersencellen versterken. Bij ouderen bestaat er al een afname van het aantal neuronen, waardoor er een beperkte reservecapaciteit is. Daarnaast zijn ouderen vaak bekend met de eerder genoemde risicofactoren voor het optreden van postoperatieve geheugenstoornissen. Voorzichtigheid en terughoudendheid in de indicatiestelling voor tandheelkundige behandeling onder algehele anesthesie of sedatie is daarom geboden.

Oomens MAEM, Booij LHD, Baart JA. Gevaar van algehele anesthesie en sedatie bij ouderen

Ned Tijdschr Tandheelkd 2015; 122: 674-679

doi: 10.5177/ntvt.2015.12.15160

Inleiding

Al sinds vele jaren geven oudere patiënten en hun familieleden aan dat het geheugen en de alertheid zijn veranderd na een behandeling onder algehele anesthesie of sedatie. Lange tijd werd beweerd dat dergelijke stoornissen niet meer het gevolg van de algehele anesthesie zouden kunnen zijn omdat de anesthetica na 1-2 dagen het lichaam volledig hebben verlaten. Anesthetica en sedativa zouden dan ook niet blijvend schadelijk zijn. De geheugenstoornissen en verwardheid werden aan andere factoren geweten zoals hospitalisatie, de operatie, hypoxie, slaapgebrek, medicatie of toename van reeds bestaande cognitieve stoornissen.

De laatste decennia is veel onderzoek gedaan naar postoperatieve cognitieve stoornissen, mede ingegeven door de toenemende vergrijzing van de patiënten. Uit deze onderzoeken blijkt dat stoornissen frequenter optreden dan aanvankelijk werd gedacht. Daarnaast zouden bestaande stoornissen postoperatief sneller verergeren. Recent deed zich een geval van postoperatieve cognitieve stoornissen voor bij een 84-jarige patiënt met een desastreus beloop.

Casus

Een 84-jarige vrouw werd door haar tandarts-geriatrie naar een mka-chirurg verwezen voor mondonderzoek en zo nodig behandeling onder algehele anesthesie. De patiënt

Leerdoel

Na het lezen van dit artikel:

- weet u dat en hoe algehele anesthesie bij ouderen kan leiden tot tijdelijke geheugenstoornissen en bestaande geheugenstoornissen kan verergeren.

was bekend met frontotemporale dementie en woonde in een verpleeghuis. De voorgeschiedenis vermeldde een chronisch obstructieve longziekte (COPD) Gold klasse-I en hartfalen. Sinds enkele weken was er een ernstig verminderde inname van voedsel, vermoedelijk door pijnklachten in de mond. Inspectie van de mond en het maken van röntgenopnamen liet de patiënt niet toe. Het onderzoek werd onder algehele anesthesie door de mka-chirurg uitgevoerd. Als premedicatie voor het mondonderzoek en eventuele behandeling onder algehele anesthesie werd oxazepam 10 mg gegeven. Peroperatief werden links en rechts röntgenopnamen volgens Eisler gemaakt en beoordeeld. Er werden 4 gebitselementen geëxtraheerd nadat lokale anesthesie was toegediend. Postoperatief was de patiënt zeer

Wat weten we?

Een behandeling onder algehele anesthesie heeft neurotoxische gevolgen. Tijdelijke geheugenstoornissen kunnen optreden en bestaande geheugenstoornissen kunnen verergeren. Het is bekend dat ouderen een verhoogd risico hebben op het optreden van postoperatieve geheugenstoornissen. Vaak wordt aangenomen dat deze slechts enkele weken duren.

Wat is nieuw?

Dierexperimenteel en klinisch onderzoek hebben aangetoond dat er na algehele anesthesie morfologische en metabole veranderingen optreden in de hersenen die een relatie hebben met geheugenstoornissen. Ook is aangetoond dat patiënten die algehele anesthesie hebben ondergaan eerder de ziekte van Alzheimer kunnen ontwikkelen.

