

# DELIRIUM - EN VANLIG KOMPLIKASJON HOS KARDIOLOGISKE PASIENTER

*Vibeke Juliebø, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

*Delirium, characterized by an acute decline in attention and cognition, is a common clinical syndrome in elderly patients. The prevalence of delirium increases with age, and is highest among hospitalized older patients.*

*The antecedent of delirium is often multifactorial, the development involving a complex interrelationship between a vulnerable patient with predisposing factors and exposure to precipitating events. Important predisposing factors include high age, cognitive impairment, comorbidity, sensory impairment, and low body mass index (BMI).*

*Delirium is the most common in-hospital complication among the elderly, and the prevalence of delirium in cardiac intensive care units and after coronary surgery (both CABG and aortic valve surgery) is high. The prevalence of postoperative delirium is significantly higher in patients treated with surgical aortic valve replacement and apical transcatheter aortic valve replacement compared to patients treated with transfemoral transcatheter aortic valve replacement. The risk of delirium should be assessed prior to identifying patients suitable for coronary surgery and aortic valve replacement.*

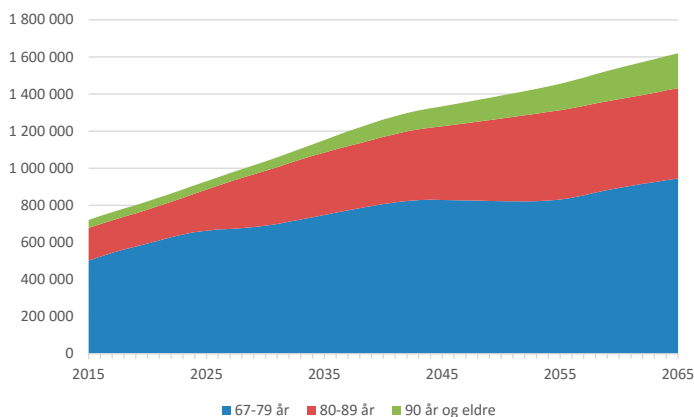
*Delirium is associated with negative outcomes like cognitive decline, increased morbidity, and mortality, and should be prevented. Prevention and treatment of delirium is multifactorial and multidisciplinary, focusing on the treatment of factors precipitating and maintaining the delirium. No pharmacological treatment has so far demonstrated significant efficacy. The knowledge of risk factors and the underlying pathophysiological mechanisms involved remains scarce, and further research is warranted to explore the mechanisms and thereby develop targeted prevention and treatment strategies.*

Befolkningssammensetningen i Norge og verden er i endring, og antall eldre over 80 år vil dobles i løpet av de neste 30 årene (figur 1). Prevalensen av hjerte-karsykdom, atrieflimmer, hjertesvikt og klaffesykdom er høyest blant de eldre, og vi kan derfor forevente en betydelig vekst av andelen eldre pasienter i hjertemedisinske avdelinger og kardiologiske intensivavdelinger i årene fremover.

Eldre pasienter lider oftere av komorbiditet, fysisk skrøpelighet og kognitiv svikt enn yngre pasienter, og delirium er den vanligste sykehuservervede komplikasjonen hos denne gruppen. Delirium (også kalt akutt forvirring, akutt

konfusjon, intensivpsykose og postoperativ psykose) er et klinisk syndrom kjennetegnet av endret mental status med akutt debut og svingende forløp. Kjernesymptomene ved delirium er uoppmerksomhet og kognitiv svikt, men man ser også endringer i bevissthetsnivå, desorganisert tankegang, persepsjonsforstyrrelser, vrangforestillinger, hallusinasjoner og endringer i søvn-våkenhetsrytmen.

Delirium kan deles inn i to hovedgrupper basert på det psykomotoriske mønsteret: **1) hypoaktivt delirium** (nedsatt reaksjonsevne, retardert tale og motorikk, mimikkfattigdom) og **2) hyperaktivt delirium** (agitasjon, hyperreaktivitet,



Figur 1. Framskrevet folkemengde etter aldersgrupper. 2015-2065. Kilde: SSB, befolkningsstatistikk 2014.

aggressivitet, hallusinasjoner, vrangforestillinger) (7).

