

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 28.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 11.03.2019

© Akademia Medycyny

Delirium pooperacyjne – co wiemy? *Postoperative delirium – what do we know?*

**Agnieszka Gaczowska^{1,2}, Anna Kluzik^{1,2}, Michał Burszewski¹,
Marta Rumiejowska^{1,2}, Krzysztof Kusza¹, Małgorzata Grześkowiak²**

¹ Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Streszczenie

Delirium pooperacyjne jest jednym z typów zaburzeń poznawczych. Występuje u pacjentów w wieku podeszłym, zazwyczaj po 65 roku życia. Jest przyczyną dłuższej rekonwalescencji, gorszych efektów leczenia i rokowania, a czasami przedwczesnej śmierci. Delirium najczęściej przebiega pod postacią hipoaktywną, która jest rzadko prawidłowo diagnozowana i z tego powodu nieleczona. Dostępne są narzędzia do efektywnego diagnozowania delirium przez osoby opiekujące się pacjentami, a ostatnie lata przynoszą nowe terapie farmakologiczne coraz skuteczniej hamujące objawy rozwijającej się choroby. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 57-62.*

Słowa kluczowe: pooperacyjne delirium, pacjent w wieku podeszłym

Abstract

Postoperative delirium is one of the types of cognitive impairment. It occurs in elderly patients, usually after the age of 65. It is the cause of longer convalescence, worse treatment effects and prognosis, and sometimes premature death. Delirium usually occurs in the hypoactive form, which is usually undiagnosed and left untreated. Tools are available to effectively diagnose delirium by people who care for patients, and recent years bring new pharmacological therapies that are effective in inhibiting the symptoms of the developing disease. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 57-62.*

Keywords: postoperative delirium, elderly patients

Rozwój medycyny umożliwia leczenie coraz większej liczby schorzeń. Leczenie operacyjne, w większości nieodzownie związane ze znieczuleniem ogólnym czy regionalnym, budzi lęk pacjentów, ich rodzin i opiekunów przed powikłaniami. Niepokój dotyczy przede wszystkim „nieznanego”. Wielu pacjentów w trakcie rozmowy premedykacyjnej pyta anestezjologa, czy na pewno się obudzi oraz czy znieczulenie wpływa na pamięć lub osobowość. Chociaż większość wyobrażeń o procedurach odbywających się w warunkach sali

operacyjnej jest oparta na obrazach pojawiających się w mediach oraz na przesądach, to pytania o wpływ znieczulenia na funkcje poznawcze są uzasadnione. Delirium pooperacyjne jest potwierdzonym powikłaniem działań zespołu anestezjologicznego i chirurgicznego.

Pierwsze badania nad delirium pooperacyjnym rozpoczęły się pod kierownictwem Bedforda w 1955 roku. Delirium jest opisywane w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów

Zdrowotnych (ICD-10) jako majaczenie niewywołane alkoholem ani innymi substancjami psychoaktywnymi. Wymienia się 5 elementów składających się na majaczenie:

1. Przymglenie świadomości, czyli zaburzenia w rozpoznawania osób, czy miejsc oraz osłabione możliwości skupienia się.
2. Upośledzenie pamięci świeżej, brak umiejętności prowadzenia dłuższej rozmowy.
3. Zaburzenia psychoruchowe pod postacią nieprawidłowego czasu reakcji oraz zmian szybkości wypowiedzi (na zbyt szybką lub wolną).
4. Zaburzenia rytmu dobowego.
5. Objawy pojawiają się nagle i mają zmienne natężenie podczas doby [1].

Delirium występujące u osób w wieku podeszłym, najczęściej po 60-65 roku życia należy różnić z demencją, która zazwyczaj rozwija się po 65 roku życia, a jej wczesna odmiana jest opisywana u pacjentów już po 35 roku życia. Jest ona przewlekłą i postępującą chorobą, która dotyczy wyższych funkcji korowych. Poza problemami z pamięcią, procesem uczenia się czy mówienia, pacjenci skarżą się na zaburzenia emocjonalne, trudności w interakcjach społecznych czy brak motywacji do podejmowania działań [2].

Delirium jest jednym z trzech typów pooperacyjnych zaburzeń poznawczych. Poza majaczeniem, które charakteryzuje się ostrym przebiegiem w obszarze deficytów świadomości, rozpoznajemy także jej krótkotrwałe zaburzenia, które utrzymują się do kilku dni po zabiegu oraz towarzyszące subtelne pogorszenie funkcji poznawczych. Te ostatnie mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy, a pacjenci skarżą się na pogorszenie pamięci, problemy z koncentracją i utrudniony proces uczenia się [2].

