

Prävention, Diagnose und Therapie

Das Delir auf der Intensivstation

Alois Haller

Zentrum für Intensivmedizin, Kantonsspital Winterthur

Das Delir auf der Intensivstation ist auch im Jahre 2015 ein ungelöstes Problem. Es tritt nach wie vor zu häufig auf, beeinflusst den Intensivstationsaufenthalt ungünstig und kann schwerwiegende Folgen auch nach der Spitalentlassung mit sich ziehen.

"I came awake on the fifth day. My first memory is that of floating up from the ocean bottom, my eyes still water-logged, and with what felt like scuba gear stuffed in my mouth and throat – I couldn't speak. As I broke to the surface, I understood that I was still in the ICU at Our Lady, but I heard nothing of what anybody said. She stayed by my side, holding my hand. I craved her touch, fearful I might sink back into the abyss where it was all dark and from which there was no promise of return." [1]

Zusammenfassung

Die Intensivmediziner sind angehalten, alle erdenklichen Massnahmen zur Prävention von Delirien in den Intensivstationen einzuführen. Dazu gehören die Erkennung von Risikofaktoren, die Implementation von Instrumenten wie CAM-ICU und RASS ebenso wie BPS, die Schulung des ABCDE-Bundles, das Führen von Sedationsprotokollen und der Einsatz von möglichst wenig delirogenen Substanzen. Analgetika und Sedativa sind in ihrer Anwendung und Dosis so früh wie möglich zu reduzieren, Clonidin (allenfalls auch Dexmedetomidin) oder Propofol häufiger anzuwenden als Benzodiazepine. Trotz all dieser Massnahmen werden wir weiterhin Delirien behandeln müssen, was uns teils mit atypischen Neuroleptika gelingen kann, teils aber auch den Einsatz von Medikamenten erfordert, die wir bereits als delirogen erkannt haben (z.B. Benzodiazepine). Haloperidol, lange Zeit Standardmedikament in der Therapie des Delirs, hat aufgrund der widersprüchlichen Datenlage in der Intensivmedizin an Stellenwert verloren.

Einleitung

Das Delir stellt die häufigste psychiatrische Erkrankung auf Intensivstationen (Intensive Care Unit, ICU) dar, kann auch auf anderen Abteilungen beobachtet werden und unterscheidet sich nicht von einem Delir auf der Normalstation. Es tritt mit konstanter Regelmässigkeit und Häufigkeit auf und ist kausal meist auf den postoperativen Zustand oder die Grundkrankheit



selbst zurückzuführen. Das Delir verlängert die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts und kann auch mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [2]. Persistierende kognitive Defizite bei einem Teil der Patienten erhöhen zudem die Wahrscheinlichkeit, in einer Pflegeeinrichtung untergebracht werden zu müssen [3]. Bei älteren Patienten erholt sich die Symptomatik des Delirs bis zur Entlassung aus dem Spital in nur gerade 4% der Fälle vollständig. In einer Nachuntersuchung dieses Patientengutes wiesen nach sechs Monaten noch immer 80% kognitive Störungen auf [4]. Die Prävalenz des Delirs beträgt auf der Intensivstation bei beatmeten Patienten 60–82%, bei nicht beatmeten 40–60%. Auf Intensivstationen mit vorwiegend chirurgischem Patientengut wird es häufiger beobachtet als auf rein internistischen Intensivstationen [5–7]. Gemäss Field sollen in den USA jährlich 2,5 Millionen Patienten betroffen sein und Kosten von 152 Milliarden Dollar verursachen [8].



Alois Haller

Definition

Das Wort Delir stammt aus dem Lateinischen und ist von *de lire* («aus der Spur geraten») abgeleitet. Im 16. Jahrhundert wurde daraus *deliriare* und erhielt die Bedeutung «verrückt sein» [9]. Gemäss dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) umfasst der Begriff Delir alle psychischen Störungen, die eine organische Ursache haben, durch einen akuten Beginn charakterisiert sind und mit verändertem Bewusstsein, gestörter Aufmerksamkeit und anderen kognitiven Störungen einhergehen [10]. Das Delir kann als hypoaktive, hyperaktive oder gemischte Form auftreten. In einer prospektiven Kohortenstudie einer medizinischen Intensivstation wurden 71,8% der Patienten positiv auf ein Delir getestet. Die hyperaktive Form zeigten 1,6%, die hypoaktive 43,5% und die gemischte Form 54,9% [11].

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Delirs ist auch im Jahre 2015 keineswegs geklärt. Es wird eine Störung der Neurotransmission angenommen. Unbestritten ist, dass das cholinerge System im Sinne einer Acetylcholinverarmung sowie ein Dopaminexzess an der Entstehung und dem Verlauf des Delirs beteiligt sind [12]. Eine Korrelation verschiedener Biomarker (Interleukine, Cortisol, Serotonin, *brain-specific protein*, S-100-Beta, Acetylcholinesterase) zum Delir liess sich bisher nicht nachweisen [13].

