Dementia and sensitivity to anesthetics

George A. Mashour, MD, PhD · Michael S. Avidan, MBCh

Received: 4 March 2014 / Accepted: 1 April 2014 / Published online: 29 April 2014
© Canadian Anesthesiologists' Society 2014

By 2040, the population of individuals in the United States older than 65 yr of age is expected to double to more than 80 million,¹ with similar trends of expansion expected in Canada.² Increased age creates a higher risk of both dementia and the need for surgical intervention under general anesthesia. Approximately one in nine individuals ≥ 65 yr of age has Alzheimer's disease (AD). This prevalence increases to approximately one in three for individuals ≥ 85 yr of age.³ Although murine genetic models of familial AD suggest the presence of anesthetic resistance (measured by the minimum alveolar concentration),^{4,5} the effects of dementia on anesthetic sensitivity in humans using an electroencephalographic index has not been reported. In the current issue of the *Journal*, Perez-Protto *et al.* explore whether surgical patients with dementia have increased sensitivity to volatile anesthetic agents.⁶

The investigators conducted a retrospective matched cohort study, screening more than 77,000 medical records of non-cardiac surgical patients for a diagnosis of dementia with various etiologies using International Classification of Diseases-9 billing codes. To meet inclusion criteria for the study, the patients had to 1) be anesthetized with a volatile anesthetic, 2) be classified as American Society of Anesthesiologists physical status I–III, 3) have not received midazolam as a premedication, 4) be monitored

with a bispectral index (BIS) XP device, and 5) have available anesthetic data for five minutes prior to surgical incision (the interval to be analyzed). A positive screening for dementia required confirmation with a manual chart review. Each patient with identified dementia was matched with up to five control patients without dementia. The primary outcome was anesthetic sensitivity, which was defined by the investigators as a ratio of the time-weighted average BIS to the minimum alveolar concentration (MAC) during the five-minute interval prior to incision. The time-weighted BIS/MAC ratios for patients with dementia were compared to those for the control cohort. No significant difference between the cohorts was identified. The investigators concluded that surgical patients with dementia likely do not require lower doses of volatile anesthetics than their non-demented counterparts.

The study by Perez-Protto *et al.* is an important step that adds useful information to the ongoing discourse regarding general anesthesia and dementia. As a negative trial unable to reject the null hypothesis, the results are consistent with the possibility that no alteration in anesthetic management is indicated for surgical patients with dementia. If confirmed, this finding would be clinically important – and reassuring – to patients and anesthesiologists alike. However, the data must be interpreted in the context of several important considerations.

G. A. Mashour, MD, PhD (✉)

Department of Anesthesiology, University Hospital, University of Michigan, 1H247, 1500 E. Medical Center Dr., SPC-5048, Ann Arbor, MI 48109-5048, USA
e-mail: gmashour@med.umich.edu

M. S. Avidan, MBCh

Department of Anesthesiology, Washington University, St. Louis, MO, USA

Bispectral index is a limited index of brain function

Although the BIS monitor is in common use and may play a role in the prevention of intraoperative awareness and possibly other outcomes,^{7–10} it is a limited measure of anesthetic-induced unconsciousness and brain function in

general. It is well known that the BIS is relatively insensitive to the effects of anesthetics such as ketamine and nitrous oxide.¹¹ Although these two drugs were not studied in the Perez-Proto investigation, as counter-examples they suggest that BIS values do not provide a complete picture of anesthetic effects on cortical function. Therefore, it is difficult to know whether the absence of a difference between patients with and without dementia using the investigators' methodology indicates that there was no difference between the study cohorts. Furthermore, it is known that patients with AD have altered electroencephalographic characteristics, including during unconscious states such as sleep.¹² There are numerous electroencephalographic features that define the BIS value, but the Perez-Proto study does not report any specific electroencephalographic changes. Hence, it is difficult to make a true comparison between the two groups.