Forekomsten av delirium er spesielt høy blant pasienter med akutt medisinsk sykdom eller hjerneslag, hjertestans, hjerteopererte og blant pasienter i intensivheter. Delirium er ressurskrevende og assosiert med lengre liggetid, morbiditet og mortalitet. Forebygging samt tidlig identifisering og behandling er viktig for å minimalisere skadene. Til tross for økende fokus og forskning på delirium blir syndromet ofte oversett i den kliniske hverdagen. Spesielt hypoaktivt delirium er ofte underdiagnostisert, og dette kan tildels forklare diskrepansen mellom klinikerens oppfatning av forekomsten og de høye prevalenstillene som forskningen rapporterer om.

## Epidemiologi

Forekomsten av delirium øker med alderen og er høyest blant eldre, hospitaliserte pasienter (11-42 %). I en systematisk oversiktsartikkel er prevalensen av delirium blant medisinske pasienter rapportert å være 10-31 % ved innkomst, mens insidensen per opphold varierte mellom 3 % og 29 %. Omtrent halvparten av alle eldre kirurgiske pasienter utvikler delirium postoperativt, og blant eldre pasienter i intensivheter er insidensen rapportert å være mellom 70-87 % (1).

Årsaken til delirium er ofte multifaktoriell, og utvikling av delirium

involverer en kompleks interaksjon mellom en sårbar pasient med predisponerende faktorer og eksponering for utløsende faktorer (2,3). Predisponerende faktorer inkluderer høy alder, kognitiv svikt, komorbiditet, alvorlig sykdom, lav kroppsvekt og sansesvikt.

Noen av de utløsende faktorene kan være modifiserbare og derfor potensielle mål for forebygging. Pasienter med mange eller alvorlige predisponerende faktorer

kan utvikle delirium etter en liten belastning som for eksempel urinveisinfeksjon.

Medikamenter kan også bidra til utvikling av delirium, og i enkelt tilfeller kan det være den eneste utløsende faktoren. Opioider, benzodiazepiner og antihistaminer ser ut til å være assosiert med delirium (4). Det er også mulig at multifarmasi per se øker risikoen for å utvikle delirium, men her finnes det lite evidens.

Hos pasienter uten predisponerende faktorer skal det et større traume til, som sepsis, hjertekirurgi eller hjertestans, for å utløse delirium (3). I somatiske avdelinger og intensivheter er dessuten ulike infeksjoner vist å være en uavhengig risikofaktor for delirium. Demenssykdom er den viktigste risikofaktoren for delirium, og delirium kan være det eneste symptom på alvorlig, somatisk sykdom som hjerteinfarkt eller pneumoni hos eldre, skrøpelige pasienter. Immobilisering, bruk av urinkateter og anemi har også vært assosiert med delirium. Dessuten er det er en vanlig oppfatning at dehydrering og elektrolyttforstyrrelser er assosiert med delirium, men det finnes begrenset evidens som underbygger dette.

## Delirium hos kardiologiske pasienter

Alvorlighetsgrad av sykdom vurdert ved validerte skalaer som *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II)-

skår og *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) har blitt assosiert med delirium i flere studier. En studie fant at 44 % av pasientene i delirium-gruppen mot 10 % av pasientene i ikke-delirium-gruppen led av alvorlig sykdom, definert som APACHE II-skår over 16, mens en annen studie har demonstrert en nærmest lineær sammenheng mellom delirium og alvorlighetsgrad av sykdom (OR 1,25 [95 % KI 1,23-1,27] per 5 poeng økning i APACHE II-skår (5).