Delirium charakteryzuje się różnorodnymi objawami i dlatego często nie są one prawidłowo rozpoznawane. Obserwuje się zaburzenia uwagi, świadomości, koncentracji i pamięci, zmienność nastroju, halucynacje, wypowiedzi pozbawione sensu i prawidłowej struktury gramatycznej, zaburzenia rytmu dobowego, osłabiony apetyt, nietrzymanie moczu lub stolca [3]. Ze względu na zmiany aktywności pacjenta delirium dzielimy na hiperaktywne, hipoaktywne i mieszane. Najczęściej występuje postać hipoaktywna. Jest ona trudna do zdiagnozowania jako prezentująca ubogie objawy i między innymi dlatego rokowanie jest gorsze niż w pozostałych postaciach [4].

W zależności od zastosowanych metod delirium

rozpoznaje się u 10-70% operowanych pacjentów geriatrycznych [5]. Wyniki pokazują, że efektywność wykrywania delirium pooperacyjnego jest w znacznym stopniu uzależniona od metod diagnostycznych, dlatego bardzo istotny jest ich dobór. Poza odpowiednim testem, zespół zajmujący się pacjentem musi wytypować punkty czasowe, w ramach których dokona oceny oraz metody analizy występujących zaburzeń. Dyskretne i różnorodne objawy, mnogie metody badań oraz zbyt rzadka ocena pacjentów powodują, że diagnoza delirium jest stawiana zbyt rzadko, a pacjenci nie otrzymują wymaganej pomocy [2]. Badania powinny być wykonywane przed i bezpośrednio po zabiegu w warunkach sali pooperacyjnej oraz regularnie po operacji w trakcie rekonwalescencji. Test musi być wystarczająco czuły, aby oceniać zmiany w krótkich odstępach czasu – badanie powinno być powtarzane co mniej więcej 6 godzin. Ocenie powinny podlegać różne dziedziny procesów poznawczych – pamięć, uwaga, orientacja, czy zdolności percepcyjno-motoryczne. Ze względu na ograniczone możliwości większości oddziałów szpitalnych, test musi być krótki oraz być wystarczająco prosty do przeprowadzenia przez osobę bez wykształcenia w dziedzinie psychiatrii lub pokrewnego. Musi uwzględniać również predyspozycje pacjenta – jego wiek, wykształcenie, stres lub inne zaburzenia nastroju związane z trudnym doświadczeniem, jakim jest operacja [2]. W trakcie doboru narzędzi warto rozważyć poniższe testy:

- MMSE (Mini-Mental State Examination), który ocenia funkcje poznawcze na podstawie prostych pytań i zadań, składający się między innymi z testu zegara,
- DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), czyli test służący do rozpoznawania delirium,
- E-PASS (Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress) służący do szacowania ryzyka wystąpienia objawów po zabiegu,
- CAM (Confusion Assessment Method) oraz CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit), czyli testy przesiewowe, dostosowane również dla pacjentów przebywających w warunkach oddziałów intensywnej terapii [6].

Delirium pooperacyjne jest przyczyną niebezpiecznych powikłań. Pacjenci podlegają dłuższej hospitalizacji, a rekonwalescencja jest trudniejsza i często nie przynosi satysfakcjonujących efektów. Pacjenci

wymagający dłuższej opieki generują wyższe koszty leczenia. Ostatecznie, dłuższa i mniej efektywna droga do powrotu do zdrowia powoduje podwyższoną śmiertelność w pierwszym roku od zabiegu i znieczulenia [5].

Czynniki ryzyka

Zapobieganie i leczenie każdego schorzenia wymaga poznania przyczyn i mechanizmów powstania stanu patologicznego. Dla delirium pooperacyjnego nie wskazano do tej pory jednoznacznej etiologii. Można stwierdzić, że jest to choroba rozwijająca się wieloczynnikowo. Profilaktyka i leczenie każdego zaburzenia wymaga określania grup podwyższonego ryzyka jego wystąpienia. Badania nad wytypowaniem kolejnych czynników trwają. Szczególną uwagę zwracają te modyfikowalne, które mogą poprawić rokowanie pacjentów. Do już potwierdzonych z pewnością należy zaawansowany wiek pacjenta, którego granica zazwyczaj jest ustalana na 60 rok życia [2]. Pacjenci w wieku podeszłym zazwyczaj są obciążeni wieloma chorobami współtowarzyszącymi, a ich przebieg jest cięższy, niż u młodszych chorych. Obserwuje się gorsze efekty leczenia zachowawczego i zabiegowego. Pacjenci zazwyczaj przyjmują liczne leki i preparaty, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia ich interakcji oraz działaniem ubocznym. Polipragmazja sprzyja podwyższonemu progowi reakcji na leki oraz ujawnianiu się reakcji paradoksalnych [5].

