

22. Marthchalam K, Lash GE, Shenton BK et al. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg* 2007;94:1151-4.
23. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91:605-9.
24. Kim JS, Hur H, Min BS et al. Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with nonobstructing elective surgery. *World J Surg* 2009;33:1281-6.
25. Zhang Y, Shi J, Son CY et al. Self-expanding stent as bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012;26:110-9.
26. Gianotti L, Tamini N, Nespoli L et al. A prospective evaluation of short-term and long-term results from colonic stenting for palliation or as bridge to surgery for large-bowel obstruction. *Surg Endosc* 2013;27:832-42.
27. Elsberger B, Rourke K, Brush J et al. Self-expanding metallic stent in proximal colon. *Colorectal Dis* 2007;10:194-6.
28. Harrison ME, Anderson MA, Appalaneni V et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction (Guideline). *Gastrointest Endosc* 2010;71:669-79.
29. Song HY, Kim JH, Kim KR et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008;68:713-20.

Delirium blandt ældre indlagte patienter er hyppig og har dårlig prognose

Sigurd Benjaminsen

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Afdeling,
Odense Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V01130084

Delirium, der ikke er fremkaldt af alkohol eller andre psykoaktive stoffer, er et akut neuropsykiatrisk syndrom, som opstår af organiske årsager og hyppigt forekommer hos ældre patienter på somatiske afdelinger. Syndromet blev beskrevet af *Hippokrates* for ca. 2.500 år siden [1]. To syndromer gav han betegnelserne phrenitis og lethargus, hvilket svarer til henholdsvis hyperaktivt og hypoaktivt delirium. Betegnelsen delirium blev indført af den romerske feltlæge *Celsus* i ca. år 30. Syndromet har haft mange forskellige navne helt op til vor tid. I faglitteraturen fra de seneste 30 år kan der findes mindst 25 forskellige betegnelser for delirium. I 1980 blev begrebet delirium genindført i den amerikanske diagnoseliste DSM-III, hvor der for første gang blev opstillet specifikke diagnostiske kriterier for lidelsen. I ICD-10-diagnoselisten, der blev taget i brug i 1993, er delirium også indført som diagnose.

De diagnostiske kernesymptomer ved delirium er vist i **Tabel 1**. Associerede symptomer kan være de mest dominerende og umiddelbart iøjnefaldende [2, 3]. Afgørende for diagnosen er ofte den akutte debut og det svingende forløb i løbet af døgnet samt forekomst af akut somatisk sygdom eller postoperativ tilstand hos en prædisponeret patient (høj alder, kognitiv svækkelse m.v.). Delirium inddeles i hypoaktivt, hyperaktivt og blandet delirium med fluktuerende hypo- og hyperaktivitet [4, 5]. Karakteristiske forskelle mellem hypo- og hyperaktivt delirium fremgår af **Tabel 1**. Hallucinationer og vrangforestillinger forekommer hyppigst ved hyperaktivt delirium (ca.

75%), men disse symptomer er også hyppige ved hypoaktivt delirium (40-50%) [4]. En subtype vil i de fleste tilfælde forblive samme subtype under hele forløbet [5]. Det er uafklaret, om subtyperne har forskellig ætiologi, patofysiologi og prognose [2-5]. Delirium bliver ofte underdiagnosticeret i akutmodtagelser, og dette gælder især hypoaktivt delirium [3, 6, 7]. I **Tabel 2** er angivet differentialdiagnoser ved delirium.

RISIKOFAKTORER OG UDLØSENDE ÅRSAGER

Delirium ses sjældent uden akut somatisk sygdom, forudgående operation mv. [3, 6-8]. Traditionelt skelnes der mellem prædisponerende risikofaktorer og udløsende årsager [3, 6]. Deliriumassocierede faktorer er vist i **Tabel 3**. Hvis der er svære og prædisponerende faktorer som f.eks. høj alder og demens, kan

Ældre, indlagte patienter får hyppigt delirium. Foto: Bigstock.





