

Trastornos cognitivos postoperatorios: Del delirium a la disfunción cognitiva postoperatoria.

Rodrigo Gutiérrez, MD., PhD.^{1,2}, Antonello Penna, MD., PhD.^{1,2*}

Hoy es cada vez más frecuente que pacientes mayores de 60 años ingresan a pabellón para ser operados por diversas causas. Esto ha implicado que haya aumentado el interés por las complicaciones neurocognitivas al corto y largo plazo que pudieran tener los pacientes tras un evento quirúrgico anestésico. Las complicaciones neurocognitivas postoperatorias se pueden agrupar en la entidad denominada trastornos cognitivos postoperatorio, la que incluye al delirium y al déficit cognitivo postoperatorio. Estas entidades se han asociado a resultados adversos, como prolongación de estadía hospitalaria, mayor riesgo de institucionalización, aumento del gasto en salud e incluso incremento de la mortalidad. Pese a que la etiopatogenia es poco conocida, es aceptado que el estrés oxidativo y la inflamación generados por el evento quirúrgico anestésico son relevantes como mecanismos causales. Actualmente, los trastornos cognitivos tras una cirugía se detectan cuando el paciente presenta síntomas, lo cual es tardío para un manejo precoz y oportuno. Por ello, la necesidad de estudiar nuevas formas de monitorización cerebral intraoperatoria es motivo de diversas líneas de investigación en el mundo. En ese sentido pareciera ser que el eventual uso del electroencefalograma intraoperatorio, junto con la determinación de biomarcadores plasmáticos de estrés oxidativo, podrían ayudar a predecir precozmente los pacientes que van a desarrollar estas complicaciones, lo cual

¹Departamento Anestesiología y Medicina Perioperatoria. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

²Centro de investigación clínica avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

* Correspondencia: apenna@uchile.cl

permitiría modificar la práctica anestésica y hacer una intervención precoz con el fin de disminuir los efectos a corto y largo plazo.

Today it is more frequent that patients older than 60 years get into the ward to be operated for several causes. This has implied that interest in neurocognitive complications in the short and long term that patients may have after an anesthetic surgical event has increased. Postoperative neurocognitive complications can be grouped into the entity called postoperative cognitive disorders, which includes delirium and postoperative cognitive dysfunction. These entities have been associated with adverse outcomes, such as prolonged hospital stay, increased risk of institutionalization, increased health spending, and even increased mortality. Although etiopathogenesis is poorly understood, it is accepted that oxidative stress and inflammation generated by the anesthetic surgical event are relevant as causal mechanisms. Currently, cognitive disorders after surgery are detected when the patient have symptoms, which is late for early and timely management. Therefore, the need to study new forms of intraoperative brain monitoring is the reason for various lines of research in the world. In this sense, it seems that the eventual use of the intraoperative electroencephalogram, together with the determination of plasma biomarkers of oxidative stress, could help to predict early the patients who are going to develop these complications, which would allow to modify the anesthetic practice and make an early intervention in order to lessen the short- and long-term effects.

Palabras Clave: Delirium, Disfunción cognitiva, Disfunción cognitiva perioperatoria

Keywords: Delirium, Cognitive dysfunction, Perioperative cognitive dysfunction.

Envejecimiento de la población y la práctica anestésica.

El aumento de la esperanza de vida ha llevado a un incremento sostenido de la población mayor de 60 años. Esto es actualmente un desafío para la práctica anestésica, dado que cada vez es más frecuente que pacientes de mayor edad se sometan a procedimientos que requieren de anestesia general o sedación. Por ello resulta importante estudiar los efectos que podría tener el evento quirúrgico-anestésico en la población antes mencionada. De hecho, en los últimos años ha sido foco de discusión el impacto que podría tener dicho evento quirúrgico-anestésico en la función cognitiva tanto en el corto como en el largo plazo (1, 2).

Función y trastornos cognitivos postoperatorios.