Prognose

Viele Komplikationen, die Patienten auf einer Intensivstation erleiden, sind auf das Delir selbst zurückzuführen. Selbstextubationen mit lebensbedrohlichen Desaturationen, das Ziehen von Kathetern aller Art oder die Selbstmobilisation, auch über installierte Bettgitter, gefährden die Patienten. Sedierende Therapien führen zu stillen Aspirationen mit möglichen Pneumonien. Damit steigt die Mortalität [2].

«Deadly or not, delirium remains a serious threat to patients worldwide.»

Ob diese Mortalitätssteigerung direkt auf das Delir zurückzuführen ist, bleibt Gegenstand der aktuellen Diskussion. Page meint dazu: «Deadly or not, delirium remains a serious threat to patients worldwide» [14]. Können die Patienten das Spital schliesslich verlassen, sind je nach Dauer des Delirs auch noch nach Monaten kognitive Einschränkungen zu beobachten [15]. Nach drei Monaten wiesen 40% kognitive Defizite auf, 26% sogar deutlich eingeschränkte Hirnleistungen. Auch nach zwölf Monaten zeigte sich keine wesentliche Besserung der Untersuchungsbefunde [16]. Dadurch führt ein prolongiertes Delir zu vermehrter Abhängigkeit im täglichen Leben [17], verursacht höhere Kosten und längere Hospitalisationszeiten [18]. Patienten mit einem hypoaktiven Delir haben im Vergleich zu den beiden anderen Formen die schlechteste Überlebensprognose, weisen im Überlebensfall aber das kleinste kognitive Defizit auf [19].

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs nach Evidenz.

Geringe Evidenz	Mittlere Evidenz [48, 89–92]	Hohe Evidenz [93]
Infektion	Alter, höheres	Alter
Urosepsis	Geschlecht, weibliches	Demenz, vorbestehende
Pneumonie	Benzodiazepintherapie	Arterielle Hypertonie
Myokardinfarkt	Opioidtherapie	Koma
Obstipation	Bluttransfusionen (>1000 ml)	APACHE II
Anämie	Alkoholismus	Delirium (früher)
Dehydratation	Single-Dasein	Notfalleingriffe
Insult	Nikotinkonsum	Beatmung
intrakranielle Blutung	Zimmer ohne Tageslicht	Organversagen
Meningitis	Fehlende Uhren	Polytrauma
Enzephalitis	Lärm, insbesondere nachts	Metabolische Azidose
Epilepsie	Isolation im Einzelzimmer	
Hypothyreose	Keine Angehörigenbesuche	
Hyponatriämie		
Wernicke-Enzephalopathie		
Postoperativ		
Medikamente		
Blasenkatheter		
Stress		
Fixierungsmassnahmen		

Risikofaktoren

Die Liste Delir auslösender Risikofaktoren ist lang (Tab. 1). Sie stammen meist aus unkontrollierten Kohortenstudien, deren Design es beinahe unmöglich macht, ein einzelnes Medikament oder einen einzelnen Umgebungsfaktor als unabhängigen Prädiktor zu bestimmen [20]. Evidenzbasiert ist wenig. Sedativa, einschliesslich Benzodiazepine, Propofol und Dexmedetomidin werden auf Intensivstationen routinemässig zusammen mit Opioiden zur Analgosedation eingesetzt. Diese Langzeitanalgesedation verlängert die Beatmungsdauer und den Spitalaufenthalt [21, 22], zudem erhöht sich das Risiko, ein Delir zu entwickeln [23]. Die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten konnte als Risikofaktor identifiziert werden. Die Transfusion von mehr als 1000 ml Blut war mit einem erhöhten Delirrisiko assoziiert [24]. Van den Boogaard entwickelte mit dem PRE-DELIRIC (The Prediction of Delirium in ICU) ein Instrument, das durch Gewichtung von zehn Risikofaktoren eine Voraussage der

Tabelle 2: CAM-ICU: Confusion-Assessment-Methode für Intensivstation [88].

Merkmale und Beschreibungen	Delir	Kein Delir
I. Akuter Beginn oder schwankender Verlauf		
A. Gibt es eine akute Veränderung des geistigen Zustandes des Patienten, die wir nicht logisch erklären können?		
B. Zeigt der Patient in den letzten 24h Veränderungen in seinem Geisteszustand (RASS)?		
II. Aufmerksamkeitsstörung		
Hatte der Patient Schwierigkeiten, seine Aufmerksamkeit zu fokussieren, z.B. war er leicht ablenkbar oder hatte er Schwierigkeiten, dem Gespräch zu folgen?		
III. Formale Denkstörung		
Gibt es Anzeichen für unorganisiertes Denken, gezeigt in drei oder mehr falschen Antworten der vier gestellten Fragen?		
Fragen:		
1. Schwimmt ein Stein im Wasser?		
2. Gibt es Fische im Meer?		
3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?		
4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?		
Anweisungen:		
1. Halten Sie so viele Finger hoch. (Untersucher hält 2 Finger hoch)		
2. Jetzt wiederholen Sie dasselbe mit der anderen Hand (ohne dem Patienten vorzuzeigen).		
IV. Veränderte Bewusstseinslage		
Wie würden Sie die Bewusstseinslage des Patienten allgemein beschreiben?		
– Wach: alert (normal)		
– Hyperalert: (überspannt)		
– Somnolent: (schläfrig, leicht weckbar)		
– Soporös: stuporös (erschwert weckbar)		
– Koma: (nicht weckbar)		