TABEL 1

Symptomer	Hypoaktiv type	Hyperaktiv type	Hypoaktivt og hyperaktivt delirium.
<i>Diagnostiske kernesymptomer</i>			
Bevidsthedsklarhed	Uklar, svækket opmærksomhed	Uklar, svækket opmærksomhed	
Korttidshukommelse	Svækket	Svækket	
Orientering	Desorienteret	Desorienteret	
Psykomotorisk aktivitet	Nedsat, stille, ubevægelig	Øget, urolig, agiteret	
Søvn-vågen-rytme	Øget søvn dag og nat	Nedsat søvn, inverteret søvnrytme	
Debut	Akut debut	Akut debut	
Forløb	Mindre fluktuerende	Meget fluktuerende	
Årsag	Hyppigt metabolisk	Variierende, inkl. alkoholabstinens	
<i>Associerede symptomer</i>			
Bevidsthedsintensitet, arousal	Døsigt, somnolent	Hypervågen	
Tale, tænkning	Tavs	Talende usammenhængende	
Initiativ	Apatisk	Aktiv	
Kontakt	Nedsat respons	Responderer	
Affekt	Affektløs	Angst, trist, irriteret, vred,	
Hallucinationer, illusioner	Ikke fremtrædende	Fremtrædende og hyppige	
Vrangforestillinger	Ikke fremtrædende	Fremtrædende og hyppige	

den udløsende faktor være en banal urinvejsinfektion eller pneumoni.

FOREKOMST, FORLØB OG PROGNOSE

I de fleste prævalensstudier har man kun inkluderet patienter på 65 år og derover. I en oversigt over 42 kohortestudier med ældre patienter, der var indlagt på somatiske afdelinger, var prævalensen af delirium pr. indlæggelse på 11-42% [8]. I epidemiologiske studier fra USA og Canada har man påvist, at prævalensen af delirium er lav i den generelle befolkning uden for institutionerne (ca. 0,5%) [9].

Delirium er associeret med længere indlæggelsesvarighed [7], men delirium opfattes traditionelt som en reversibel tilstand, der oftest remitterer inden for 2-8 dage. I studier har man imidlertid fundet, at ca. 30% fortsat havde vedvarende restsymptomer på delirium seks måneder efter udskrivelsen [8, 10, 11]. En metaanalyse af forløbsundersøgelser viste, at delirium blandt ældre patienter var associeret med øget mortalitet og større risiko for demens og plejehjemsanbringelse [11]. Den dårlige prognose for delirium var uafhængig af køn, alder, præmorbid demens, komorbide sygdomme og disse sygdommes sværhedsgrad [11]. Stratificerede analyser viste, at patienter, der havde delirium uden risikofaktorer, havde samme dårlige prognose som patienter, der havde delirium og risikofaktorer [11]. Den vedvarende dårlige prognose flere år efter deliriet og efter remission af den udløsende sygdom giver formodning om, at delirium ikke blot er en markør for en akut somatisk sygdom.

PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien ved delirium er mangelfuldt kendt. Det er sandsynligt, at mange faktorer indgår i patofysiologien. Der findes flere forklaringsmodeller, men den neurokemiske og den neuroinflammatoriske hypotese har størst støtte [12-14].

I den neurokemiske hypotese hævder man, at delirium er et resultat af en ubalance mellem aktiviteten af kolinerge og dopaminerge neurotransmittersystemer (lav kolinerg og høj dopaminerg aktivitet) [12]. Lav kolinerg aktivitet i serum er associeret med deliriets sværhedsgrad. Fælles for alle antipsykotika er, at de har dopaminantagonistisk effekt, og antipsykotika har dokumenteret effekt på delirium. Nedsat kolinerg aktivitet kan skyldes lægemidler med antikolinerg virkning eller være forårsaget af nedsat produktion af acetylkolin ved f.eks. hypoksæmi og metaboliske forstyrrelser. Der er interaktion mellem kolinerge og dopaminerge systemer og andre neurotransmittersystemer, og det antages, at forstyrrelser af andre systemer vil kunne føre til kolinerg-dopaminerg ubalance. Der er således mange veje, som kan føre til nedsat acetylkolinerg og øget dopaminerg aktivitet.