La función cognitiva es fundamental en todas las personas y especialmente pacientes de mayor edad. De hecho, de ella dependen el grado de independencia, la calidad de vida y, finalmente, el pronóstico vital de las personas (3). Es por esto que con el paso de los años ha recibido un creciente interés el desarrollo de herramientas que permitan objetivar esta función cognitiva, abordándose desde múltiples áreas. Es así como se ha intentado objetivar la reserva o la función cognitiva a través de técnicas imagenológicas (4), el uso de biomarcadores de daño cerebral (5) e, incluso, el estudio de la función eléctrica cerebral por medio del electroencefalograma (EEG) (6). Además, la función cognitiva es evaluable de

forma clínica, ya sea a través de un simple examen físico orientado al aspecto cognitivo conductual, como a la aplicación de evaluaciones neuropsicológicas más complejas que permiten analizar áreas específicas, tales como la memoria, la atención, la función ejecutiva o el lenguaje (7).

El impacto del evento quirúrgico-anestésico en la función cognitiva puede manifestarse clínicamente como un amplio espectro de alteraciones, siendo estas agrupadas por algunos autores en lo que se conoce genéricamente como trastornos cognitivos postoperatorios (TCPO) (8). Dichas alteraciones pueden ser de inicio agudo y desencadenarse en las primeras horas luego de una cirugía, tal como el delirium postoperatorio (DPO), o desarrollarse de forma sostenida incluso durante meses tras una cirugía, como la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) (9).

El desarrollo de los TCPO se ha vinculado a resultados adversos. Por ejemplo, ha sido reportado que el DPO se asocia de forma independiente a efectos adversos a largo plazo, tales como prolongación de la estadía hospitalaria, mayor costo de la atención en salud e, incluso, mayor mortalidad (10-12). Por otra parte, también ha sido descrito que el desarrollo de DCPO se ha vinculado con un mayor riesgo de abandono de la actividad laboral, dependencia económica e, igualmente, a mayor mortalidad (13, 14). Además, la detección de los pacientes que se encuentran en riesgo de presentar TCPO es crucial, dado que se ha demostrado que una terapia intensiva durante la hospitalización es capaz de disminuir la incidencia de DPO (15) y, probablemente, evitaría las complicaciones a largo plazo.

Delirium postoperatorio (DPO).

El delirium es una entidad bien definida en la actualidad, caracterizada por una disminución aguda y fluctuante de la atención y cognición del paciente. Este puede manifestarse clínicamente como un estado hiperactivo (agitación psicomotora o alucinaciones), hipoactivo o mixto. El DPO es la aparición de delirium en pacientes que son sometidos a una determinada cirugía y que,

clásicamente, aparece entre el día uno y tres del postoperatorio inmediato. La incidencia global de DPO se encuentra entre 5 y 25% (16), sin embargo, en ciertos grupos de alto riesgo la incidencia puede variar entre 16 y 62%, con un promedio de 35% (2).

Existen factores predisponentes y gatillantes de DPO, varios de los cuales se asocian al evento quirúrgico-anestésico. Para su diagnóstico existen herramientas clínicas validadas, tal como el *Confusion Assessment Method* (CAM), que poseen una alta sensibilidad y especificidad (17). Además, recientemente ha sido incorporado el CAM-S, el cual además permite evaluar la severidad del episodio de forma clínica (18).

Disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO).

Por su parte, la DCPO es una entidad más difícil de definir y, a la vez, menos reconocida que el DPO. Sin embargo, en los últimos 15 años ha ganado mayor protagonismo en el contexto del estudio de los efectos de la anestesia en el largo plazo (19, 20). En términos generales la DCPO se define como un deterioro en las capacidades cognitivas del paciente relacionado temporalmente con un acto quirúrgico. Habitualmente es subclínico, alterándose distintas funciones cognitivas, tal como la función ejecutiva, el lenguaje, la memoria y/o el aprendizaje, entre otros (1). Su diagnóstico es difícil dado la inexistencia de una definición unificada, pero también debido a la falta de herramientas específicas y estandarizadas. De hecho, hoy en día se utilizan evaluaciones neurocognitivas creadas para otras patologías, como por ejemplo destinadas a pacientes con demencia (21). Debido a ello y a la variabilidad entre los diferentes estudios (tipo de pacientes incluidos, momento de la evaluación neurocognitiva, etc.) es que se hace sumamente difícil estimar la incidencia real del DCPO. De todas formas, en una revisión sistemática publicada recientemente se determinó una incidencia aproximada de un 11% en pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía no cardíaca tras tres meses de la cirugía (22).

