

Délire postopératoire: physiopathologie et diagnostic¹

1^{re} partie

Martin Siegemund^a, Paola Massarotto^b, Oliver Reuthebuch^c, Hans Pargger^d

^a Anästhesie, Intensiv- und Rettungsmedizin, Kantonsspital, Baden

^b Medizinische Intensivstation, Universitätsspital, Basel

^c Herzchirurgie, Universitätsspital, Basel

^d Operative Intensivbehandlung, Universitätsspital, Basel

Quintessence

- Le diagnostic d'un délire est justifié lorsqu'un patient présente une altération aiguë de sa personnalité avec diminution momentanée de la conscience et de l'attention, troubles de la perception avec hallucinations et trouble de la pensée abstraite et de la compréhension.
- Les facteurs déclenchant un délire peuvent être aussi bien cérébraux que systémiques tels qu'infections, hypoxie, troubles électrolytiques et métaboliques, déshydratation, sevrage de médicaments et d'alcool. Les interventions chirurgicales provoquent une réaction inflammatoire aspécifique par le traumatisme chirurgical, les pertes et transfusions sanguines de même que l'hypothermie.
- En fonction de son importance clinique, nous faisons la distinction entre délire hyperactif, hypoactif et mixte. Le délire hypoactif n'est souvent pas reconnu ou faussement diagnostiqué comme dépression.
- Dans la pathogenèse du délire, un déficit en acétylcholine et/ou un excès de dopamine sont probablement les principaux troubles de la neurotransmission. Le thalamus joue un rôle central en raison de son intégration dans plusieurs centres de commande sous-corticaux et frontaux.
- L'importance très variable et la symptomatologie polymorphe et alter-nante d'un délire font que pour l'analyse et le diagnostic un instrument régulièrement utilisé par les soignants (Confusion assessment method [CAM] ou Nursing Delirium Screening Scale [NuDESC]) avec sensibilité et spécificité élevées est nécessaire.

«La fille d'Euryanax... mourut le septième jour après la réapparition du délire.»

Hippocrate de Cos (env. 460–370 av. J.-C.) [1]



Martin Siegemund

Introduction

Dans la Grèce antique déjà, des troubles de conscience de type délire ont été décrits en relation avec la fièvre et des maladies graves. Deux formes étaient distinguées, la *phrenitis* agitée (folie, extase) et la *lethargos* calme (apathie, léthargie). Le terme «delirium» a été introduit en médecine par Celsus au 1^{er} siècle après J.-C. comme entité à part en plus de manie, dépression et hystérie. Ce terme provient du latin «delirare» ou «de lira», qui veut dire hors d'une ornière donnée [2].

Jusqu'à 70% des patients présentent un délire après une intervention chirurgicale. Cet état souvent appelé auparavant «syndrome de transition» est un syndrome

neuropsychiatrique aigu avec début brusque et évolution fluctuante [3]. Particulièrement fréquent après interventions cardiochirurgicales, ce syndrome va de pair avec mortalité accrue, hospitalisation prolongée et dysfonction cognitive parfois définitive. Malgré les conséquences parfois graves du délire, il n'y a jusqu'ici aucune prophylaxie sûre [4], aucun schéma thérapeutique basé sur des preuves [5]. Le but de cet article est de donner un bref aperçu de l'épidémiologie, de la définition, du diagnostic, de la physiopathologie et du traitement du délire postopératoire après interventions chirurgicales, et particulièrement cardiochirurgicales.

L'espérance de vie plus longue a fait augmenter le nombre de patients âgés souffrant d'une cardiopathie ischémique ou d'une valvulopathie, aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe [6]. Le collectif des plus de 85 ans augmente 10 fois plus rapidement que le reste de la population, l'espérance de vie d'une personne de 80 ans est de 8 ans et encore d'environ 6 ans à 89 ans. Du fait que l'âge est le meilleur prédicteur de cardiopathies, le nombre des patients de plus de 70 ans devant subir une opération cardiaque augmentera encore fortement dans un proche avenir [7]. Dans pratiquement toutes les études épidémiologiques, l'âge est en même temps un prédicteur indépendant de manifestation d'un délire [3, 5, 8–10]. Donc prévention, prophylaxie individuelle et connaissance du délire postopératoire vont prendre de l'importance. Ce syndrome va en outre avoir une influence considérable sur la prise en charge postopératoire des patients âgés, sa prévention et son traitement systématiques vont peut-être entrer comme critère de qualité en chirurgie [11].