Wykształcenie pacjenta także wpływa na ryzyko wystąpienia delirium, przy czym podwyższone jest ono w przypadku wykształcenia podstawowego [2]. Na ocenę ryzyka wpływa historia chorób pacjenta. Delirium częściej występuje u pacjentów, którzy cierpią z powodu niewydolności serca z towarzyszącym migotaniem przedsionków lub nerek, cukrzycy i chorób naczyń obwodowych, po przebytych w przeszłości udarze mózgu oraz uzależnieniu od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych [3,7]. Istotnym czynnikiem jest także stan przewlekłej hipoksji, który utrzymuje się u pacjentów palących tytoń, chorujących na obturacyjny bezdech senny oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [8].

Czynnikiem ryzyka jest zarówno nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa jak i niedożywienie [7]. Pacjenci, u których stwierdzono objawy niedożywienia na podstawie skali Nutritional Risk Screening dzień przed zabiegiem, prezentowali trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia delirium po operacji [10]. Za

najważniejsze skutki niedożywienia uznaje się hipalbuminemię spowodowaną niewystarczającą podażą białek oraz niedobory witamin, szczególnie tiaminy [7].

Jeśli zabieg jest przeprowadzony w trybie planowym, ważne, aby zadbać o wyrównanie ewentualnych zaburzeń metabolicznych. Do czynników ryzyka rozwoju delirium należą nieprawidłowe wartości glikemii, tak hipoglikemia (< 60 mg/dL) jak hiperglikemia (> 300 mg/dL). Również hiponatremia (< 130 mmol/L), hiperнатremia (> 150 mmol/L), hipokalemia (< 3 mmol/L) i hiperkalemia (> 6 mmol/L) są czynnikami ryzyka. Czynnikiem ryzyka jest także niedokrwistość [8].

Również nastrój pacjenta przed zabiegiem wpływa na ryzyko, które wzrasta u pacjenta dotkniętego przez stres i przygnębienie. Jednocześnie należy ostrożnie dobierać leki stosowane w premedykacji, ponieważ benzodiazepiny podawane przed operacją zwiększają ryzyko wystąpienia delirium w okresie okołoperacyjnym [2]. Istotne jest bezpośrednie otoczenie pacjenta, a szpitalny pokój powinien zapewnić poczucie bezpieczeństwa i zapewnić spokój oraz komfort [9].

Pacjenci przed zabiegiem powinni skorzystać z toalety, a w przypadku dłuższych zabiegów cewnikujemy pęcherz moczowy, ponieważ wypełniony pęcherz moczowy oraz napięciowe bóle brzucha są czynniki ryzyka wystąpienia delirium [7].

Większość pacjentów boi się znieczulenia między innymi z powodu leków anestetycznych, które według nich mogą być trujące. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono śladowe uszkodzenia tkanki nerwowej po stosowaniu wziewnych anestetyków takich jak izofluran i podtlenek azotu, oraz dożylnych w postaci ketaminy i midazolamu. Potwierdzenie takich działań anestetyków jest znacząco utrudnione przez etyczne granice prowadzenia badań u ludzi [2]. Badania z użyciem ketaminy nie potwierdziły jej udziału w prewencji występowania objawów delirium, natomiast zwiększała ryzyko występowania nudności, wymiotów, halucynacji i koszmarów sennych w ciągu 3 dni od operacji [13]. Halucynacje i koszmary mogą utrzymywać się po zastosowaniu ketaminy przez 24 godziny. Najnowsze publikacje pozwalają na uwzględnienie ketaminy jako antidotum w leczeniu delirium, chociaż badania nad tym zagadnieniem nadal trwają [3]. Według niektórych danych halucynacje pojawiają się również po stosowaniu lignokainy [14], przez innych autorów jest natomiast traktowana jako środek prewencji objawów [15]. Podejrzewa się również, że anestetyki mogą być włączone w mechanizmy epigenetyczne [2].