I en nylig publisert observasjonsstudie blant 590 kardiologiske intensivpasienter over 18 år fant man at prevalensen av delirium var 20 %. Pasienter som utviklet delirium, var eldre og led oftere av kardiogent sjokk og terminal nyresykdom. Prevalensen av delirium var høyest blant hjertestansoverlevende samt blant pasienter med akutt klaffesykdom og akutt respirasjonssvikt, mens prevalensen var lavere blant STEMI-pasienter. Delirium var assosiert med lengre liggetid (5 vs 2 dager) og øket mortalitet, 27 % vs 3 % i intensivavdelingen og 33 % vs 5 % i andre sykehusavdelinger. I en multivariat analyse ble delirium og APACHE II-skår identifisert som sterke prediktorer for mortalitet både under oppholdet i intensivsenheten og i andre avdelinger i sykehuset etterpå. Man identifiserte ingen interaksjon mellom APACHE II og delirium (6).

## Delirium etter hjertekirurgi og TAVI

Delirium er en vanlig komplikasjon etter hjertekirurgi og insidensen er rapportert å være 14-42 % (7). De vanligste risikofaktorene for delirium er preoperativ kognitiv svikt, høy alder, atrieflimmer, komorbiditet, tidligere hjerneslag, depresjon og perifer karsykdom (8,9). Andre viktige risikofaktorer er lavt minuttvolum og behov for aortaballongpumpe eller inotropi. Delirium etter hjertekirurgi er vist å være assosiert med øket mortalitet (14 % vs 2 %), hyppigere reinnleggelser (46 % vs 27 %) og redusert livskvalitet (10). Videre er delirium etter hjertekirurgi assosiert med redusert kognitiv funksjon, oppmerksomhetssvikt, svekket hukommelse og redusert mobilitet og øket behov for hjelp i dagliglivets aktiviteter.

I en observasjonsstudie ved Haukeland universitetssjukehus har de inkludert 143 aortastenosepasienter over 80 år (11). Pasientene ble akseptert for åpen aortaklaffekirurgi eller TAVI (trancatheter aortic valve implantation) etter gjeldende retningslinjer. Pasientene som ble selektert for TAVI, var eldre, hadde lavere skåre på kognitive tester og led av mer komorbiditet enn pasientene som ble selektert til åpen kirurgi. Til tross for dette utviklet signifikant færre pasienter i TAVI-gruppen delirium (44 %) sammenliknet med pasienter som gjennomgikk åpen kirurgi (66 %). Risikofaktorer for delirium var koronarsykdom, kognitiv svikt og arytmi. En kanadisk studie har demonstrert at forekomsten av delirium er signifikant høyere ved transapikal TAVI sammenliknet med transfemoral TAVI (53 % vs 12 %,  $p < 0,001$ ).

Den høye forekomsten av postoperativt delirium hos aortaklaffepasienter og etter koronarkirurgi understreker behovet for god preoperativ vurdering og målrettede preventive og kurative strategier.

## Forebygging og behandling

Behandling av delirium fokuserer på behandling av utløsende faktorer, samtidig som man sørger for optimal oksygenering av hjernen ved å unngå hypoksi, hypotensjon, hypertermi og elektrolyttforstyrrelser (12,13). Enkelte multifaktorielle og multidisiplinære studier indikerer at delirium kan forebygges. Intervensjonen innebærer opplæring av personell, tidlig mobilisering, reorientering for å kompensere for kognitiv svikt, opprettholde en normal døgnrytme og kompensering av sansesvikt. Det foreligger noen få randomiserte studier som har vist at delirium kan forebygges og risikoreduksjonen varierer mellom 10 % og 20 %.

Antipsykotika og anxiolytika er mye brukt i behandling av delirium. Hypotesen er at antipsykotika gjenoppretter den intracerebrale balansen mellom acetylcholin og dopamin. Dokumentasjonen er imidlertid sparsom, med unntak av enkelte studier som indikerer mulig begrenset profylaktisk effekt av haloperidol, risperidon og kvetiapin hos pasienter uten respirasjonsstøtte og av deksmedetomidin hos kardiologiske

intensivpasienter med respirasjonsstøtte (14). En studie har dessuten indikert at ondansetron kan være et effektivt middel med mindre bivirkninger i behandlingen av delirium (15). Antipsykotika har ikke demonstrert bedre effekt enn anxiolytika på behandling av delirium, og haloperidoldoser over 2,5 mg per døgn er assosiert med mer bivirkninger uten at man ser større effekt. Behandling av delirium med antipsykotika bør være kortest mulig og helst ikke over en uke.