Le terme delirium (délire) comprend actuellement les anciennes expressions telles que syndrome de transition, psychose intensive, syndrome organique cérébral ou psycho-organique, psychose dans les maladies infectieuses (encéphalopathie septique) ou état confusional non dû à l'alcool. Selon la classification de l'OMS ICD-10 et le «*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*» (DSM IV), le délire est décrit comme «... un syndrome organique cérébral dont l'étiologie n'est pas spécifique, caractérisé par des troubles de la conscience et de l'attention, de la perception, de la pensée, de la mémoire, de la psychomotricité, des émotions et du rythme veille-sommeil. Sa durée est très variable et sa gravité va de léger à très grave...» Le diagnostic d'un délire est donc justifié

1 La 2^e partie, «Délire postopératoire: prévention et traitement», paraîtra dans le numéro 21 du 25.5.2011.

Les auteurs n'ont déclaré aucune obligation financière ni personnelle en rapport avec l'article soumis.

lorsqu'un patient présente une altération aiguë de sa personnalité avec diminution momentanée de la conscience et de l'attention, troubles de la perception avec hallucinations, trouble de la pensée abstraite et de la compréhension. Typiquement, la concentration et la mémoire à court terme sont perturbées, ce qui se voit par la diminution de la capacité de suivre un but et de conserver l'attention et sa flexibilité, alors que la mémoire à long terme fonctionne toujours normalement. Les patients délirants sont souvent désorientés dans le temps, l'espace et la personne. Ils peuvent présenter en alternance troubles psychomoteurs et rythme veille-sommeil non physiologique, agitation et anxiété, euphorie ou apathie. La dysfonction cognitive postopératoire (DCPO) doit être distinguée du délire, elle n'est ni aiguë ni fluctuante avec trouble de l'attention primaire, mais parfois diagnostiquée qu'après plusieurs semaines et peut persister jusqu'à 3 mois et plus après l'intervention [12]. La DCPO n'a pas de symptômes cliniques clairs et les problèmes des patients, très individuels, ne peuvent souvent être diagnostiqués qu'avec des batteries de tests sur les performances du langage et de la mémoire [13]. Mais les patients ayant fait un délire pendant leur hospitalisation souffrent significativement plus souvent d'un tel trouble mnésique postopératoire.

Les facteurs déclenchant un délire peuvent être aussi bien cérébraux que systémiques tels qu'infections, hypoxie [14], troubles électrolytiques et métaboliques, déshydratation, sevrage de médicaments et d'alcool. Les interventions chirurgicales, tout comme d'autres opérations, provoquent une réaction inflammatoire aspécifique par le traumatisme chirurgical, les pertes et transfusions sanguines de même que l'hypothermie. En plus des embolisations de plaques artériosclérotiques, d'air ou d'agrégats thrombocytaires typiques des interventions cardiochirurgicales [14–16] et des occlusions de la microcirculation cérébrale qu'elles provoquent, la machine cœur-poumon déclenche une réaction inflammatoire par trois voies spécifiques [17]. Le contact direct du système immunitaire avec les surfaces hétérologues du système de pompe active les cellules immunitaires. L'ischémie et la reperfusion par clampage et déclampage de l'aorte modifient en plus la microperfusion dans pratiquement tous les organes, activent les cellules immunitaires et déclenchent une réaction inflammatoire [18]. Une hypoperfusion dans plusieurs secteurs du cerveau a pu être démontrée par différentes techniques d'imagerie chez des patients délirants [3]. La reperfusion après déclampage de l'aorte génère des radicaux oxygénés qui attaquent en plus les cellules hypoperfusées et déjà lésées. Au niveau de la muqueuse intestinale par exemple cela peut provoquer une invasion d'endotoxines. Ces endotoxines peuvent quant à elles aussi contribuer indirectement à activer une réaction inflammatoire après une opération sur le cœur. En plus de l'activation directe des granulocytes et de leur réaction avec l'endothélium vasculaire lui aussi activé, la circulation extracorporelle déclenche également une inflammation par stimulation du système du complément, coagulation et fibrinolyse, induction de cytokines et diminution de la synthèse de monoxyde d'azote.