“Cerebro envejecido”, injuria quirúrgico-anestésica y TCPO.

Es importante mencionar que los pacientes de mayor edad, especialmente sobre los 60 años, presentan un mayor riesgo de desarrollar TCPO (16, 22), lo cual podría explicarse por una disfunción cognitiva subclínica previa que se evidenciaría tras un evento quirúrgico-anestésico o por una respuesta normal del cerebro frente a un estímulo nocivo (23). Independientemente, en la actualidad no se objetiva en forma sistemática la función cognitiva preoperatoria de los pacientes que se presentan a una cirugía electiva, por ende, es difícil establecer el riesgo de cada paciente para presentar TCPO.

Entonces es posible que los pacientes de mayor edad presenten una menor reserva cognitiva o una injuria cerebral previa, lo cual explicaría su vulnerabilidad. Brown ha llamado a este cerebro dañado, propio de dicho rango etario, como “cerebro envejecido” (8). Este tipo de cerebro presenta una serie de cambios anatómicos, funcionales y neuroquímicos, destacando en estos últimos la disminución de la síntesis de neurotransmisores (24), el desarrollo de estrés oxidativo y el desencadenamiento de procesos neuroinflamatorios (25).

Por otra parte, hoy es sabido que un evento quirúrgico-anestésico se puede considerar como una injuria conjunta sobre el organismo y, particularmente, sobre el sistema nervioso central (SNC) (9). Ello se debe al proceso inflamatorio secundario a la cirugía, a las alteraciones en la función neuronal gracias a los fármacos anestésicos y a los cambios en la perfusión sanguínea cerebral dados los cambios hemodinámicos y/o sangrados intraoperatorios, entre otros (26).

Monitorización de la función cerebral.

Entonces, actualmente podemos encontrarnos con pacientes que se presentan a una cirugía electiva con una reserva cognitiva disminuida previa y que, durante el evento quirúrgico anestésico, serán sometidos además a una injuria que podría finalmente desencadenar un *outcome* adverso desde el punto de vista cognitivo.

Para detectar estas alteraciones de la función cognitiva se debería realizar una evaluación clínica sistemática del paciente. Pero dado que esto no parece ser suficiente, ya que frecuentemente los déficits son subclínicos, surge la necesidad de monitorizar la función cerebral en el perioperatorio y encontrar biomarcadores relacionados con daño neuronal o glial que permitan determinar con mayor precisión el riesgo individual de presentar un TCPO.

Con el tiempo se han desarrollado diversas herramientas para evaluar la función cerebral, siendo una de las primeras el electroencefalograma (EEG), el que ha sido utilizado en el contexto anestésico hace casi ochenta años atrás (27), pero ha caído en desuso. Sin embargo, en los últimos quince años se han desarrollado equipos que permiten procesar la señal electroencefalográfica (28), que fueron creados para evaluar la profundidad anestésica. Tales como el monitor de índice bispectral (BIS®, Covidien, Boulder, CO, USA) y el monitor de función cerebral Sedline (Masimo Corporation, Irvine, CA). A pesar de que la utilización de estos equipos no ha logrado disminuir la incidencia de despertar intraoperatorio (29, 30), estudios recientes sí han evidenciado que su uso podría predecir la ocurrencia de DPO (6) e incluso disminuir la incidencia de TCPO (31), aunque este resultado ha sido contradictorio con el de otros autores (32).

También se ha utilizado el monitor que mediría la oxigenación cerebral, denominado NIRS (Near-infrared spectroscopy), con el objetivo de evaluar la función y perfusión cerebral. Sin embargo, a la fecha la literatura no es concluyente respecto a su rol en objetivación de la perfusión cerebral como predictor de TCPO (33, 34). De hecho en una revisión sistemática se estableció que existe poca evidencia que avale el uso del NIRS para predecir o prevenir complicaciones neurológicas tras una cirugía cardíaca (35).