Delirium opstår hyppigt hos patienter, der har akut infektion eller med inflammation pga. operation, cancer m.v. Hypotesen hævder, at delirium kan være det kliniske udtryk for en neuroinflammation. Mikroglia er hjernens immunceller, der sædvanligvis er hvilende. Ifølge hypotesen aktiveres hjernens mikroglia af cirkulerende molekyler, der medierer og styrer immunresponsen. Mikroglia kan aktiveres af cytokiner fra perifere makrofager, endotoksiner fra bakteriecel-



TABEL 2

Differentialdiagnoser ved delirium.

Andre psykiske lidelser	Forskellig fra delirium
Demens	Snigende, langvarig, bevidsthedsklar, normal søvn
Demens med <i>Lewy bodies</i>	Demens plus symptomer på parkinsonisme
Depression	Gradvis debut, bevidsthedsklar, orienteret, normal hukommelse, depressive symptomer
Akut, polymorf psykose	Yngre alder, emotionel, ingen somatisk sygdom, normal eeg
Skizofreni og bipolar	Psykiatrisk anamnese afgørende
<i>Epilepsi</i>	
Nonkonvulsiv status	Eeg viser status (diffus, lavfrekvent aktivitet ved delirium)
<i>Misbrug</i>	
Delirøs alkoholabstinensstilstand	Opstår på toppen af svære fysisk abstinenssymptomer
Anden delirøs abstinensstilstand	I praksis næsten altid benzodiazepinmisbrug
Wernickes encefalopati	Næsten altid hypoaktivt delirium, alkoholanamnese, nystagmus og ataksi af underekstremiteter, sjældnere øjenmuskelparese
Intoksikation med delirium	Oftest centralstimulerende stoffer, urintest for stoffer. Delirium er tegn på alvorlig intoksikation
<i>Psykofarmaka</i>	
Serotonergt syndrom	Gastrointestinale (kvalme, opkastninger, diarré) og neurologiske symptomer (tremor, myoklonier, krampeanfald, rigiditet, hyperrefleksi) samt feber, sveden, kulderystelser takykardi og labilt blodtryk
Malignt neuroleptikasyndrom	Rigiditet og feber samt i vekslende omfang: takykardi, hypertension eller labilt blodtryk, dysfagi, mutisme, sveden, inkontinens, tremor, leukocytose og tegn på rhabdomyolyse (stærkt forhøjet S-kreatininkinase og S-myoglobin)



TABEL 3

Risikofaktorer og udløsende årsager til delirium.

<i>Risikofaktorer</i>
Kognitiv svækkelse eller demens
Høj alder (over 64 år)
Cerebrovaskulær sygdom
Nedsat funktionsevne
Svær synsnedsettelse
Kronisk fysisk sygdom af stor sværhedsgrad, flere sygdomme samtidig
Polyfarmakologisk behandling
<i>Udløsende årsager</i>
Infektion
Akutte medicinske og kirurgiske sygdomme
Akut cerebralt infarkt/blødning, infektion i centralnervesystemet og hjernetraume
Terminal sygdom (dissemineret cancer, lever- og nyresvigt mv.)
Kritisk sygdom, intensiv behandling
Postoperativ tilstand (de første 2-4 dage)
Højt antal undersøgelser og indgreb
Postoperative smerter og smertebehandling
Hypoksæmi, dehydrering, elektrolytforstyrrelser, metaboliske forstyrrelser
Urineretention, blærekateter
Fiksering
Centralt virkende antikolinergika, opioider, benzodiazepiner og kortikosteroider

levægge m.v. og molekyler fra beskadigede celler [13, 14]. Patienter med sepsis havde øget mængde af cytokiner (tumornekrosefaktor alfa samt interleukin 1 og 6) i spinalvæsken uden tegn på meningitis, og post-

operative patienter havde øget koncentration af cirkulerende interleukin 6 og 8 i spinalvæsken [13, 14]. Mikrogliia kan udvise fagocytose, proliferere hurtigt og secernere en række af de inflammatoriske mediatorer, som kan medføre, at immunresponset bliver selvforstærkende og får neurotoksisk effekt på blandt andet synapserne. Acetylcholin hæmmer mikrogliias aktivitet, men ved delirium er acetylcholinaktiviteten lav, og denne manglende hæmning kan være en forklaring på mikrogliias overaktivitet. Ældre og demente patienter har relativt lav acetylcholin-niveau, og hypotesen forklarer således, hvorfor en banal urinvejsinfektion kan forårsage delirium hos en ældre patient. Hypotesen forklarer også associationen mellem delirium og efterfølgende kognitiv svækkelse og demens, idet neuroinflammation kan skade hjernen varigt. Der findes midler, som kan blokere aktivering af mikrogliia og dermed modvirke neuroinflammation [14]. Sådanne antiinflammatoriske midler kan blive fremtidens behandling af delirium.