Pathogénèse

Les réactions inflammatoires présentées plus haut et après machine cœur-poumon influencent les différentes causes discutées comme susceptibles de déclencher un délire [2]. Le délire est une dysrégulation de la fonction neuronale dans certaines régions du cerveau particulièrement sensibles au stress oxydatif [19]. Il perturbe des systèmes de neurotransmetteurs et des interactions spécifiques. Si le facteur déclenchant se prolonge d'autres régions du cerveau moins sensibles voient également leur fonction perturbée et cela donne un délire compliqué. Le «Systemic Inflammatory Response Syndrome» (SIRS) hypermétabolique décrit précédemment après intervention cardiaque provoque le 2^e jour postopératoire une sécrétion maximale de tous les médiateurs inflammatoires et cataboliques, qui retrouvent leur valeur normale vers le 6^e-7^e jour. L'importance de l'intervention conditionne la réponse métabolique et inflammatoire. Cette évolution de la réaction inflammatoire postopératoire, avec l'intervalle typiquement asymptomatique le 1^{er} jour, correspond exactement ou presque à celle d'un délire postopératoire non compliqué, ce qui permet de supposer une implication du SIRS dans le délire après pontage cardiopulmonaire [20, 21]. La réaction inflammatoire généralisée déclenche des réactions inflammatoires via des régions endothéliales paraventriculaires, qui provoquent les symptômes de délire par des perturbations dans le système limbique [22]. La production accrue du facteur de transcription NF-kB (nuclear factor-kappa B) suite à ces réactions inflammatoires déclenche, comme le stress oxydatif et psychosocial, la production de neurotoxines qui entretiennent le délire [2]. Lors d'une septicémie, la cascade inflammatoire provoque aussi par la chute du débit capillaire une diminution de l'apport de nutriments et d'oxygène aux cellules. Les cytokines, par activation de l'endothélium, des granulocytes et de facteurs de la coagulation, diminuent la microcirculation [3]. Dans l'encéphalopathie septique, en conséquence de la perturbation de la barrière hémato-encéphalique par les cytokines et endotoxines, la transmission neuronale pourrait être perturbée, de même que l'excitabilité des neurones de l'hippocampe [23].

Les neurones cholinergiques, dopaminergiques, histaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques sont les plus sensibles au stress oxydatif, qui par afflux de calcium, dysfonction mitochondriale et réponse au stress peuvent aller jusqu'à l'apoptose. Certains neurotransmetteurs sont sécrétés en plus grandes quantités, d'autres par contre beaucoup moins. Une légère hypoxie déjà fait diminuer la synthèse et la sécrétion d'acétylcholine, alors que la production de glutamate est augmentée, ce qui accentue l'excitotoxicité. Le délire est provoqué par des troubles dans différentes régions clés sous-corticales comme l'amygdale, l'hippo-

L'évolution de la réaction inflammatoire postopératoire (SIRS) après pontage cardiopulmonaire correspond presque exactement à celle d'un délire postopératoire non compliqué

campe, le tronc cérébral, le thalamus et le cortex préfrontal, qui sont tous connectés au système ganglions de la base-thalamus-cortex. Dans le corps strié, la dopamine via le glutamate provoque des lésions neuronales hypoxiques. Un excès de dopamine déclenche agitation et idées délirantes. L'halopéridol, antidopaminergique, en injection intraveineuse peut bien restaurer les fonctions de l'hippocampe (par ex. mémoire à court terme) et corriger les désinhibitions dans le cerveau frontal. Un manque d'acétylcholine provoque désorientation, hallucinations et troubles mnésiques. La dopamine est un faible inhibiteur de la libération d'acétylcholine et peut potentialiser un manque relatif d'acétylcholine [24]. Les états anxieux pendant un délire proviennent éventuellement de l'amygdale, où sont normalement travaillés les stimuli internes de l'hypothalamus et du tronc cérébral, et les stimuli externes de l'amygdale basolatérale. Dans le délire, des signaux anormaux sont transmis de l'hippocampe et d'autres régions à l'amygdale. Ce qui excite des neurones dopaminergiques en connexion avec le système limbique, le cortex et le corps strié. C'est peut-être pour cette raison que les états anxieux d'un délire se traitent mieux par neuroleptiques que par benzodiazépines [2]. En résumé, un déficit en acétylcholine et/ou un excès de dopamine sont probablement les principales perturbations de la neurotransmission cérébrale dans la pathogenèse du délire, et le thalamus joue un rôle central du fait de son intégration dans différents systèmes sous-corticaux et frontaux [25].