Praktijktoepassing

Door de vergrijzing van de bevolking en de verbeterde tandheelkundige zorg is er een toename in het aantal oudere patiënten dat tandheelkundige behandeling behoeft. De bewezen neurotoxische gevolgen impliceren een scherpe indicatiestelling bij de verwijzing voor behandeling onder algehele anesthesie. Daarnaast is (zo mogelijk) preventie en alertheid op het ontstaan van deze geheugenstoornissen geboden tijdens de pre-, peri- en postoperatieve zorg.



Beeld: Shutterstock

verward en agressief, waarop lorazepam 1 mg en haldol 5 mg werden toegediend. De dag na de behandeling werd de patiënt ontslagen naar het verzorgingstehuis. Aldaar bleef zij zeer verward en niet-coöperatief. Dit werd geweten aan postoperatieve pijn. De huisarts diende opiaten toe zonder succes. De patiënt werd uiteindelijk rustig na toediening van een anxiolyticum. Er was geen enkele voedselinname meer nadien. Ze overleed 2 dagen later. Er werd een verklaring van een natuurlijke dood afgegeven.

Beschouwing

Als anamnese, (mond)onderzoek en aanvullende diagnostiek wordt bemoeilijkt door een niet-coöperatieve patiënt, is het lastig een goede diagnose te stellen. In deze casus was het niet-coöperatieve gedrag de belangrijkste indicatie voor de tandarts-geriatrie om de patiënt in te sturen voor diagnostiek en zo nodig een behandeling onder algehele anesthesie. De levenskwaliteit van deze patiënt werd beïnvloed door de pijnsymptomen. Een duurzame behandeling van dubieuze gebitselementen of het stellen van een diagnose, zou de levenskwaliteit niet direct verbeteren. Wat was de noodzaak om deze patiënt onder algehele anesthesie te brengen?

Dentale pijnklachten, bijvoorbeeld pulpitis of een periapicaal veretterend granuloom, worden in principe verholpen door het oorzakelijke gebitselement te behandelen. Het enkel bestrijden van de pijnsymptomen door middel van adequate pijnbestrijding lijkt wellicht geen duurzame oplossing, maar zou bij bepaalde patiëntengroepen wel

moeten worden overwogen. Bij een dementerende patiënt bij wie het onduidelijk is of er wel daadwerkelijk sprake is van pijnklachten, zou deze behandeling dan tevens als diagnosticum kunnen dienen. Na een acute fase volgt namelijk vaak een asymptomatische periode. Het niet-behandelen van de oorzaak, maar alleen het bestrijden van de (pijn)symptomen, is dus een mogelijkheid om ingrijpen te vermijden danwel uit te stellen. Soms ontwikkelt zich na de asymptomatische periode uiteindelijk een uitgebreide ontsteking. Deze wordt klinisch gekenmerkt door parameters als koorts en zwelling, waarbij vanzelfsprekend ingrijpen is vereist.

Bij dementerende patiënten is het diagnosticeren van een delier, met bijvoorbeeld de Delirium Observatie Screening Schaal (DOSS), moeilijk. Voorafgaand aan een operatie wordt geprobeerd de kans op het ontwikkelen van een postoperatief delier in te schatten. Dit gebeurt bij de preoperatieve screening van een polikliniek anesthesie aan de hand van de criteria van het veiligheidsmanagementsysteem (VMS) bij alle patiënten ouder dan 70 jaar. Bij een verhoogd risico kunnen er maatregelen worden getroffen. Te denken valt aan staken van uitlokkende medicatie (zoals stoffen met cholinerge bijwerkingen) of niet-medicamenteuze interventies zoals oriëntatiebevordering en preventieve behandeling met bijvoorbeeld haloperidol (een antipsychoticum dat eerste keuze is bij de behandeling van een acuut delirium). Een, door een screening vastgestelde, verhoogde kans op een delirium is een voorspellende factor voor overlijden binnen 6 maanden na de

ziekenhuisopname. Delirium correleert meer met sterfte dan valrisico. Daarom kan dit worden gezien als maat voor kwetsbaarheid (Oud et al, 2015).