BEHANDLING

Delirium kræver somatisk udredning, og den ætiologiske behandling af delirium er at behandle den somatiske grundlidelse og fjerne risikofaktorer, f.eks. ved medicinsanering [6, 7].

De fleste studier af antipsykotikas effekt på delirium har væsentlige metodologiske mangler [15]. I en Cochraneoversigt over behandling af delirium med antipsykotika konkluderede man, at haloperidol,

risperidon og olanzapin var lige effektive [16]. Bivirkningerne var få, og haloperidol i lav dosis (< 4,5 mg pr. døgn) gav ikke flere bivirkninger, end de atypiske antipsykotika risperidon og olanzapin gjorde [16]. Der indgik kun tre randomiserede studier i Cochraneoversigten, og af disse var kun et studie placebokontrolleret. Dette studie var imidlertid en profylaktisk undersøgelse, hvor man påviste, at haloperidol nedsatte sværhedsgraden og varigheden af delirium, men ikke incidensen af delirium blandt hofteopererede patienter [17]. Senere har man i et andet profylaktisk, placebokontrolleret studie med ældre, postoperative patienter, der var indlagt på intensivafdeling, påvist, at incidensen af delirium blev reduceret signifikant ved behandling med haloperidol [18]. Olanzapin havde også en signifikant profylaktisk virkning på incidensen af delirium i et randomiseret, placebokontrolleret studie med postoperative ortopædkirurgiske patienter [19].

Der findes to randomiserede, placebokontrollerede studier fra 2010 af antipsykotisk behandling af henholdsvis fuldt udviklet delirium [20] og subdelirøs tilstand [21]. I det ene studie bevirkede quetiapin en hurtigere reduktion af nonkognitive delirøse symptomer end placebo, men der kan ikke drages konklusioner fra dette studie, da det blev standset af medicinalfabrikanten, og der kun indgik 40 patienter [20]. I det andet placebokontrollerede studie indgik der 101 bypassopererede hjertepatienter, der var 65 år og derover og havde subdelirøse symptomer; hos dem reducerede risperidon signifikant incidensraten af fuldt udviklet delirium [21].

Behandling af hypoaktivt delirium er mangelfuldt undersøgt [7, 22]. I et randomiseret, kontrolleret studie var haloperidol og klorpromazin lige effektive ved både hypoaktivt og hyperaktivt delirium [23-25]. I åbne studier var der effekt af haloperidol og aripiprazol på hypoaktivt delirium, mens olanzapin havde mindre effekt på hypoaktivt end på hyperaktivt delirium [7, 23, 24].

I de fleste kliniske retningslinjer er haloperidol førstevalg ved behandling af delirium [22]. Haloperidol er det mest undersøgte og længst anvendte antipsykotikum ved behandling af somatisk medtagne patienter. Præparatet har kun svagt antikolinerge, ingen eller små hypotensive og små sederende bivirkninger. Haloperidol kan optrædes hurtigt og kan gives både per os, intramuskulært og intravenøst. Ekstrapyramidale symptomer (EPS) forekom relativt sjældent under behandlingen for delirium, hvilket antages at skyldes hjernens lave kolinerge aktivitet i den delirøse fase [7, 15-18]. Hvis haloperidolbehandlingen ikke ophører, når deliriet er remitteret, vil der hyppigt opstå svære EPS. Haloperidol kan medføre

QT-forlængelse, især ved indgift af en stor døgnosis og intravenøs administration.