Aucune prédisposition génétique certaine au délire n'a pu être démontrée jusqu'ici. Chez des porteurs de certains génotypes de l'apolipoprotéine E, prédisposant à la maladie d'Alzheimer, une durée prolongée du délire en soins intensifs a pu être démontrée, mais cette association n'a pas été retrouvée dans une cohorte de patients gériatriques [3]. Aucune association entre différentes variantes de catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) ou de monoaminoxydase A (MAO), nécessaires dans le métabolisme de la dopamine, n'a pu être démontrée sûrement jusqu'ici [3]. Il reste malgré tout à espérer que la recherche d'anomalies génotypiques dans le métabolisme des transmetteurs cérébraux chez des patients en délire donnera bientôt des renseignements sur la physiopathologie et le traitement du délire.

Formes de délire

En fonction de son importance clinique, nous faisons la distinction entre délire hyperactif, hypoactif et mixte [26–28]. Le délire hypoactif n'est souvent pas reconnu ou faussement diagnostiqué comme dépression, car il y a certains points communs dans leur symptomatologie. Dont ralentissement psychomoteur, irritabilité, insomnie et troubles de la pensée, et, dans les dépressions avec éléments psychotiques, troubles de la perception et idées délirantes. L'attention et l'orientation ne sont généralement pas perturbées dans les dépressions. Dans le délire hyperactif beaucoup plus rare (0–8%) [3, 29], l'agitation est souvent associée à un sentiment d'anxiété et à des symptômes de psychose, et toutes les personnes concernées le ressentent et le vivent comme très impression-

nant. Malgré le délire qui est en cause, c'est souvent seulement un trouble anxieux qui est diagnostiqué et traité à tort par benzodiazépines. Des troubles de la perception et de la pensée peuvent être présents aussi bien dans le délire que dans une psychose aiguë [2]. Mais contrairement à la psychose, dans le délire ces symptômes sont fragmentaires et fluctuants. Dans un délire, les hallucinations sont souvent visuelles et non auditives comme dans une psychose. En plus de cela chez les psychotiques la conscience, l'attention et l'intelligence sont moins perturbées. Le délire mixte varie de manière imprévisible entre les formes hyper- et hypoactive. Le délire subsyndromique est un état dans lequel les patients présentent un ou plusieurs symptômes de délire mais jamais le tableau complet de ce syndrome. Plusieurs études ont pu montrer que les patients ayant un délire subsyndromique s'en sortent moins bien que ceux qui n'ont aucune manifestation de délire et aussi bien que ceux qui n'ont qu'un délire léger [26, 27, 30, 31].

Recensement

L'importance très variable et la symptomatologie polymorphe et alternante d'un délire font que pour le recensement et le diagnostic un instrument régulièrement utilisé par les soignants avec sensibilité et spécificité élevées est nécessaire [32]. Une explication possible de l'incidence très variable du délire dans la littérature est la différence dans les méthodes diagnostiques. Dans les études rétrospectives sans instrument spécial pour le diagnostic du délire, l'incidence est toujours nettement plus faible [15, 33, 34] que dans celles qui ont été faites pour valider un tel instrument ou dans les études d'interventions thérapeutiques avec un instrument déjà connu. La grande variabilité des symptômes de délire, d'un état cognitif normal à l'agitation psychomotrice sévère avec composantes agressives, en passant par l'isolement, rend le diagnostic difficile, par ex. lors d'une simple consultation [35]. Un diagnostic médicalement confirmé à l'aide du DSM IV serait certes souhaitable, mais impraticable en pratique clinique courante. Plusieurs instruments diagnostiques sont utilisés en pratique, qui ont tous leurs avantages et inconvénients spécifiques. Le plus répandu est certainement la «Confusion Assessment Method» (CAM) [36] et son perfectionnement pour les soins intensifs la CAM-ICU [37]. Le diagnostic de délire est posé sur la base de l'apparition subite et de l'évolution fluctuante, du trouble de l'attention avec obnubilation ou état de conscience perturbé. Les 2 premiers critères plus le 3^e ou le 4^e ont une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic d'un délire [2, 38], mais demandent une certaine collaboration de la part du patient. La «Intensive Care Delirium Screening Checklist» (ICDSC) [39] tout comme la «Nursing Delirium Screening Scale» (NuDESC) [40] sont des instruments de diagnostic basés uniquement sur l'observation du patient, leur sensibilité est élevée et leur spécificité identique à celle de la CAM-ICU [35, 41]. La NuDESC semble pouvoir être utilisée rapidement et avec une bonne sensibilité chez les patients postopératoires aussi bien aux soins intensifs que dans les services [42, 43].

Tableau 1. Facteurs prédisposants à la manifestation d'un délire.