As an example of how electroencephalographic features may differ from a processed index, recent studies of propofol-induced unconsciousness demonstrated clear cross-frequency coupling relations between the amplitude of alpha rhythms and the phase of slow oscillations.¹³ Shifts in these phase-amplitude coupling patterns may have significant implications for anesthetic depth but do not necessarily influence the algorithm that generates BIS values. A further salient example is that a transition to a pre-burst suppression electroencephalographic pattern (e.g., from a delta spindle pattern) can represent an increase in anesthetic depth. However, this transition, occurring more commonly in older patients, has been associated with an increase in BIS values, which would incorrectly suggest a decrease in anesthetic depth.¹⁴

Bispectral index/MAC ratio may have limitations as a metric of anesthetic sensitivity

When two variables are combined as a ratio, there are certain necessary assumptions that might not always hold true in the case of BIS. For example, because it lacks defined dimension or units, it is not clear if the BIS is a linear or interval scale: The difference between BIS values of 30 and 35 might not be equivalent to the difference between BIS values of 40 and 45. Unlike MAC, BIS is not always monotonic (unidirectional), as was demonstrated with paradoxical increases in the BIS with increasing isoflurane concentration.¹⁴ Non-normal distribution of the BIS or of the BIS/MAC ratio could curtail the validity of parametric statistical tests, such as linear mixed effect models. The raw scatter plot of concurrent BIS and MAC values (Fig. 1 in the Perez-Proto article) does not appear to show a linear relation between MAC and BIS. The concerns about lack of linearity and normality might have been addressed with the

logarithmic transformation performed by the investigators. Based on their Fig. 1, the majority of MAC values in their study were less than 1, and the majority of BIS values were higher than 35. It is possible that anesthetic sensitivity with dementia manifests only with deeper anesthesia. For example, demented patients might more readily display electroencephalogram burst suppression or persistent suppression as MAC values increase above 1.¹⁵ Finally, the use of this ratio assumes that the same BIS values correspond to equi-MAC equivalents with isoflurane, sevoflurane, and desflurane, which may not be the case.¹⁶

Bispectral index monitor is restricted to activity of the frontal cortex

Dementia, depending on its etiology, can affect multiple brain regions and the connectivity patterns between them. We therefore cannot assume that the single frontal channel (between electrodes approximately at Frontal Pole 1 and Frontal 7) of the BIS can serve as a surrogate for anesthetic sensitivity across the whole cortex or brain. This is especially true because activity-dependent patterns of neurodegeneration in AD include major network hubs, such as the posterior parietal cortex.¹⁷ Indeed, network hubs appear to be preferentially affected by AD, which has also been shown for the effects of general anesthetics such as propofol.¹⁸ Furthermore, elderly patients with subclinical AD-related changes have similar network alterations that could be amplified by general anesthetics. As the authors noted, it is unclear whether such undiagnosed disease in the matched control population represented a confounding factor in this study. Based on the known prevalence of AD in specific age groups, it could be estimated that about 40 of the matched controls had undiagnosed dementia.

Neural processes involved in cognition or memory were not measured

The investigators conclude that there are no differences in anesthetic sensitivity between patients with and without dementia. However, they did not assess the cognitive effects of general anesthetics beyond unconsciousness. Even assuming that the BIS is an accurate surrogate for anesthetic depth, it does not assess anesthetic effects on other cognitive processes such as memory. Structures of the medial temporal lobe such as the hippocampus or amygdala that may undergo atrophy in patients with dementia¹⁹ are also involved in anesthetic-mediated amnesia.^{20,21} It is unclear from BIS values alone whether such cognitive processes are more vulnerable to the effects of general anesthetics in dementia patients.