Finalmente, en forma reciente algunos grupos han reportado el uso del análisis espectral de la señal del EEG para caracterizar los estados inducidos por la administración de drogas anestésicas (36, 37). Incluso, se

ha postulado que cada droga utilizada en la clínica va a presentar un patrón específico en el EEG y que es fácilmente visualizable en el espectrograma en tiempo real durante una anestesia (38). En este contexto, se ha propuesto que el uso de anestésicos volátiles, como sevoflurano, producen un patrón característico, que a su vez depende de la profundidad anestésica. Es así que, cuando se utilizan dosis inferiores a 1 MAC (*minimum alveolar concentration*) de sevoflurano, el espectrograma presenta una fuerte señal *alfa* y *lenta-delta*. Sin embargo, a concentraciones por sobre 1 MAC, aparece una fuerte señal *theta*. Interesantemente, esta es la misma señal que previamente ha sido descrita en los cuadros de delirium. De hecho, Koponen y cols. demostraron mediante el análisis del poder espectral, que los pacientes con delirium mixto presentan un 27.1% de poder *theta* comparado con un 7.9% de los pacientes sin delirium (39). En otro estudio, Jacobson utilizó un análisis convencional del EEG de pacientes con delirium, demostrando que estos pacientes presentan un incremento de veinte veces en la potencia relativa de la onda *theta* durante el delirium (40).

Biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y TCPO.

Existe una gran variedad de moléculas que han sido estudiadas como biomarcadores de injuria neuronal o glial en el contexto perioperatorio, (5). Sin embargo, a la fecha no existe ninguna capaz de predecir de forma independiente y reproducible el riesgo de presentar TCPO.

Uno de los principales inconvenientes de los biomarcadores es que habitualmente son medidos en sangre periférica, por ende, no necesariamente dan cuenta de un problema a nivel del SNC. No obstante, en los últimos años se han reportado resultados favorables con moléculas obtenidas de muestras periféricas en el contexto perioperatorio. Teniendo en cuenta la fisiopatología de los TCPO, particularmente del DPO que ha sido más estudiado, es razonable evaluar la presencia de biomarcadores que den cuenta del daño por estrés

oxidativo, neuroinflamación o daño neuronal específico (41).

El estrés oxidativo ha sido identificado como uno de los mecanismos fisiopatológicos responsables del DPO secundario a una hipoperfusión del SNC (42). De hecho, se ha reportado que pacientes mayores de 60 años con niveles elevados de marcadores plasmáticos de lipoperoxidación (indicador de injuria oxidativa) presentan mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (43). Específicamente, ha sido reportado que los F2-isoprostanos (actualmente el *gold-standard* para determinación de lipoperoxidación), se elevan en el contexto de un trauma cerebral (otro modelo de injuria cerebral) y que niveles elevados se asocian con un peor pronóstico (44). En el contexto de DPO, un estudio de 182 pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía de cadera mostró que la elevación de los niveles postoperatorios de F2-isoprostanos plasmáticos podrían asociarse con la ocurrencia de DPO y DCPO. Las muestras fueron tomadas a la mañana siguiente de la cirugía. En este grupo de pacientes la incidencia de DPO fue de un 37.4% y de DCPO fue de un 27.5% (45). De acuerdo con el análisis de la curva ROC, los autores establecen un punto de corte de 182.4 pg/ml, con una sensibilidad de 83.8%, una especificidad de 78.1% y un área bajo la curva de 0.866. De esta forma, tendría mejor rendimiento que la edad, la cual es considerada uno de los principales factores de riesgo de DPO.

Por otro lado, la activación del sistema inmune tendría un rol en la patogenia del DPO (46). Se ha reportado que la elevación de ciertas interleuquinas (IL), como la IL-6 e IL-8, se asocian con la ocurrencia de delirium, tanto en el escenario médico, como en el contexto postoperatorio (47, 48). En otro estudio, que incluyó a 86 pacientes ingresados a una unidad geriátrica, se determinaron los niveles de neopterina, un marcador de la activación de la inmunidad celular y de estrés oxidativo (49). Del total sólo 23 pacientes desarrollaron delirium, los cuales presentaron mayores niveles de neopterina comparado con aquellos que no tuvieron delirium. Más aún, esta diferencia se mantuvo luego de ajustar por los niveles de proteína C reactiva (50). En el contexto postoperatorio

hay un estudio que incluyó a 125 pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugía cardíaca, en los cuales se determinaron los niveles preoperatorios de neopterinina (51). Este estudio muestra que los pacientes que desarrollaron DPO presentaban niveles preoperatorios de neopterininas más altos que los pacientes que no presentaron DPO. Además, los pacientes que desarrollan DPO ostentan un incremento significativamente mayor de neopterinina entre el día previo a la cirugía y el segundo día postoperatorio. Estos resultados se mantienen estadísticamente significativos después de corregir por otros factores de riesgo conocidos o eventuales factores confundentes.