Démographie	Age
	Sexe masculin
Troubles neurophysiologiques	Démence
	Cognition diminuée
	Délire anamnestique
	Maladie de type dépressions
Autonomie	Dépendance d'une aide dans la vie courante
	Immobilité
	Capacité d'effort très faible dans la vie courante
	Chutes anamnestiques
Troubles de la perception	Troubles visuels et auditifs
Etat de nutrition	Déshydratation
	Sous-alimentation
	Hypoalbuminémie
Médicaments	Polypharmacie
	Traitement prolongé par substances psychoactives
	Médicament anticholinergiques
	Alcoolisme
	Tabagisme
Maladies anamnestiques	Gravité de la maladie
	Insuffisance cardiaque
	BPCO
	Pathologies neurologiques
	Accident vasculaire cérébral
	Artériosclérose généralisée
	Diabète
Facteurs préopératoires	Opération en urgence
	Albumine préopératoire
	Endocardite

Prédisposition et facteurs précipitants

A part l'âge des patients dont il a déjà été question, il y a toutes sortes de maladies et de circonstances pouvant favoriser le déclenchement d'un délire. Les connaître lors d'une admission peut donner d'importants renseignements à l'équipe soignante pour une éventuelle prévention non médicamenteuse ou médicamenteuse. Les facteurs présentés au tableau 1 [↩](#) peuvent être à l'origine d'un délire lors d'une maladie aiguë ou de son traitement (opération, hypoxie, stress oxydatif, soins intensifs). La gravité du facteur déclenchant, tout comme le nombre et l'importance des facteurs prédisposants sont déterminants pour le risque, la durée et la gravité du délire qui se prépare éventuellement.

Le tableau 2 [↩](#) présente les facteurs précipitants typiques d'un délire pour les interventions cardiochirurgicales. Nombreux sont ceux qui sont incontournables

Tableau 2. Facteurs précipitant un délire post-cardio-chirurgical.

Médicaments ayant un effet délirigène pris en périopératoire	Péthidine, fentanyl, morphine, atropine, glucocorticoïdes, digoxine, lidocaïne, amiodarone, furosémide, thiazides, nifédipine, captopril, aténolol, warfarine, benzodiazépines (midazolam, lorazépam)
Examens de laboratoire anormaux	Acidose, hyponatrémie, hyper- et hypoglycémie, hyperbilirubinémie, uricémie, hypocalcémie
Oxygénation	Hypoxémie, anémie
Traitement intensif	Douleurs insuffisamment traitées, moyens de fixations, grand nombre d'examens
Cathéters	Cathéter intravasculaire, sonde vésicale, gastrique
Facteurs intraopératoires [34, 44, 45]	Hémofiltration intraopératoire, ballonnet de contre-pulsation intra-aortique (IABP), durée de l'opération >3 heures, importantes pertes de sang et nombre de transfusions
Machine cœur-poumon	Durée de la circulation extracorporelle, température pendant la MCP, durée d'un arrêt cardiaque, hypotension

pour le traitement péri- et postopératoire et ne peuvent donc être évités. Dans ce contexte, la prévention, le diagnostic et le traitement d'un délire postopératoire sont donc d'autant plus importants. Pour pouvoir estimer le risque individuel de manifestation d'un délire, il est important surtout de connaître les déficits neuropsychologiques objectivables déjà présents, de même que l'autonomie des patients.

Correspondance:

PD Dr Martin Siegemund
 Departementsleiter und Chefarzt Anästhesie
 und Intensivmedizin
 Kantonsspital Baden
 CH-5404 Baden
martin.siegemund@ksb.ch

Références recommandées

- Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings TJ, Jr., Querques J, Cassem NH, et al. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(7):803–12.
- Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):43–58.
- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157–65.
- Schmitt TK, Pajonk FG. Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Anaesthesist*. 2008;57(4):403–29.
- Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764–72.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch

Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose, Teil 1 / Délire postopératoire: physiopathologie et diagnostic, 1^{ère} partie