Emergence from general anesthesia has distinct neurobiology

A hysteresis between induction of and emergence from general anesthesia has been consistently observed, with apparently higher concentrations required to induce unconsciousness than those at which individuals regain consciousness. Traditionally, this has been considered a pharmacokinetic phenomenon, but more recent data support the hypothesis that emergence from anesthesia is under distinct neurobiological control.²²⁻²⁴ These findings bear on the present question. Even if we assume no difference in anesthetic sensitivity between demented and non-demented patients at the beginning of the anesthetic effect, there may nonetheless be significant differences at its end. How consciousness and cognition are *deconstructed* in patients with dementia may be less relevant than how these processes are *reconstructed* at the end of the case. The unique vulnerability to disrupted reconstruction of consciousness and cognition in patients with dementia is supported by the high incidence of postoperative delirium associated with the disorder.²⁵

The interaction of dementia-related changes and anesthetic effects in the brain is an important scientific and clinical question. Because of the importance of this question, we must interpret data conservatively. The retrospective study of Perez-Protto *et al.*⁶ has made a contribution that motivates future prospective investigations. However, it is not definitive and should not yet guide practice. Furthermore, even if dementia were not associated with altered anesthetic sensitivity, the question of whether general anesthetics accelerate or initiate the neurodegenerative changes associated with dementia remains a controversy requiring resolution.

Démence et sensibilité aux anesthésiques

D'ici 2040, la population des personnes âgées de plus de 65 ans aux États-Unis devrait doubler et dépasser 80 millions d'individus,¹ avec des tendances d'évolution similaires attendues au Canada.² L'avancement en âge crée un plus grand risque, à la fois, de démence et de besoin d'interventions chirurgicales sous anesthésie générale. Approximativement une personne âgée de 65 ans ou plus sur neuf souffre de la maladie d'Alzheimer (MA). Cette prévalence augmente pour atteindre approximativement une personne sur 3, à partir de 85 ans.³ Même si des modèles génétiques murins de MA familiale suggèrent l'existence d'une résistance aux

anesthésiques (mesurée par la concentration alvéolaire minimum),^{4,5} les conséquences de la démence sur la sensibilité aux anesthésiques mesurée en utilisant un indice électroencéphalographique (EEG) n'ont pas été décrites chez l'homme. Dans ce numéro du *Journal*, Perez-Protto *et coll.* étudient la possibilité que les patients chirurgicaux atteints de démence aient une plus grande sensibilité aux agents anesthésiques volatils.⁶

Les investigateurs ont mené une étude rétrospective de cohorte appariée, passant en revue plus de 77 000 dossiers médicaux de patients chirurgicaux non cardiaques à la recherche d'un diagnostic de démence d'étiologies variables, utilisant les codes de facturation de la Classification internationale des maladies CIM-9. Pour satisfaire aux critères d'inclusion, les patients devaient 1) être anesthésiés avec un anesthésique volatil, 2) avoir un statut d'état physique I à III, selon l'*American Society of Anesthesiologists*, 3) ne pas avoir reçu de midazolam en prémédication, 4) être monitorés avec un dispositif XP d'indice bispectral (BIS) et 5) disposer de données d'anesthésie pour les cinq minutes précédant l'incision chirurgicale (l'intervalle qui devait être analysé). Une sélection positive pour la démence a nécessité une confirmation par l'étude manuelle des dossiers. Chaque patient identifié comme ayant un diagnostic de démence était apparié avec jusqu'à cinq patients témoins indemnes de l'affection. Le critère d'évaluation principal était la sensibilité à l'anesthésique que les investigateurs avaient défini comme étant un rapport du BIS moyen pondéré en fonction du temps sur la concentration alvéolaire minimum (MAC) pendant l'intervalle de cinq minutes précédant l'incision. Les rapports BIS/MAC pondérés en fonction du temps chez les patients atteints de démence ont été comparés à ceux des patients de la cohorte témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été identifiée entre les cohortes. Les investigateurs en ont conclu que les patients chirurgicaux atteints de démence ne nécessitent probablement pas de plus faibles doses d'anesthésiques volatils que leurs équivalents non déments.

L'étude de Perez-Protto *et coll.* constitue une étape importante qui ajoute une information utile au débat en cours concernant l'anesthésie générale et la démence. En tant qu'étude négative incapable de rejeter l'hypothèse nulle, les résultats concordent avec la possibilité qu'aucune modification de la gestion des anesthésiques ne soit indiquée chez les patients chirurgicaux atteints de démence. Si cela se confirme, cette constatation serait importante – et rassurante – d'un point de vue clinique pour les patients comme pour les anesthésiologistes. Toutefois, les données doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs éléments importants.