De patiënt in de beschreven casus was bekend met frontotemporale dementie. Na overleg met diverse disciplines, lijkt het toch het meest waarschijnlijk dat deze pre-existente cognitiestoornis was verergerd door de algehele anesthesie en de postoperatieve medicatie. Het feit dat de patiënt postoperatief niet gunstig reageerde op de pijnmedicatie maar wel op een anxiolyticum, doet vermoeden dat er postoperatief geen sprake is geweest van ernstige pijn.

Er bestaan verschillende vormen van postoperatieve cognitiestoornissen. Het enkele uren tot enkele dagen durend postoperatief delirium (POD) wordt gekarakteriseerd door in de tijd wisselende verwardheid, verlaagd bewustzijn en concentratiestoornis. Het POD kent 3 vormen: een hypoactief gedrag, een hyperactief gedrag en een gemengde vorm. De postoperatieve cognitieve disfunctie (POCD) met afname van cognitieve functies houdt enkele weken tot maanden aan. Daarnaast kan er ook blijvende postoperatieve dementie optreden.

Al in 1955 werd gepubliceerd dat algehele anesthesie bij 7% van de patiënten verschijnselen van 'dementie' veroorzaakt (Bedford, 1955). Na deze publicatie bleef er een stroom aan publicaties komen over postoperatieve cognitieve afwijkingen, waarin de rol van de anesthetica als oorzakelijke factor steeds belangrijker werd gevonden. Steeds vaker ontstond er zorg om de cognitieve effecten van anesthetica, vooral bij oudere patiënten. In 1995 werd bij 5% van de patiënten boven de 65 jaar een cognitiestoornis gevonden 6 maanden na de behandeling (Williams-Russo et al, 1995). Een groot internationaal onderzoek toonde in 1998 aan dat ruim 25% van de patiënten 1 week na de operatie cognitieve stoornissen had; deze bestonden na 3 maanden bij 10% nog steeds (Moller et al, 1998). In 1999 werd gerapporteerd dat 6-12 weken na een vasculaire of intrathoracale operatie bij 45% van de patiënten cognitiestoornissen bestonden (Grichnik et al, 1999). In 2001 werden bij 56% van de patiënten met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar dergelijke stoornissen gevonden (Ancelin et al, 2001). In 2003 werd 1 week postoperatief een incidentie van cognitiestoornis van 19,7% na algehele anesthesie en 12,5% na lokale anesthesie gevonden; na 3 maanden was er geen verschil meer tussen beide groepen (Rasmussen et al, 2003). Kortom, in de onderzoeksliteratuur wordt, afhankelijk van de leeftijd en het type operatie, een frequentie van postoperatieve cognitiestoornissen van tussen de 10 en 50% gesteld (Ansaloni et al, 2010). Postoperatieve cognitiestoornissen zijn dus, waarschijnlijk als gevolg van de vergrijzing, een toenemend probleem. Mede door deze toename heeft er de laatste decennia steeds meer dierexperimenteel onderzoek naar dit probleem plaatsgevonden.

Uit het dierexperimenteel onderzoek lijkt steeds duidelijker naar voren te komen dat anesthetica en sedativa door hun farmacologische werking blijvende schade van het zenuwstelsel kunnen opleveren. Deze stoornissen komen vooral voor bij jonge en bij oude dieren. In onderzoek bij