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hypocrates. Volume VII Epidemics 2. In: Loeb Classical Library. Smith WD, ed. Vol. 477. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1994. p 4–7.
- 2 Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings TJ, Jr., Querques J, Cassem NH, et al. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):803–12.
- 3 Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):43–58.
- 4 Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1762–8.
- 5 Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157–65.
- 6 Cartier R. Off-pump coronary artery revascularization in octogenarians: is it better? *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(6):544–52.
- 7 Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg*. 2003;238(2):170–7.
- 8 Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249(1):173–8.
- 9 Schmitt TK, Pajonk FG. Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Anaesthesist*. 2008;57(4):403–29.
- 10 Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1578–89.
- 11 McGory ML, Shekelle PG, Rubenstein LZ, Fink A, Ko CY. Developing quality indicators for elderly patients undergoing abdominal operations. *J Am Coll Surg*. 2005;201(6):870–83.
- 12 Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist*. 2010;59(2):177–84.
- 13 Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl 1(i41–6).
- 14 Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(1):15–9.
- 15 Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1857–63.
- 16 Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005;127(6):1967–76.
- 17 Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–52.
- 18 Siegemund M, van Bommel J, Stegenga ME, Studer W, van Iterson M, Annaheim S, et al. Aortic cross-clamping and reperfusion in pigs reduces microvascular oxygenation by altered systemic and regional blood flow distribution. *Anesth Analg*. 2010;111(2):345–53.
- 19 Brown TM. Basic mechanism in the pathogenesis of delirium. In: *Psychiatric Care of the Medical Patient*. Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds.). 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000. p. 571–80.
- 20 de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):521–5.
- 21 Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2):184–9.
- 22 Saper CB. Neurobiological basis of fever. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;856(90–4).
- 23 Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*. 2007;33(5):798–806.
- 24 Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764–72.
- 25 Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132–48.
- 26 Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007–13.
- 27 Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):850–7.
- 28 de Rooij SE, Schuurmans MJ, van der Mast RC, Levi M. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(7):609–15.
- 29 Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008;65(1):34–41.
- 30 Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):754–60.
- 31 Marquis F, Ouimet S, Riker R, Cossette M, Skrobik Y. Individual delirium symptoms: do they matter? *Crit Care Med*. 2007;35(11):2533–7.
- 32 Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):929–40.
- 33 Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41(3):180–5.

- 34 Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery
delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):57–64.
- 35 van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in
a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1881–5.
- 36 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment
method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941–8.
- 37 Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients:
validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.*
2001;286(21):2703–10.
- 38 Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients:
validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.*
2001;29(7):1370–9.
- 39 Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a
new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859–64.
- 40 Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in
hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(4):368–75.
- 41 Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive
care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med.* 2010;38(2):409–18.
- 42 Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, et al. Comparison of three scores to screen for
delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338–43.
- 43 Radtke FM, Franck M, Schust S, Boehme L, Pascher A, Bail HJ, et al. A comparison of three scores to screen for
delirium on the surgical ward. *World J Surg.* 2010;34(3):487–94.
- 44 Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the
development of postoperative delirium. *Am J Med.* 1998;105(5):380–4.
- 45 van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, Peppinkhuizen L, Habbema JD. Incidence of and preoperative
predictors for delirium after cardiac surgery. *J Psychosom Res.* 1999;46(5):479–83.
- 46 Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp
Psychiatry.* 2001;23(2):84–9.
- 47 Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005;65(9):1207–22.
- 48 Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. *J
Clin Psychiatry.* 1987;48(7):278–80.
- 49 Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill
patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care
Med.* 2010;38(2):419–27.
- 50 Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and
safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.*
2010;38(2):428–37.
- 51 Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in
acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):588–94.
- 52 Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care
setting. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):444–9.
- 53 Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death.
N Engl J Med. 2009;360(3):225–35.
- 54 Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for
elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.*
2005;53(10):1658–66.
- 55 Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery.
Anaesth Intensive Care. 2007;35(5):714–9.
- 56 Sheldon T. Study of rivastigmine for delirium in intensive care is stopped after deaths. *Bmj.* 2010;340(c2895).
- 57 Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent
intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669–76.
- 58 Schubert M, Massarotto P, Wehrli M, Lehmann A, Spirig R, Hasemann W. Entwicklung eines interprofessionellen
Behandlungskonzepts "Delir" für eine medizinische und eine chirurgische Intensivstation. *Intesiv.* 2010;18(6):316–23.
- 59 Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational
therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874–
82.
- 60 Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, Bennett-Guerrero E, Du E, Nishanian E. A randomized, double-blind, placebo-
controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc
Anesth.* 2006;20(2):217–22.
- 61 Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac
surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651–7.
- 62 Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive
Care Med.* 2007;33(1):66–73.
- 63 Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk
factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21–6.
- 64 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for
sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489–99.
- 65 Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine
versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized
controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R38.
- 66 Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of
postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009;50(3):206–17.
- 67 Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious,
agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R75.