L'indice bispectral est un indice limité de la fonction cérébrale

Bien que le moniteur BIS soit couramment utilisé et puisse jouer un rôle dans la prévention du réveil peropératoire et possiblement d'autres événements,⁷ il s'agit d'une mesure limitée de l'état d'inconscience induit par l'anesthésique et de la fonction cérébrale en général. Nous savons bien que le BIS est relativement insensible aux effets d'anesthésiques comme la kétamine et le protoxyde d'azote.¹¹ Bien que ces deux médicaments n'aient pas été pris en compte dans l'étude de Perez-Protto comme contre-exemples, ils suggèrent que les valeurs BIS ne procurent pas un tableau complet des effets des anesthésiques sur la fonction corticale. Il est donc difficile de savoir si une absence de différence entre les patients ayant ou n'ayant pas une démence selon la méthodologie des investigateurs est un signe indiquant l'absence de différence entre les cohortes de l'étude. En outre, nous savons que les patients atteints de MA présentent des caractéristiques électroencéphalographiques altérées, y compris au cours des états d'inconscience, tels que le sommeil.¹² Il y a de nombreuses caractéristiques électroencéphalographiques qui définissent la valeur BIS, mais l'étude de Perez-Protto ne signale aucune modification spécifique de l'EEG. En conséquence, il est difficile de faire une véritable comparaison entre les deux groupes.

À titre d'exemple de la façon dont les caractéristiques électroencéphalographiques peuvent s'écarter d'un indice traité, des études récentes sur l'état d'inconscience induit par le propofol ont montré de nettes relations de couplage à travers les fréquences entre l'amplitude des rythmes alpha et la phase d'ondes lentes.¹³ Des décalages de ces aspects de couplage phase-amplitude peuvent avoir des implications significatives pour la profondeur de l'anesthésie, mais sans nécessairement influencer l'algorithme qui génère les valeurs BIS. Un autre exemple marquant est qu'une transition vers un aspect EEG de suppression pré-salve (par exemple à partir d'un aspect de pointe-onde delta) peut représenter une augmentation de la profondeur de l'anesthésie. Cependant, cette transition, survenant plus souvent chez des patients plus âgés, a été associée à une augmentation des valeurs BIS, ce qui suggérerait à tort une diminution de la profondeur de l'anesthésie.¹⁴

Le rapport Indice bispectral/MAC peut avoir des limites comme outil de mesure de la sensibilité aux anesthésiques

Lorsque deux variables sont combinées, comme dans un rapport, il y a certaines suppositions nécessaires qui

pourraient ne pas rester valables dans le cas du BIS. Par exemple, parce qu'il manque de dimensions définies ou d'unités, on ne sait pas avec certitude si le BIS est une échelle linéaire ou une échelle d'intervalle : La différence entre les valeurs 30 et 35 du BIS pourrait ne pas être équivalente à la différence entre les valeurs 40 et 45 du BIS. Contrairement au MAC, la progression des valeurs BIS n'est pas toujours monotone (unidirectionnelle) comme cela a été démontré avec des augmentations paradoxales du BIS sous l'effet de concentrations croissantes d'isoflurane.¹⁴ La distribution non-normale du BIS ou du rapport BIS/MAC pourrait remettre en cause la validité des tests statistiques paramétriques, comme les modèles linéaires d'effets mixtes. Le diagramme de dispersion des valeurs BIS et MAC brutes (Fig. 1 de l'article de Perez-Protto) ne semble pas montrer une relation linéaire entre MAC et BIS. Les préoccupations concernant le manque de linéarité et de normalité auraient pu être réglées avec la transformation logarithmique effectuée par les investigateurs. D'après les données de leur Figure 1, la majorité des valeurs de MAC de leur étude étaient inférieures à 1 et la majorité des valeurs BIS étaient supérieures à 35. Il est possible que la sensibilité à l'anesthésique chez les patients atteints de démence ne se manifeste qu'avec une anesthésie plus profonde. Par exemple, les patients atteints de démence pourraient présenter plus facilement une suppression des salves à l'EEG ou une suppression persistante lorsque les valeurs augmentent et dépassent 1.¹⁵ Enfin, l'utilisation de ce rapport suppose que les mêmes valeurs BIS correspondent à des valeurs de MAC équivalentes également valables pour l'isoflurane, le sevoflurane et le desflurane, ce qui pourrait ne pas être le cas.¹⁶