Arytmi og lang QT-tid er fryktede bivirkninger av antipsykotika, men i følge en observasjonsstudie utført i en kardiologisk enhet er ikke bruk av haloperidol og kvetiapin assosiert med negativt utkomme (arytmi, sykehusmortalitet eller mortalitet etter 12 måneder). I en upublisert randomisert kontrollert studie med tre armer (haloperidol, risperidon og placebo) nylig utført i en palliativ enhet fant man imidlertid at både haloperidol og risperidon var assosiert med mer deliriumsymptomer og kortere overlevelse sammenliknet med placebo (resultater presentert på European Delirium Association 2015). Ingen studie har hittil dokumentert effekt av medikamenter som forebygging og behandling av delirium hos pasienter med demenssykdom. Antipsykotika har tvert imot blitt assosiert med øket mortalitet i denne pasientgruppen.

Hvorvidt antipsykotika og deksmedetomidin forebygger delirium og ikke bare maskerer symptomene, er ikke godt undersøkt. Effekten av antipsykotika på utkommet etter delirium er heller ikke undersøkt, og det gjenstår å vise om medikamentell forebygging og behandling av delirium vil ha betydning for morbiditet, mortalitet og utvikling av kronisk kognitiv svikt (16,17).

## Delirium og demens

Mens delirium kjennetegnes av en akutt kognitiv svikt, kjennetegnes demens av en kronisk kognitiv svikt med et progressivt forløp. Mennesker som er rammet av demenssykdom, er mer utsatt for å utvikle delirium. Studier har indikert at vaskulær dysfunksjon kan være en forløper til kognitiv svikt og nevrodegenerative forandringer ved Alzheimers sykdom, og pasienter med

vaskulær dysfunksjon uten manifestert demenssykdom kan være mer utsatt for å utvikle delirium. Både delirium og demens er assosiert med forhøyet nivå av CRP og IL-6, og det er økende evidens for at demens er assosiert med en lavgradig inflammasjonstilstand, spesielt ved Alzheimers sykdom, men også ved vaskulær demens (18-21). Amyloid  $\beta$ -peptid som betraktes som sentral i patogenesen av Alzheimers sykdom, har også uttalt nevroinflammatoriske egenskaper (22).

Det er også økende evidens for at pasienter med delirium har øket risiko for å utvikle demenssykdom (23,24). Inntil for ca. hundre år siden ble delirium og demens oppfattet som ulike manifestasjoner av samme sykdom. Nå oppfatter de fleste forskere og klinikere delirium og demens som to ulike kliniske tilstander selv om det er åpenbare koblinger mellom dem når det gjelder epidemiologi og klinisk presentasjon (25). Tiltross for disse koblingene blir ofte pasienter med kronisk kognitiv svikt ekskludert fra studier på delirium (26), og de fleste studier som undersøker assosiasjonen mellom delirium og mortalitet, mangler data på kognitiv funksjon før episoden med delirium (27,28).

For å forstå assosiasjonen mellom delirium og demens bedre ble effekten av delirium på kognitiv funksjon utforsket i en studie som også justerer for premorbid kognitiv funksjon. Studien identifiserte delirium som den viktigste risikofaktoren for utvikling av demenssykdom etter hoftebrudd (29). Effekten av delirium på nyoppstått demenssykdom var sterkere når man i den multivariate analysen justerte for grad av premorbid kognitiv svikt. Disse resultatene indikerer at pasienter med mild kognitiv svikt har større risiko for å utvikle demenssykdom etter delirium, og det støtter hypotesen om at delirium kan bidra til utvikling av kronisk kognitiv svikt. Det gjenstår imidlertid å vise om delirium er et resultat av en akutt hjerneskade som også trigger de prosessene som forårsaker den kroniske kognitive svikten, eller om delirium i seg selv er nevrotoksisk.