Wiele leków stosowanych w okresie okołoperacyjnym może powodować objawy delirium. Należą do nich leki o centralnym działaniu antycholinergicznym, jak neuroleptyki, benzodiazepiny, opioidy czy ketamina [16-18].

Ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia delirium jest wysokie stężenie steroidów we krwi lub ich suplementacja. Oszacowano, że ryzyko wzrasta przy suplementacji 40mg prednizonu lub jego dziennego ekwiwalentu [19].

Kolejnymi lekami, które mogą być traktowane jako czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia delirium są antybiotyki, cyklosporyny i digoksyna [20-22].

Ocenię poddano również wpływ stanu zapalnego i poziomu jego markerów we krwi na występowanie delirium. Wiadomo, że stan zapalny jest skutkiem niektórych zabiegów, natomiast operacja wywołuje miejscowe uszkodzenia tkanek i rozwija się w na skutek jej przebiegu okołozabiegowe zapalenie tkanek. Stwierdzono statystyczne różnice wartości przed i po zabiegu w obrębie CRP, IL-6, IL-8 oraz kortyzolu w grupie pacjentów dotkniętych objawami delirium w porównaniu do grupy kontrolnej [23]. U pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego i występowaniem delirium pooperacyjnego odnotowano podwyższone stężenie cytokin IL-1 i IL-10 [2]. Stres okołoperacyjny powoduje neuroinfekcję, która charakteryzują się narastaniem CRP, TNF, IL-6, IL-8 i IL-10. Powoduje to tzw. „sickness behaviors”, który poza wieloma innymi objawami powoduje również depresję i zaburzenia poznawcze. Powstała hipoteza rozpatrująca delirium jako zespół „sickness behaviors” o nadzwyczaj zintensyfikowanym przebiegu. Kontrhipoteza podaje za czynnik sprawczy stres oksydacyjny, który pojawia się w przebiegu hipoperfuzji mózgu [3]. Za tą hipotezą przemawia występowanie mikrozatorów w OUN opisywanych w części dotyczącej zabiegów kardiochirurgicznych.

W trakcie trwania zabiegu warto zwrócić uwagę na modyfikowalne czynniki ryzyka. Należą do nich hipoksemia, hipotensja, zaburzenia oddychania. Na wystąpienie delirium wpływ mają również czas trwania zabiegu, kolejne zabiegi, czy infekcje okołoperacyjne [2]. Pacjenci, którzy mają niższą masę ciała prawdopodobnie również są narażeni na zwiększone ryzyko powikłań pod postacią delirium [11,12].

Ryzyko to jest uzależnione od rodzaju zabiegu, któremu poddawany jest pacjent. Do operacji najwyższego

ryzyka należą operacje ortopedyczne, przy czym operacyjne zaopatrzenie złamania kości biodrowej wiąże się z 35-65% ryzykiem wystąpienia delirium. Do innych operacji wysokiego ryzyka należą te w obrębie aorty brzusznej, torakochirurgiczne, neurochirurgiczne, szczególnie w pozycji siedzącej, oraz endartektomia tętnic szyjnych [8].

W przeprowadzonych badaniach dotyczących ciśnienia tętniczego krwi w podcazas zabiegu i znieczulenia wykazano, że u pacjentów z objawami delirium pooperacyjnego nie występowały statystyczne różnice w wartościach średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz najniższego ciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej. Ciśnienie skurczowe miało wyższe wartości w grupie pacjentów z objawami delirium. Fluktuacje ciśnień w trakcie i po zabiegu były statystycznie istotnie wyższe w grupie pacjentów delirium, co można uznawać za czynnik ryzyka [5]. Rozważano również wpływ głębokości znieczulenia na występowanie delirium. Przeprowadzono badanie z wykorzystaniem analizy indeksu bispektralnego (BIS). Wartość indeksu badanych pacjentów z rozpoznaniem później delirium nie był statystycznie różny od grupy kontrolnej. Zarejestrowane zmiany wymagają dalszych badań i mogą okazać się skuteczną metodą przewidywania wystąpienia zaburzeń o charakterze pooperacyjnego delirium [12].

Również postępowanie pooperacyjne ma wpływ na rozwinięcie się objawów delirium. Ryzyko wzrasta, jeśli pacjent zostanie przyjęty na oddział intensywnej terapii oraz jeśli czas intubacji i wentylacji mechanicznej będą wydłużone. Niewystarczające uśmierzanie bólu pooperacyjnego stanowi także czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń świadomości. Pacjenci, u których dochodziło do odwrócenia rytmu dobowego, częściej prezentowali wcześniej objawy delirium [3].