Le moniteur d'indice bispectral est limité à l'activité du cortex frontal

La démence, selon son étiologie, peut affecter de nombreuses régions du cerveau et les schémas de connexion qui les relient. Nous ne pouvons donc pas supposer que le seul canal frontal (entre les électrodes situées approximativement sur le pôle frontal 1 et le pôle frontal 7) du BIS puisse servir de substitut pour l'évaluation de la sensibilité à l'anesthésique de tout le cortex ou de tout le cerveau. Cela est particulièrement vrai, car les schémas de dégénérescence nerveuse dépendants de l'activité au cours de la MA incluent tous les principaux « concentrateurs » du réseau, tels que le cortex pariétal postérieur.¹⁷ En fait, ces concentrateurs semblent être touchés de manière préférentielle au cours de la MA, ce qui a été également mis en évidence pour les effets d'anesthésiques généraux comme le propofol.¹⁸ En outre,

les patients âgés présentant des modifications infracliniques liées à la MA ont des altérations similaires des réseaux, susceptibles d'être amplifiées par les anesthésiques généraux. Comme le font remarquer les auteurs, nous ignorons si une affection de ce type, non diagnostiquée, dans la population témoin appariée, a constitué un facteur confondant dans la présente étude. En se basant sur la prévalence connue de la MA dans les groupes d'âge spécifiques, on pourrait estimer qu'environ 40 % des témoins appariés avaient une démence non diagnostiquée.

Les processus neuronaux impliqués dans la cognition ou la mémoire n'ont pas été mesurés

Les investigateurs concluent qu'il n'y a pas de différence en termes de sensibilité aux anesthésiques entre les patients atteints de démence et les patients indemnes. Ils n'ont toutefois pas évalué les effets cognitifs des anesthésiques généraux au-delà de l'inconscience. Même en supposant que le BIS est un substitut exact pour valider la profondeur de l'anesthésie, il n'évalue pas les effets des anesthésiques sur d'autres processus cognitifs, tels que la mémoire. Les structures internes du lobe temporal, comme l'hippocampe ou l'amygdale susceptibles d'atrophie chez les patients atteints de démence¹⁹ sont également impliquées dans l'amnésie induite par les anesthésiques.^{20,21} On ne peut pas affirmer à partir des seules valeurs BIS si ces processus cognitifs sont plus vulnérables aux effets des anesthésiques généraux chez les patients atteints de démence.

L'émergence d'une anesthésie générale répond à des caractéristiques neurobiologiques particulières

Une hystérésis a été régulièrement observée entre l'induction et la sortie d'une anesthésie générale, nécessitant apparemment des concentrations plus élevées pour induire un état d'inconscience que celles auxquelles les patients reprennent conscience. Cela a été traditionnellement considéré comme étant un phénomène pharmacocinétique, mais des données plus récentes étayaient l'hypothèse que l'émergence de l'anesthésie relève d'un contrôle neurobiologique distinct.²²⁻²⁴ Ces constatations sont pertinentes pour la question présente. Même si nous supposons qu'il n'y a pas de différence de sensibilité aux anesthésiques entre les patients atteints de démence et les patients indemnes de MA au commencement de l'effet des anesthésiques, il pourrait néanmoins y avoir des différences significatives quand cet effet prend fin. Comment sont *déconstruites* la conscience et la cognition chez les patients atteints de démence peut s'avérer moins pertinent que de

savoir comment ces processus sont *reconstruits* à la fin de l'intervention. La vulnérabilité unique reliée à la reconstruction perturbée de la conscience et de la cognition chez des patients atteints de démence est étayée par l'incidence élevée de délirium postopératoire associée à cette maladie.²⁵