Benzodiazepiner og kolinesterasehæmmere har ingen profylaktisk virkning eller dokumenteret effekt på udviklet delirium [25-27]. Nonfarmakologisk behandling af udviklet delirium viste ingen signifikant effekt i randomiserede, kontrollerede studier [7]. I en Cochraneoversigt over profylaktiske, randomiserede studier blev fem undersøgelser af farmakas forebyggende effekt og et studie af nonfarmakologisk intervention inkluderet [28]. Evidensen for profylaktisk effekt var svag, og kun den nonfarmakologiske undersøgelse var af tilstrækkelig statistisk styrke. Dette studie viste signifikant reduktion af incidensen blandt hofteopererede patienter i den gruppe, som fik profylaktisk geriatrisk intervention med henblik på identificering og behandling af risikofaktorer [29]. Senere er der foretaget et kontrolleret, nonfarmakologisk studie med patienter med cancer, og der var signifikant effekt af profylaktisk intervention på incidensen af delirium, men efter justering for potentielle konfoundere var der ikke forskelle mellem grupperne, der fik, hhv. ikke fik intervention [30].

Anbefalingerne til farmakologisk og nonfarmakologisk behandling af delirium er sammenfattet i **Tabel 4**.



TABEL 4

Behandling af delirium.

Somatisk behandling

Diagnostisk udredning og behandling for somatisk lidelse
Medicinsanering og undgåelse af polyfarmaci

Sygepleje

Patientsikkerhed: mod fald, skade, bortgang, evt. fast vagt
Monitorering af vitale funktioner: blodtryk, puls, ilt saturation, legemstemperatur
Monitorering af smerter og kontrol af smertebehandling
Stimulering af kognitive funktioner: reorientering og stimulerende, kognitive aktiviteter
Monitorering af sensoriske deficits: briller, høreapparat, kommunikationsmidler
Søvnhygiejne: rolige omgivelser, relaxerende foranstaltninger
Monitorering af væskebalance og ernæring
Monitorering af vandladning og tarmfunktion (obstipation)
Mobilisering

Antipsykotisk behandling

Haloperidol 2 mg p.n., gentages med 2 times interval indtil effekt. Maks. døgnosis 10-20 mg
Ved parenteral indgift halv dosis. Risiko: EPS og QT-forlængelse ved høj dosis, især ved parenteral indgift
Alternative valg:
Risperidon 0,5-1 mg × 2, evt. stigende til 2 mg × 2. Risiko: ortostatisk hypotension, evt. EPS
Olanzapin 2,5-5 mg × 2, evt. stigende til 10 mg × 2. Risiko: sedation
Quetiapin ved parkinsonisme og *Lewy body*-demens. 12,5-50 mg × 2, evt. stigende til 100 mg × 2 eller clozapin 12,5 mg × 1 dagl., evt. stigende til 12,5-25 mg × 2 dagl.
Risiko: sedation og ortostatisk hypotension
Ved ophør af delirium seponeres antipsykotika

EPS = ekstrapyramidale symptomer



FAKTABOKS

Delirium, der ikke er fremkaldt af alkohol eller andre psykoaktive stoffer.

Delirium er et akut neuropsykiatrisk syndrom, der udløses af akutte organiske årsager overvejende blandt prædisponerede patienter.

Prævalensen af delirium blandt ældre patienter, der er indlagt på somatiske afdelinger er 10-40%.

Patofysiologien er ikke klarlagt. Den neurokemiske og den neuroinflammatoriske hypotese har størst støtte.

Ældre patienter med delirium har dårlig prognose med længere sygehusophold, øget mortalitet og større risiko for demens og plejehjemsanbringelse, og den dårlige prognose er uafhængig af alder, køn, præmorbid demens, komorbide sygdomme og disse sygdommes sværhedsgrad.

Delirium kræver udredning for somatisk sygdom og behandling af udløsende årsager.

Der er evidens for effekt af kortvarig behandling med antipsykotika i lav dosis især ved hyperaktivt delirium. Haloperidol i lav dosis bliver fortsat anset som bedste standardbehandling, men atypiske antipsykotika har samme effekt som haloperidol.

Evidens for effekt af antipsykotisk behandling af hypoaktivt delirium er svag.

Der er ikke evidens for, at benzodiazepiner og kolinesterasehæmmere har effekt på delirium.