pasgeboren dieren is aangetoond dat de ontwikkeling van de hersenen wordt verstoord, waardoor later leer- en gedragsstoornissen optreden. Ook bij oudere dieren werden stoornissen in de geheugen- en in bewustzijnsfuncties gevonden. Hoewel op basis van de gepubliceerde casuïstiek hierover het verband tussen anesthesie of sedatie en cognitieve functiestoornissen tot nu toe niet onbetwistbaar kon worden aangetoond, is het aannemelijk dat een dergelijke relatie ook bij de mens bestaat. Immers, dezelfde functionele en morfologische stoornissen in het zenuwstelsel werden bij alle onderzochte diersoorten aangetoond. Recent werd in het *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde* gewezen op het potentieel gevaar van deze neurotoxiciteit bij kinderen (Booij en Burgersdijk, 2015). Epidemiologisch onderzoek bij de mens suggereert dat er na operatieve behandelingen niet alleen tijdelijke geheugenstoornissen kunnen optreden, maar dat er ook een toename is van de verschijnselen van neurodegeneratieve afwijkingen zoals de ziekte van Alzheimer (Gasparini et al, 2002; Campagna et al, 2003; Roberson et al, 2007; Querfurth en Laferla, 2010; Bittner et al, 2011).

Het onderzoek naar dementiële processen, waarbij gebruik wordt gemaakt van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en biochemische bepalingen, heeft sterk bijgedragen aan het onderzoek naar het effect van anesthetica en sedatie op de cognitieve processen.

Het mechanisme van de cognitieve functiestoornissen bij ouderen

De meeste anesthetica en sedativa grijpen aan door stimulatie van gamma-aminoboterzuur (GABA)-receptoren of door blokkade van N-methyldextroaspartaat (NMDA)-receptoren en acetylcholinereceptoren (Campagna et al, 2003). Deze receptoren spelen een rol in de prikkeloverdracht in de hersenen en zijn ook betrokken bij de synaptogenese (vorming van zenuwverbindingen) en het tot stand komen van associatieve signalen en geheugenvorming. Bij knaagdieren, maar ook bij primaten, werd aangetoond dat toediening van algehele anesthesie leidt tot afname van cognitieve functies. Dit ging gepaard met morfologische veranderingen in de hersenen, gelijkend op het beeld dat optreedt bij de ziekte van Alzheimer (Bittner et al, 2011). Hierbij is er sprake van vorming van extracellulaire zogenoemde amyloid- β -plaques en het ontstaan van intraneuronale kluwens van gehyperfosforyleerd tau-proteïne (Roberson et al, 2007; Iqbal et al, 2010; Querfurth en Laferla, 2010). Beide zijn metabole producten van hersenactiviteit en worden normaliter grotendeels door de circulatie afgevoerd. Toename van de concentratie amyloid- β -peptide in het hersenvocht met stapeling in plaques en intracellulaire neerslag van tau-proteïne door toediening van anesthetica is experimenteel aangetoond. Met behulp van MRI is de vorming van amyloid plaques bewezen (Eckenhoff et al, 2004; Shaw et al, 2007; Zie et al, 2008; Mandal en Fodale 2009; Run et al, 2009). De relatie tussen de functionele stoornissen en deze neerslag werd ook aangetoond (Menuet et al, 2012). De operatieve

behandeling op zich liet ook een toename van tau-proteïne neerslag zien, maar waarschijnlijk speelt ook de peroperatieve afkoeling hierin een rol (Planel et al, 2007; Le Freche et al, 2012; Saczynski et al 2012; Xiao et al, 2013). Preventie van hypothermie voorkomt echter niet de hyperfosforilatie van tau-proteïne door anesthetica (Whittington et al, 2011). Ook bij anesthesie en sedatie zonder operatieve behandeling is er een sterke toename van zowel amyloid- β en tau-proteïne. Er bestaan verschillen tussen de verschillende anesthetica in het vermogen fosforilatie te bevorderen. Het effect van halothaan is daarbij sterker dan dat van isofluraan, terwijl desfluraan het geringste effect heeft (Bianchi et al, 2008; Zhang et al, 2012). Ook propofol, het meest gebruikte anestheticum en sedativum bij behandelingen, heeft een sterk tau-fosforilerend effect (Planel et al, 2004; Tang et al, 2011). Naast deze metabole veranderingen werd aangetoond dat anesthetica rechtstreeks de apoptose (het natuurlijk optreden van afsterven van oude, beschadigde of overbodige cellen) van hersencellen versterken (Xie et al, 2007). Daardoor gaan neuronale verbindingen verloren of komen ze niet tot stand.