## Delirium er assosiert med morbiditet og mortalitet

Delirium er assosiert med morbiditet, mortalitet, lengre sykehusopphold, øket risiko for institusjonalisering og redusert livskvalitet (12,30,31).

Flere studier har undersøkt assosiasjonen mellom delirium og mortalitet, og resultatene er divergerende når det gjelder hvilke pasientgrupper som er mest utsatt for død etter delirium. En plausibel forklaring på de divergerende rapportene er at pasienter som lider av demens er mer utsatt for å utvikle delirium, mens medisinske pasienter uten demenssykdom som utvikler delirium, sannsynligvis lider av mer alvorlig sykdom og dermed har lavere overlevelse. Når man undersøker assosiasjonen mellom delirium og død, er det viktig å registrere både predisponerende faktorer (kognitiv funksjon, komorbiditet) og utløsende faktorer inkludert alvorlighetsgrad av sykdom.

Tidligere rapporter på mortalitet etter delirium har ofte manglet viktig informasjon om premorbid kognitiv funksjon. For å undersøke effekten av delirium på mortalitet har vi i en norsk studie vurdert effekten av delirium, justert for premorbid kognitiv funksjon, på mortalitet. Vi fant at grad av premorbid kognitiv funksjon (alvorlighetsgrad av demenssykdom) var en viktig prediktor for både mortalitet og delirium. Delirium påvirket ikke mortaliteten hos pasienter med normal premorbid kognitiv funksjon, mens vi fant en ikke-signifikant numerisk økning i risikoen for død etter delirium hos pasienter med demenssykdom (32).

## Patofysiologiske mekanismer ved delirium

Tiltross for økende fokus på delirium de siste tiårene er de patofysiologiske mekanismene fremdeles en gåte. Mens patofysiologiske mekanismer ved Alzheimers sykdom har blitt gradvis avdekket, har denne kunnskapen bare i begrenset grad blitt overført til forskning på delirium. De utløsende faktorene ved delirium er heterogene, og mange fysiologiske og molekylære mekanismer har blitt foreslått. De ledende hypotesene fokuserer på neurotransmisjon, inflammasjon og kronisk stress (3,24,33,34).

Selv om de utløsende faktorene er ulike, er de kliniske symptomene ved delirium relativt homogene, og dette kan indikere at det eksisterer én eller flere felles endelige signalveier.

Etiologien ved delirium kan deles i to hovedkategorier: 1) direkte hjerneskade og 2) uhensiktsmessig stressrespons. Direkte hjerneskade omfatter akutte hendelser som påvirker hjernen, som ernæringssvikt, metabolske

forstyrrelser, traume, hjerneblødning eller medikamenter med direkte effekt på neurotransmitterne (34). Både medikamenter med antikolinerg effekt som hindrer sentral kolinerg overføring, og medikamenter som øker den dopaminerge belastningen, har blitt assosiert med delirium. En ubalanse mellom acetylcholin og dopamin har lenge blitt fremholdt som den mest plausible patofysiologiske hypotesen uten at man har hatt forskning som sikkert har understøttet dette. En norsk studie har undersøkt assosiasjonen mellom antikolinerg aktivitet i serum og spinalvæske hos 151 hoftebruddspasienter. Dette er den første studien som har undersøkt antikolinerg aktivitet i spinalvæske hos pasienter med delirium, og man fant ingen

### Delirium:

- En akutt kognitiv svikt som spesielt rammer eldre og alvorlig syke pasienter.
- Kan deles inn i to hovedgrupper basert på det psykomotoriske mønsteret: **hypoaktivt delirium** og **hyperaktivt delirium**.
- Den vanligste komplikasjonen hos eldre i sykehus. Spesielt vanlig ved alvorlig hjertesvikt og etter hjertestans, hjertekirurgi og TAVI.
- Ressurskrevende og assosiert med lengre liggetid, morbiditet, mortalitet, tap av kognitiv funksjon og institusjonalisering.

assosiasjon mellom delirium og antikolinerg aktivitet i serum eller spinalvæske (35).