Zabiegi kardiochirurgiczne

Pacjenci poddawani zabiegom kardiochirurgicznym są narażeni na dodatkowe czynniki ryzyka występowania delirium pooperacyjnego. U 50% operowanych występują zaburzenia poznawcze. Objawy delirium powodują występowanie kolejnych powikłań takich jak niestabilność mostka, zakażenia czy niewydolność krążeniowo-oddechową lub nerek. Wystąpienie epizodu majaczenia dwukrotnie zwiększa ryzyko śmierci pacjenta w okresie okołoperacyjnym po zabiegu kardiochirurgicznym z zastosowaniem

krążenia pozaustrojowego [10].

Do czynników ryzyka należą: niewydolność serca, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zaburzenia psychiczne w wywiadzie, również alkoholizm, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Występująca często w tej grupie chorych niedokrwistość również stanowi czynnik ryzyka. Należy ocenić farmakoterapię przewlekłą, ponieważ wiele z popularnych leków stosowanych u pacjentów cierpiących na choroby układu krążenia zwiększa ryzyko wystąpienia delirium. Należą do nich między innymi beta-adrenalityki i adrenomimetyki, opioidy, lidokaina czy wspomniane wcześniej benzodiazepiny [10].

Operacje kardiochirurgiczne często są wykonywane w trybie pilnym, są zabiegami długimi, związanymi ze znaczną utratą krwi i wymagają stosowania farmakologicznego lub mechanicznego wspomaganie krążenia. Są to kolejne śródoperacyjne czynniki ryzyka delirium, do których należą również otwarcia jam serca oraz spadki prężności tlenu we krwi [10].

Pacjenci w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego wymagają specyficznego monitorowania, którego parametry pozwalają również przewidzieć wystąpienie delirium po zabiegu. Ciągłe przezczaszkowe badanie dopplerowskie (TCD) tętnicy środkowej mózgu może pomóc w diagnozowaniu mikrozatorowości mózgu, której występowanie jest zależne od czasu trwania krążenia pozaustrojowego. Zaleca się regularną ocenę pH (np. pH-stat) oraz ciepłoty ciała. Standardowo stosuje się hipotermię protekcyjną, natomiast wartość ciepłoty ciała powyżej 38°C sprzyja ryzyku uszkodzenia neuronów. W celu redukcji mikrozatorów powinno prowadzić się filtrację linii tętniczych [2].

Do uszkodzenia OUN w przebiegu hipoksji dochodzi również z powodu nieodpowiednio dostosowanej wentylacji mechanicznej, zaburzeń perfuzji mózgowia, obniżonej wartości hemoglobiny, czy śródoperacyjnych krwawień [2]. W przypadku krwawień wymagających zastosowania preparatów krwi, pacjenci, którzy otrzymali krwinki czerwone pobrane przed 14 dniami od przetoczenia wykazywali krótsze epizody delirium niż osoby, którym przetoczono preparaty krwi, które były przechowywane powyżej 14 dni [24].

Wykazano niższą szansę występowania delirium pooperacyjnego, jeśli pacjenci w okresie okołoperacyjnym otrzymywali lidokainę [15] i aprotyninę [25].

Nie wykazano różnic w występowaniu delirium w zależności od zastosowanego przepływu stałego

lub pulsacyjnego (zbliżonego do krążenia fizjologicznego) oraz zaburzeń gospodarki wodorowęglanowej. Nie opisano również istotnych różnic w przypadkach z zastosowaniem metod z pominięciem krążenia pozaustrojowego. Istotne okazuje się unikanie manipulacji w obrębie blaszek miażdżycowych w trakcie kaniulacji aorty [2].

Profilaktyka i leczenie

Według The Yale Delirium Prevention Trial rozpoznajemy 6 czynników ryzyka jego wystąpienia: zaburzenia poznawcze, słuchu, wzroku, snu, poruszania się oraz odwodnienie [26]. Nie jest możliwe wyeliminowanie wszystkich czynników ryzyka rozwoju delirium pooperacyjnego, dlatego pojawiły się próby zastosowania leków, które miałyby osłabić lub nie dopuścić do rozwoju delirium.