Hoewel in enkele onderzoeken geen verschil kon worden gevonden in de incidentie van postoperatieve cognitieve functiestoornissen tussen dieren die algehele anesthesie en dieren die lokale anesthesie kregen, wordt momenteel aangenomen dat anesthetica en sedativa bij dieren kunnen leiden tot de biochemische en morfologische veranderingen die cognitiestoornissen veroorzaken (Mason et al, 2010; Seitz et al, 2011). Dat ook na lokale anesthesie stoornissen optreden is waarschijnlijk het gevolg van de neuro-inflammatie als gevolg van de operatieve behandeling en wordt dus niet veroorzaakt door biochemische en morfologische veranderingen. Omdat cognitiestoornissen en morfologische veranderingen bij alle onderzochte diersoorten optreden, is het aannemelijk dat dit verband ook geldt voor de mens (Tsai et al, 2010; Jevtovic-Todorovic et al, 2013).

In 1994 werd een significante relatie tussen de leeftijd waarop de ziekte van Alzheimer optreedt en het ondergaan van een algehele anesthesie aangetoond (Bohnen et al, 1994). Ook werd gevonden dat bij patiënten eerder de ziekte van Alzheimer optrad als zij algehele anesthesie hadden ondergaan dan bij patiënten die geen anesthesie hadden ondergaan (Gasparini et al, 2002; Lee et al, 2005; Buffle et al, 2009). In een groot onderzoek werd gevonden dat het risico op dementie 3 tot 7 jaar na een algehele anesthesie is verdubbeld ten opzichte van een groep zonder anesthesie (Chen et al, 2014). Van isofluraan is aangetoond dat het bij de mens binnen 24 uur na een anesthesie de amyloid- β -spiegel in het hersenvocht verhoogt (Baranov et al, 2009; Palotás et al 2010; Tang et al, 2011; Li et al, 2013; Zhang et al, 2013). In een ander onderzoek werd bij patiënten met dementie 6 maanden postoperatief in de hersencortex en hippocampus een 10% afname van het volume van de grijze stof gevonden ten opzichte van dezelfde meting preoperatief (Kline et al, 2012). Bij evaluatie na 1 jaar was het verschil grotendeels verdwenen.

Risicofactoren voor het optreden van POCD zijn

gevorderde leeftijd, laag opleidingsniveau, intellectuele comorbiditeit, beginnende dementie en ander neurodegeneratieve afwijkingen, bestaande slaapstoornissen en het ervaren van postoperatieve pijn (Lynch et al, 1998; Yildizeli et al, 2005; Monk et al, 2008; Walker, 2008).

Klinische implicatie

Door de groei van de oudere bevolkingsgroep en door de verbeterde tandheelkundige zorg is het aantal oudere patiënten dat voor tandheelkundige behandeling in aanmerking komt sterk toegenomen. Bij een aantal van deze patiënten vindt deze behandeling onder algehele anesthesie of sedatie plaats en is dus ook het risico van de neurotoxische gevolgen aanwezig. In de groep van ouderen is er ook toename van het aantal patiënten dat een beginnende of gevorderde dementie heeft. Bewezen is onder meer dat optreden van een delirium de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer versnelt (Fong et al, 2009).

Bij ouderen bestaat er van nature een afname van het aantal neuronen, een vertraging in de neurogenese en synaptogenese en een stapeling van potentieel toxische bijproducten van het metabolisme. Hierdoor is er een beperkte reservecapaciteit en grotere gevoeligheid voor beschadiging van hersenfuncties. Een dergelijk effect wordt in dierexperimenten door anesthetica en sedativa versterkt. Voorzichtigheid en terughoudendheid in de indicatiestelling voor tandheelkundige behandeling onder algehele anesthesie of sedatie is derhalve geboden.