L'interaction entre les modifications liées à la démence et les effets des anesthésiques sur le cerveau constituent une question scientifique et clinique d'importance et, considérant précisément l'importance de cette question, nous devons interpréter les données avec prudence. L'étude rétrospective de Perez-Protto *et coll.*⁶ a apporté une contribution motivant de futures études prospectives. Cependant, ses résultats ne sont pas définitifs et ne doivent pas encore guider la pratique clinique. En outre, même si la démence n'était pas associée à une altération de la sensibilité aux anesthésiques, la question de savoir si les anesthésiques généraux accélèrent ou modifient les modifications neurodégénératives associées à la démence reste controversée et nécessite une réponse.

Funding Departmental funding only.

Conflicts of interest None declared.

Financement Uniquement financé par le département.

Conflits d'intérêts Aucun déclaré.

References

1. Department of Health and Human Services. Projected Future Growth of the Older Population. Available from URL: http://www.aoa.gov/Aging_Statistics/future_growth/future_growth.aspx (accessed March 2014).
2. Statistics Canada. Some Facts About the Demographic and Ethnocultural Composition of the Population. Available from URL: <http://www.statcan.gc.ca/pub/91-003-x/2007001/4129904-eng.htm> (accessed March 2014).
3. Thies W, Bleiler L, Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013; 2013(9): 208-45.
4. Bianchi SL, Caltagaroni BM, Laferla FM, Eckenhoof RG, Kelz MB. Inhaled anesthetic potency in aged Alzheimer mice. *Anesth Analg* 2010; 110: 427-30.
5. Eckel B, Richtsfeld M, Starker L, Blobner M. Transgenic Alzheimer mice have a larger minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane than their nontransgenic littermates. *Anesth Analg* 2010; 110: 438-41.
6. Perez-Protto S, Geube M, Ontaneda D, Dalton JE, Kurz A, Sessler DI. Sensitivity to volatile anesthetics in patients with dementia: a case-control analysis. *Can J Anesth* 2014; 61: this issue. DOI:10.1007/s12630-014-0165-2.
7. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63.
8. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected

- surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012; 117: 717-25.
9. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 33-42.
 10. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg* 2014; DOI:10.1213/ANE.000000000000028.
 11. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 779-83.
 12. Crowley K, Sullivan EV, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A, Colrain IM. Differentiating pathologic delta from healthy physiologic delta in patients with Alzheimer disease. *Sleep* 2005; 28: 865-70.
 13. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E1142-51.
 14. Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000; 84: 33-7.
 15. Niu B, Fang Y, Miao JM, et al. Minimal alveolar concentration of sevoflurane for induction of isoelectric electroencephalogram in middle-aged adults. *Br J Anaesth* 2014; 112: 72-8.
 16. Kim JK, Kim DK, Lee MJ. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration during isoflurane, sevoflurane or desflurane anaesthesia. *J Int Med Res* 2014; 42: 130-7.
 17. de Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002582.
 18. Lee H, Mashour GA, Noh GJ, Kim S, Lee U. Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2013; 119: 1347-59.
 19. Klein-Koerkamp Y, Heckemann RA, Ramdeen KT, et al. Amygdalar atrophy in early Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; Jan 31 (Epub ahead of print).
 20. Perouansky M, Rau V, Ford T, et al. Slowing of the hippocampal theta rhythm correlates with anesthetic-induced amnesia. *Anesthesiology* 2010; 113: 1299-309.
 21. Alkire MT, Nathan SV. Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. *Anesthesiology* 2005; 102: 754-60.
 22. Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1309-14.
 23. Friedman EB, Sun Y, Moore JT, et al. A conserved behavioral state barrier impedes transitions between anesthetic-induced unconsciousness and wakefulness: evidence for neural inertia. *PLoS One* 2010; 5: e11903.
 24. Joiner WJ, Friedman EB, Hung HT, et al. Genetic and anatomical basis of the barrier separating wakefulness and anesthetic-induced unresponsiveness. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003605.
 25. Lundstrom M, Stenvall M, Olofsson B. Symptom profile of postoperative delirium in patients with and without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; 25: 162-9.