Hypotesen om en uhensiktsmessig stressrespons fokuser på inadekvat respons på stressorer som infeksjon, kirurgi og angst. Det finnes to hovedmekanismer av uhensiktsmessig stressrespons:

inflammasjonsmediert sykdomsatferd og hypofyse-binyrebark aksens. Ved uhensiktsmessig inflammasjonsmediert sykdomsatferd blir systemiske inflammasjonssignaler overført til CNS og stimulerer syntesen av proinflammatoriske mediatorer som igjen aktiverer mikroglia-celler og skader nevronene (34,36). I en liten observasjonsstudie fant vi at MCP-1 i serum var assosiert med postoperativt delirium hos hoftebruddspasienter. MCP-1 er et chemokin med mulig nevromodulerende funksjon som tiltrekker seg monocytter. MCP-1 øker cellens eksitabilitet og dopaminfrigjøring i substantia nigra hos rotter og har tidligere blitt assosiert med nevroinflammatoriske tilstander. Dette funnet støtter hypotesen om at både nevroinflammasjon og en ubalanse mellom acetylcholin- og dopaminfrigjøringen har betydning for utvikling av delirium.

Blod-hjerne-barrieren endres med alderen og utvikling av demenssykdom, og en svekket blod-hjerne barriere vil forsterke den sentrale sensibiliteten for systemiske inflammasjonsmediatorer. I tillegg kan Alzheimers sykdom og cerebrovaskulær sykdom påvirke de kolinerge, dopaminerge og noradrenerge systemene og gjøre dem mer utsatt for påvirkning fra stress og inflammasjon (37-39). Forutsatt at man har en intakt blod-hjerne-barriere kan perifere inflammasjonssignaler overføres til sentralnervesystemet via 1) direkte kommunikasjon via circumventrikulære organer, 2) aktivering av endotelceller i

cerebrale kar som frigjør løselige prostaglandiner inn i hjerneparenchymet, og 3) aktivering av efferent vagus-nerve (34).

Kortisol er det sentrale hormonet i human stressrespons og nivået øker med stressorer som akutt sykdom, traumer, kirurgi, systemisk inflammasjon og smerte.

Det er holdepunkter for at vedvarende forhøyet kortisolnivå er assosiert med delirium, at pasienter med delirium har høyere nivåer av kortisol i serum og spinalvæske samt at behandling med kortikosteroider kan utløse delirium hos vulnerable pasienter (34,40).

## Konklusjon

Delirium, karakterisert av akutt kognitiv svikt, er en vanlig komplikasjon hos pasienter innlagt i kardiologiske

avdelinger, og prevalensen øker med alderen. Pasienter med hjerteinfarkt, alvorlig hjertesvikt, hjertestans samt pasienter som har gjennomgått TAVI og hjertekirurgi, er spesielt utsatt for å utvikle delirium og dermed pådra seg en varig kognitiv svikt.

Årsaken til delirium er sammensatt, og utvikling av delirium er en kompleks interaksjon mellom en sårbar pasient med predisponerende faktorer som eksponeres for en eller flere utløsende faktorer. Forebygging av delirium er tverrfaglig og multifaktoriell, mens behandlingen er rettet mot utløsende faktorer. Ingen medikamentell strategi har hittil dokumentert signifikant effekt på forebygging og behandling av delirium. Kunnskapen om risikofaktorer og underliggende patofysiologiske mekanismer er begrenset, og vi trenger videre forskning for å avdekke mekanismene og dermed utvikle målrettede strategier for forebygging og behandling.

Delirium er ressurskrevende, assosiert med negativt utkomme og kan forebygges. Ved preoperativ vurdering må kognitiv funksjon og risikoen for

### Forebygging og behandling av delirium:

- Vurdering av risiko for postoperativt delirium er en viktig del av den preoperative vurderingen.
- Forebygging og behandling er tverrfaglig og multifaktoriell. God medisinsk behandling og pleie med optimal cerebral oksygenering kan forebygge delirium.
- Den viktigste behandlingen er rettet mot utløsende årsaker.
- Det er sparsom dokumentasjon på profylaktisk og terapeutisk effekt av antipsykotika og deksmedetomidin.

postoperativt delirium evalueres. Faren for utvikling av demenssykdom og institusjonalisering bør tas hensyn til ved anbefaling av aktuelle behandlingsstrategier.