Conclusie

In de onderzoeken bij de verschillende diersoorten komt naar voren dat anesthetica en sedativa de synaptogenese verstoren, de apoptose versterken en/of een toename van intracellulaire en intraneuronale neerslag van proteïnen (amyloid- β -peptideproductie en -aggregatie en tau-proteïne-hyperfosforilatie en -aggregatie) veroorzaken (Eckenhoff et al, 2004; Xie et al, 2006; Bianchi et al, 2008; Xie et al, 2008; Planel et al, 2009). Al deze storingen, bij jong en oud, zijn van invloed op de ontwikkeling en instandhouding van functionele neuronale circuits. Bij jongeren is dit vooral van belang voor de vorming en ontwikkeling van de cognitieve functies, bij ouderen vooral voor het in stand houden van de cognitieve functies, vooral het geheugen. Ouderen zijn gevoeliger voor de neurotoxische werking dan jongeren, mede door de afname van de zogenoemde cognitieve reservecapaciteit waardoor geheugenstoornissen sneller zichtbaar worden (Whalley et al, 2004). Bij kinderen treden waarschijnlijk gedrags- en leerstoornissen op (Booij en Burgersdijk, 2015).

Concluderend kan worden gesteld dat onderstaande in overweging moet worden genomen bij het behandelen van ouderen onder algehele anesthesie:

1. Scherpe indicatiestelling: zijn de (pijn)klachten van patiënt alleen te behandelen door middel van een behandeling onder algehele anesthesie?
2. Perioperatieve zorg: premedicatie in thuissituatie, verblijf en behandeling onder algehele anesthesie en

lokale anesthesie in het ziekenhuis zo kort mogelijk. Dit alles gecoördineerd door een geriater of een huisarts.

3. Postoperatieve zorg: zo spoedig mogelijk terug naar de thuissituatie, adequate pijnbestrijding en voorkomen en zonodig behandelen van delirium.

Literatuur

- * Ansaloni L, Catena F, Chattat R, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 273-280.
- * Ancelin ML, Roquefeuil G de, Ledésert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiat* 2001; 178: 360-366.
- * Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, et al. Consensus statement: First International Workshop on Anesthetics and Alzheimer's Disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 1627-1630.
- * Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269: 259-263.
- * Bianchi SL, Tran T, Liu C, et al. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1002-1010.
- * Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review. Anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Can J Anaesth* 2011; 58: 216-223.
- * Bohnen N, Warner MA, Kokmen E, Kurkland LT. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 1994; 77: 181-185.
- * Booi LHDJ, Burgersdijk RCW. Neurotoxiciteit van sedativa en anesthetica bij jonge kinderen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2015; 122: 15-17.
- * Bufill E, Bartés A, Moral A, et al. Genetic and environmental factors that may influence in the senile form of Alzheimer's disease: nested case control studies. *Neurologia* 2009; 24: 108-112.
- * Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003; 348: 2110-2124.
- * Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 188-193.
- * Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101: 703-709.
- * Fong TG, Jones RN, Shi P, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 1570-1575.
- * Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C, et al. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci* 2002; 23: 11-14.
- * Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, et al. Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study. *Annals Thorac Surg* 1999; 68: 1786-1791.
- * Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 656-666.
- * Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren S, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg seminar. *Br J Anaesth* 2013; 111: 143-151.
- * Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De SS, Li Y, Haile M, et al. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology* 2012; 116: 603-612.
- * Lee TA, Wolozin B, Weiss KB, Bednar MM. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 319-324.
- * Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez FJ, et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *Anesthesiology* 2012; 116: 779-787.
- * Li X, Wen DX, Zhao YH, Hang YN, Mandell MS. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 370-376.
- * Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth. Analg* 1998; 86: 781-785.
- * Mandal PK, Fodale V. Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta peptide oligomerization: an NMR study. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 716-720.
- * Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(Suppl 3): 67-79.
- * Menuet C, Borghgraef P, Voituren N, et al. Isoflurane anesthesia precipitates tauopathy and upper airways dysfunction in pre-symptomatic Tau.P301L mice: possible implication for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 234-243.
- * Moller JT, Chuitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351: 857-861.
- * Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
- * Oud FMM, Rooij SEJA de, Schuurman T, Duijvelaar KM, Munster BC van. Voorspellende waarde VSM-thema 'Kwetsbare ouderen' delirium, valincidenten en overlijden bij oudere ziekenhuispatiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8491
- * Palotás A, Reis HJ, Bogáts G, et al. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1153-1164.
- * Planel E, Bretteville A, Liu L, et al. Acceleration and persistence of neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy following anesthesia. *FASEB J* 2009; 23:2595-2604.
- * Planel E, Miyasaka T, Launey T, et al. Alterations in glucose metabolism induce hypothermia leading to tau hyperphosphorylation through differential inhibition of kinase and phosphatase activities: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004; 24: 2401-2411.
- * Planel E, Richter KE, Nolan CE, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007; 27: 3090-3097.
- * Querfurth HW, Laferla FM. Alzheimer's disease. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-344.
- * Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-266.
- * Roberson ED, Scearce-Lavie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007; 316: 750-754.
- * Run X, Liang Z, Zhang L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 619-626.

- * Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-39.
- * Seitz DP, Shah PS, Herrmann B, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2011; 11: 83.
- * Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VM, Trojanowski JQ. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 295-303.
- * Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2011; 115: 727-732.
- * Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth* 2010; 28: 269-284.
- * Walker MP. Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 2008; 9 Suppl 1: S29-34.
- * Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 369-382.
- * Whittington RA, Virág L, Marcouiller F, et al. Propofol directly increases tau phosphorylation. *PLoS One* 2011; 6: e16648.
- * Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44-50.
- * Xiao H, Run X, Cao X, et al. Temperature control can abolish anesthesia-induced tau hyperphosphorylation and partly reverse anesthesia-induced cognitive impairment in old mice. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 493-500.
- * Xie Z, Culley DJ, Dong Y, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid β -protein level *in vivo*. *Ann Neurol* 2008; 64: 618-627.
- * Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104: 988-994.
- * Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J Neurosci* 2007; 27: 1247-1254.
- * Yildizeli B, Ozyurtkan O, Batirel HF, Batirel HF, Kuşcu K, Bekiroğlu N, Yüksel M. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1004-1009.
- * Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesth Analg* 2012; 114: 410-415.
- * Zhang B, Tian M, Zheng H, et al. Effects of anesthetic isoflurane and desflurane on human cerebrospinal fluid A β and τ level. *Anesthesiology* 2013; 119: 52-60.

Summary

The risk of general anaesthesia and sedation in the older people

Temporary memory problems and aggravation of pre-existing memory disorders may occur after treatment under general anaesthesia. A frequency of postoperative cognition disorders between 10 and 50% has been identified in the literature. Risk factors for the occurrence of postoperative memory disorders are advanced age, low level of education, intellectual comorbidity, the onset of dementia and other neurodegenerative disorders, existing sleep disorders and the experience of postoperative pain. The morphological changes seen in the brain after general anaesthesia are similar to the changes occurring in Alzheimer's disease. In addition to metabolic changes, general anaesthetics directly enhance the apoptosis of brain cells. Older people are already familiar with a decrease in the number of neurons, which provides them with a limited spare capacity. Moreover, older people are often known to have the risk factors for the occurrence of postoperative memory disorders as mentioned before. Caution and restraint in the indication for dental treatment under general anaesthesia or sedation is therefore required.

Bron

M.A.E.M. Oomens¹, L.H.D. Booij², J.A. Baart¹

Uit ¹de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Vrije Universiteit medisch centrum te Amsterdam/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam en ²het Radboud Universitair medisch centrum te Nijmegen

Datum van acceptatie: 10 april 2015

Adres: J.A. Baart, VUmc, postbus 7057, 1007 MB Amsterdam

ja.baart@vumc.nl