Finalmente, con relación a la injuria neuronal, existen varios estudios que han reportado una correlación positiva entre el incremento de las concentraciones plasmáticas de S100B, una proteína citosólica dimérica que es un marcador específico de daño neuronal, y TCPO (52, 53). Un grupo estudió la cinética del S100B plasmático durante y después de una cirugía cardíaca en 64 pacientes (54). El *peak* plasmático ocurrió inmediatamente después de terminada la circulación extracorpórea, resultado replicado por Yuan y cols. (52). Es llamativo que los pacientes que cursaban con TCPO a la semana siguiente después de la cirugía, presentaron mayores niveles plasmáticos de S100B al segundo día postoperatorio, en comparación con los pacientes que no desarrollaron un TCPO (54). En otro estudio se evaluaron los niveles plasmáticos de S100B en 120 pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía por fractura de cadera. Los pacientes con DPO presentaban mayores niveles de SB100 que los pacientes sin DPO el primer día postoperatorio, independiente de otros factores como deterioro cognitivo previo a la cirugía (53). Sin embargo, hay otro estudio realizado en pacientes con patología médica, que no muestra diferencias en los niveles plasmáticos de SB100 en pacientes con y sin delirium

cuando se ajusta por otros marcadores de inflamación sistémica, así como tampoco se correlaciona con deterioro cognitivo a largo plazo (55).

Conclusiones

Dado los cambios epidemiológicos de nuestros pacientes, principalmente el envejecimiento de la población es necesario desarrollar nuevas herramientas que nos permitan identificar aquellos que se encuentren en mayor riesgo de cursar con complicaciones neurocognitivas durante el perioperatorio. Como se esquematiza en la Figura 1, esto se puede abordar tanto en el preoperatorio, identificando biomarcadores que den cuenta de un cerebro envejecido, y por lo tanto más vulnerable; así como también en el intraoperatorio. En ese sentido, pareciera ser que monitorizar la actividad cerebral durante este evento quirúrgico-anestésico, sería una de las aproximaciones más razonables, con el objetivo de cuantificar el impacto de la anestesia general en el funcionamiento cerebral de estos pacientes.

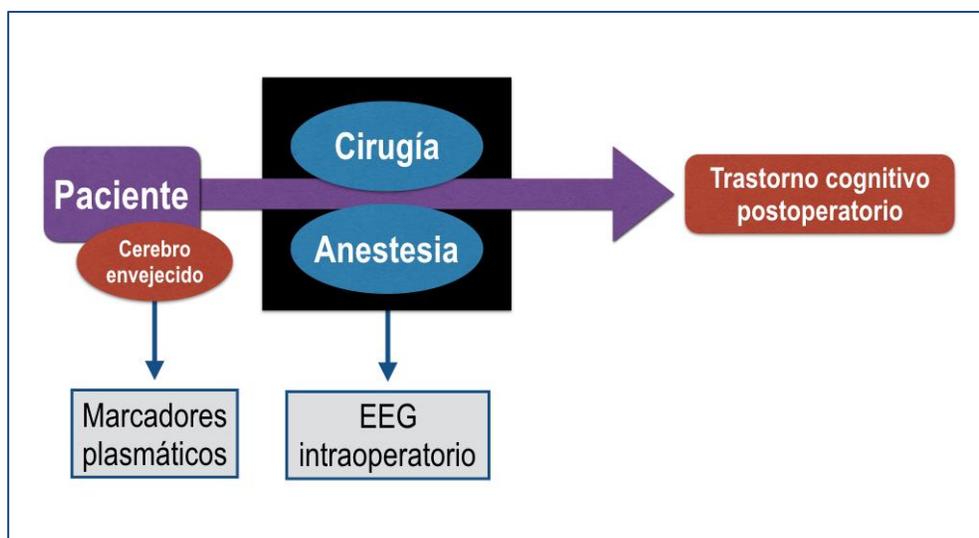


Figura 1. Momentos para la identificación de riesgo cognitivo.