## Referanser

- 1 Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:210-20.
- 2 Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:393-400.
- 3 Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
- 4 Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40:23-9.
- 5 Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
- 6 Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van DS, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J* 2015;170:79-86, 86.
- 7 Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1883-7.
- 8 Andrejaitiene J, Sirvinskas E. Early post-cardiac surgery delirium risk factors. *Perfusion* 2012;27:105-12.
- 9 Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ. Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1114-20.
- 10 Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:705-11.
- 11 Eide LS, Ranhoff AH, Fridlund B, Haaverstad R, Hufthammer KO, Kuiper KK, et al. Comparison of frequency, risk factors, and time course of postoperative delirium in octogenarians after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015;115:802-9.
- 12 Lundstrom M, Edlund A, Lundstrom G, Gustafson Y. Reorganization of nursing and medical care to reduce the incidence of postoperative delirium and improve rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand J Caring Sci* 1999;13:193-200.
- 13 Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: effects on costs and health-related quality of life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:56-61.
- 14 Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW, et al. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care* 2015;30:799-807.
- 15 Tagarakis GI, Voucharas C, Tsolaki F, Daskalopoulos ME, Papaliagkas V, Parisi C, et al. Ondasetron versus haloperidol for the treatment of postcardiotomy delirium: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:25.
- 16 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;53:1658-66.
- 17 Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early Treatment with Risperidone for Subsyndromal Delirium after On-pump Cardiac Surgery in the Elderly: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2012;116:987-97.
- 18 de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007;62:521-5.
- 19 Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 2007;32:1749-56.
- 20 Macdonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing* 2007;36:222-5.
- 21 Mancinella A, Mancinella M, Carpinteri G, Bellomo A, Fossati C, Gianturco V, et al. Is there a relationship between high C-reactive protein (CRP) levels and dementia? *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49 Suppl 1:185-94.
- 22 Ray B, Lahiri DK. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: different molecular targets and potential therapeutic agents including curcumin. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:434-44.
- 23 Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004;14:87-98.
- 24 Maclullich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:30-42.
- 25 Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry* 2007;18:459-69.
- 26 Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Prognostic significance of delirium in frail older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:158-63.

- 27 Bellelli G, Frisoni GB, Turco R, Lucchi E, Magnifico F, Trabucchi M. Delirium superimposed on dementia predicts 12-month survival in elderly patients discharged from a postacute rehabilitation facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1306-9.
- 28 McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:457-63.
- 29 Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:63-70.
- 30 Edlund A, Lundstrom M, Lundstrom G, Hedqvist B, Gustafson Y. Clinical profile of delirium in patients treated for femoral neck fractures. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:325-9.
- 31 Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med* 2000;32:257-63.
- 32 Juliebø V, Krogseth M, Skovlund E, Engedal K, Ranhoff AH, Wyller TB. Delirium is not associated with mortality in elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:112-20.
- 33 Cunningham C, Champion S, Teeling J, Felton L, Perry VH. The sickness behaviour and CNS inflammatory mediator profile induced by systemic challenge of mice with synthetic double-stranded RNA (poly I:C). *Brain Behav Immun* 2007;21:490-502.
- 34 MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008;65:229-38.
- 35 Watne LO, Hall RJ, Molden E, Raeder J, Frihaugen F, MacLulich AM, et al. Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:94-102.
- 36 Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol* 2007;7:161-7.
- 37 Backman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:791-807.
- 38 German DC, Manaye KF, White CL, III, Woodward DJ, McIntire DD, Smith WK, et al. Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol* 1992;32:667-76.
- 39 Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2006;27:1769-85.
- 40 Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008;12:R63.
- 41 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th edition. 2000.
- 42 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.