Nonfarmakologisk behandling har ikke effekt på fuldt udviklet delirium. Der er svag evidens for effekt af profylaktisk nonfarmakologisk intervention.

Den delirøse patient er fornuftsincapabel, men kan og skal behandles uden informeret samtykke ved øjeblikkeligt behandlingsbehov. Ved behov for tvang kan behandling på en somatisk afdeling ske efter psykiatrilovens § 13, mens patienten formelt er tvangsindlagt på en psykiatrisk afdeling.

Delirøse patienter er fornuftsincapable, og derfor kan de ikke give informeret samtykke til behandling. Delirium er en potentielt livstruende tilstand, som kræver øjeblikkelig behandling af den tilgrundliggende somatiske lidelse.

Derfor kan og skal patienten behandles uden at give samtykke efter sundhedslovens regler om patientens retsstilling. Hvis patienten modsætter sig behandling, giver sundhedsloven ikke hjemmel til at behandle med anvendelse af tvang. Tvangsbehandling kan kun foretages efter psykiatriloven. Delirium er en psykose, og tvangsbehandling af den legemlige lidelse, som har udløst delirium, kan ske efter psykiatrilovens § 13. Patienten skal være indlagt formelt på en psykiatrisk afdeling, men udstationeret på en somatisk afdeling. Tvangsindlæggelse med henblik på tvangsbehandling efter psykiatrilovens § 13 kan ske uden politiets medvirken, når patienten allerede er indlagt på en somatisk afdeling.

KONKLUSION

Der er evidens for effekt af antipsykotika på delirium, og haloperidol anses fortsat for at være den bedste standardbehandling.

Atypiske antipsykotika har også effekt, og valg af antipsykotikum afhænger af patientens kliniske tilstand og det enkelte antipsykotikums bivirkningsprofil og dispenseringsform.

KORRESPONDANCE: Sigurd Benjaminsen, Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: sigurd.benjaminsen@psyk.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 26. februar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. maj 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Adams D, Treloar A, Martin FC et al. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry* 2007;18:459-69.
2. Gupta N, de Jonghe J, Schieveld J et al. Delirium phenomenology: what can we learn from the symptoms of delirium? *J Psychosom Res* 2008;65:215-22.
3. Mattoo SK, Grover S, Gupta N. Delirium in general practice. *Indian J Med Res* 2010;131:387-98.
4. Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care* 2011;9:129-35.
5. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S et al. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: frequency and stability during episodes. *J Psychosom Res* 2012;72:236-41.
6. Inoye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
7. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1206-14.
8. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence an outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Aging* 2006;35:350-64.
9. Andrew MK, Freter SH, Rockwood K. Prevalence and outcomes of delirium in community and non-acute care settings in people without dementia: a report from the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Med* 2006;4:1-5.
10. Dasgupta M, Hillier LM. Factors associated with prolonged delirium: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2010;22:373-94.
11. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization and dementia. *JAMA* 2010;304:443-51.
12. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:764-72.
13. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.
14. Jalleh R, Koh K, Choi B et al. Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of delirium. *Med Hypothesis* 2012;79:735-9.
15. Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(suppl 2):S269-S276.
16. Loneran E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005594.
17. Kalisvaart HJ, de Jonghe JFM, Bogaards MJ 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.
18. Wang W, Li H-L, Wang D-X et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012;40:731-9.
19. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA et al. Administration of olanzapine to prevent post-operative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010;51:409-18.
20. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res* 2010;69:485-90.
21. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for sub-syndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly. *Anesthesiology* 2012;116:987-97.
22. Michaud L, Büla C, Berney A et al. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res* 2007;62:371-83.
23. Platt MM, Breitbart W, Smith M et al. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:66-7.
24. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology and treatment response. *Palliat Support Care* 2004;2:171-9.
25. Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
26. Loneran E, Luxenberg J, Areosa Sastrea A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006379.
27. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholin esterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD005317.
28. Siddiqi N, Holt R, Britton AM et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005563.
29. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:516-22.
30. Gagnon P, Allard P, Gagnon B et al. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. *Psychooncology* 2012;21:187-94.