Tanto en el periodo preoperatorio como en el intraoperatorio existen herramientas que podrían predecir que pacientes desarrollarán un trastorno cognitivo en el periodo postoperatorio.

Referencias

1. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103:41-6.
2. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367:30-9.
3. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:643-9.
4. Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, et al. Postoperative Structural Brain Changes and Cognitive Dysfunction in Patients with Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10:e0140655.
5. Chu CL, Liang CK, Lin YT, et al. Biomarkers of delirium: Well evidenced or not? *Journal of clinical gerontology and geriatrics* 2011; 2:100-104.
6. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2016; 122:234-42.
7. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:275-89.
8. Brown EN1, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:414-9.
9. Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; 114:194-203.
10. Bickel H, Gradingner R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26:26-31.
11. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26:1-8.
12. Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, et al. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151:815-23.
13. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110:548-55.
14. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:18-30.
15. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669-76.
16. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2016; 103:e21-8.
17. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113:941-8.

- 18. Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, et al.** The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Ann Intern Med* 2014; 160:526-33.
- 19. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al.** Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001; 344:395-402.
- 20. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al.** Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351:857-61.
- 21. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M** Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106:572-90.
- 22. Paredes S, Cortínez L, Contreras V, Silbert B.** Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:1043-58.
- 23. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS.** Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth* 2014; 112:440-51.
- 24. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D.** Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314-22.
- 25. Floyd RA, Hensley K.** Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795-807.
- 26. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H.** New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:951-6.
- 27. Gibbs FA, Gibbs LE, Lennox WG:** Effects on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60:154-66.
- 28. Palanca BJ, Mashour GA, Avidan MS.** Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:553-9.
- 29. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al.** Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358:1097-108.
- 30. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al.** Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365:591-600.
- 31. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group.** BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25:33-42.
- 32. Radtke FM1, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD.** Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110:i98-105.
- 33. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU.** Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* 2011; 15:R218.
- 34. Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, et al.** Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 201; 107:742-8.
- 35. Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW.** Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2013; 116:663-76.
- 36. Babadi B, Brown EN.** A review of multitaper spectral analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61:1555-64.
- 37. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, et al.** Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology* 2014; 121:990-8.
- 38. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN.** Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; 123:937-60.
- 39. Koponen H, Partanen J, Pääkkönen A, Mattila E, Riekkinen PJ.** EEG spectral analysis in delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:980-5.
- 40. Jacobson SA, Leuchter AF, Walter DO.** Conventional and quantitative EEG in the diagnosis of delirium among the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56:153-8.
- 41. Maldonado JR.** Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:1190-222.
- 42. Seaman JS1, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM.** Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics.* 2006; 47:56-61.
- 43. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alpérovitch A.** Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Artériel. J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1285-91.
- 44. Du Q, Yu WH, Dong XQ, et al.** Plasma 8-iso-Prostaglandin F_{2α} concentrations and outcomes after acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta* 2014; 437:141-6.
- 45. Zheng YB, Ruan GM, Fu JX, Su ZL, Cheng P, Lu JZ.** Postoperative plasma 8-iso-prostaglandin F_{2α} levels are associated with delirium and cognitive dysfunction in elderly patients after hip fracture surgery. *Clin Chim Acta.* 2016; 455:149-53.
- 46. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB.** The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119:737-54.
- 47. van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, et al.** Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010; 74:18-23.
- 48. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al.** Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36:2081-9.
- 49. Berdowska A, Zwirska-Korczała K.** Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:319-29.
- 50. Egberts A, Fekkes D, Wijnbeld EH, et al.** Disturbed Serotonergic Neurotransmission and Oxidative Stress in Elderly Patients with Delirium. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5:450-8.

51. Osse RJ, Fekkes D, Tulen JH, et al. High preoperative plasma neopterin predicts delirium after cardiac surgery in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:661-8.

52. Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:638-45.

53. Van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol* 2009; 9:21.