Jedną z grup tych leków są alfa-2-agoniści, do których należą klonidyna i deksmedetomidyna. Poza efektem analgetycznym, preparaty z tej grupy uspokajają, poprawiają stabilność hemodynamiczną, możliwe, że chronią miocyty przed niedokrwieniem. Zastosowanie deksmedetomidyny zwiększyło statystyczną przeżywalność w pierwszym roku po zabiegach kardiochirurgicznych. U pacjentów zaobserwowano również rzadsze występowanie objawów delirium [27]. Również pacjenci przybywający na Oddziałach Intensywnej Terapii, którzy otrzymywali deksmedetomidynę, mieli mniejsze ryzyko majaczenia i rzadziej doświadczali występowania bólu o wysokim natężeniu [28]. Leczenie bólu wpływa na występowanie delirium. Pacjenci, którzy w ciągu 48 godzin od zakończenia zabiegu wskazywali na natężenie bólu w skali NRS < 4, byli mniej narażeni na rozwinięcie się u nich objawów delirium [29].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agnieszka Gaczkowska

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu UMP

ul. św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 56

✉ agaczkowska@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Pudlo R, Matysiakiewicz J, Piegza M, Hese R. Zaburzenia świadomości po zabiegach kardiochirurgicznych. *Psychiatria po dyplomie*. 2009;6(1):64-7.
2. Miller RD. *Anestezjologia*. Elsevier 2014.
3. Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative delirium in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin*. 33(3):505-16.
4. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtype of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg*. 2011;146(3):295-300.
5. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015;115:418-26.
6. Vijayakumar B, Elango P, Ganessan R. Post-operative delirium in elderly patients. *Indian J Anaesth*. 58(3):251-6.
7. O'Keeffe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth*. 1994;73:673-87.
8. Pehlivan G. Risk factors and prevention of post operative delirium. *TMSJ* 2015;2:107-10.
9. Goldberg A, Straus SE, Hamid JS, Wong CL. Room transfers and the risk of delirium incidence amongst hospitalized elderly medical patients: a case-control study. *BMC Geriatr*. 2015;15:69.
10. Ringaitiene D, Gineitytė D, Vicka V, Žvirblis T, Šipylaitė J, Irnius A, et al. Impact of malnutrition on postoperative delirium development after on pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:74.
11. Michniewicz M, Wilimski R, Hendzel P. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie majaczenia po operacjach kardiochirurgicznych – doświadczenia własne. *Folia Cardiol*. 2017;12(3):328-32.
12. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:61.
13. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Lancet*. 2017;390:267-75.
14. Saravay SM, Marke J, Steinberg MD, Rabiner CJ. "Doom anxiety" and delirium in lidocaine toxicity. *Am J Psychiatry*. 1987;144:159-63.
15. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1134-41.
16. Ngai SH, Cheney DL, Finck AD. Acetylcholine concentrations and turnover in rat brain structures during anesthesia with halothane, enflurane and ketamine. *Anesthesiology*. 1978;48:4-10.
17. Ruprecht J, Dworacek B. The central anticholinergic syndrome in the postoperative period. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR, eds. *General Anaesthesia*, 5th Edn. London: Butterworth; 1989. p. 1141-8.
18. Sun KO. Central anticholinergic syndrome following reversal of neuromuscular blockade. *Anaesth Intens Care*. 1993;21:363-5.
19. Wolkowitz OM, Rubinow D, Doran AR, Breier A, Berrettini WH, Kling MA, et al. Prednisone effects on neurochemistry and behavior. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:963-8.
20. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med*. 1987;317:861-6.
21. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Confusional States*. New York: Oxford University Press, 1990.
22. Trzepacz PT, Levenson JL, Tringali RA. Psychopharmacology and neuropsychiatric syndromes in organ transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*. 1991;13:233-45.
23. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 13(4):e0195659.
24. Zhuang-Yun Z, Gao DP, Yang JJ, Sun XR, Zhang H, Hu J et al. Impact of length of red blood cells transfusion on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A cohort study. *Injury*. 2016;47(2):408-12.
25. Harmon DC, Ghorri KG, Eustace NP, O'Callaghan SJ, O'Donnell AP, Shorten GD. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass, a pilot randomized controlled study. *Can J Anaesth*. 2004;51(10):1002-9.
26. Vijayakumar B, Elango P, Ganessan R. Post-operative delirium in elderly patients. *Indian J Anaesth*. 2014;58(3):251-6.
27. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(15):1576-84.
28. Skrobniak Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-56.
29. De Crane SK, Sands L, Ashland M, Lim E, Tsai TL, Paul S, et al. Factors associated with recovery from early postoperative delirium. *J Perianesth Nurs*. 2011;26(4):231-41.