Delirwahrscheinlichkeit ermöglicht. Die erhobenen Parameter können mittels einer Smartphone-App (DeliriumICU) ausgewertet werden [25]. Ob mit diesem Tool und einer medikamentösen Prophylaxe die Delirhäufigkeit auf der Intensivstation gesenkt werden kann, werden künftige Studien zeigen müssen.

Diagnostik

Auf der Intensivstation stehen verschiedene Instrumente zur Diagnose eines Delirs zur Verfügung. Seit Jahren bewährt und als eigentlicher Goldstandard etabliert haben sich die CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) (Tab. 2) und die ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist). Die CAM-ICU wird stets mit einer Skala zur Beurteilung des Bewusstseins verwendet, üblicherweise mit dem RASS (Richmond Agitation Sedation Score) [26, 27] oder seltener mit dem SAS (Riker Sedation Agitation Score) [28, 29]. Mit diesen beiden Scores wird die Sedationstiefe des Patienten definiert. Mit den beschriebenen Instrumenten CAM-ICU und RASS können auch schlafende/sedierte Patienten auf ein Delir gescreent werden. Die Testung bei einem RASS von $-2/-3$ führt häufig zu einem positiven Resultat für ein Delir. Werden Patienten mit diesem Bewusstseinszustand vom Screening ausgenommen, reduziert sich die Delirhäufigkeit

von 53 auf 31%. Patienten in der Aufwachphase erfüllen die Kriterien eines Delirs häufiger [30]. Dieser Umstand wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während die einen diesem frühen sedationsbedingten Delir einen eigenen Namen geben (Rapidly Reversible Sedation-Related Delirium, RRSRD) und eine eigene Entität zusichern [31], halten andere diese Unterscheidung für unangebracht [32, 33]. Hält die delirante Symptomatik nur über Stunden an, unterscheiden sich der Verlauf und die Prognose tatsächlich vom persistierenden Delir. Die Patienten mit einem RRSRD sind weniger lang beatmet, weniger lang auf der Intensivstation, weniger lang im Spital und können häufiger nach Hause entlassen werden [31]. Devlin wies nach, dass mit sinkendem RASS (0 bis -3) die Häufigkeit des Delirnachweises steigt, und konstatierte, dass Patienten mit einem RRSRD die gleiche Prognose haben wie Patienten ohne Delir [34].

Prävention

Aufgrund der eingeschränkten therapeutischen Optionen ist die Prävention der Delirs von zentraler Bedeutung. Alle Anstrengungen sollten dahingehend verwendet werden, Delirien zu vermeiden, also präventiv aktiv zu werden. Ausserhalb der Intensivstation reduzieren repetitive Reorientierung, kognitive Stimulation, der Einsatz von Seh- und Hörhilfen, eine adäquate Hydratation und Frühmobilisation die Delirinzidenz [35]. Kritisch Kranke auf Intensivstationen sind je nach Schwere des Krankheitsbildes häufig beatmet und unterschiedlich tief sediert und analgisiert. Die Sedationstiefe, heute mittels eines Scores verordnet und überprüft, kann von entscheidender Bedeutung für die Delirentwicklung und deren Dauer und Verlauf sein. Die Evidenz von prospektiven randomisierten Studien legt konstant nahe, die Patienten so minimal wie möglich zu sedieren. In einer Landmarkstudie wurde der tägliche Unterbruch der Sedation (Daily Interruption of Sedation, DIS) mit dem Standardprozedere verglichen. Der Sedationsstopp führte zu einer kürzeren Beatmungsdauer und einem kürzeren Intensivstationsaufenthalt [36]. Wird der frühe Aufwachversuch (Spontaneous Awakening Trial, SAT) dazu verwendet, den Patienten am Respirator spontan atmen zu lassen (Spontaneous Breathing Trial, SBT), führt dies, neben einer Abnahme des Benzodiazepinverbrauchs, einer kürzeren Beatmungsdauer und einem kürzeren Intensivstationsaufenthalt, zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion [37]. Der frühe Aufwachversuch in Kombination mit einem Spontanatemversuch sowie deren Koordination (Coordination) und Verbindung mit einem regelmässigen Delirscreening (Delirmanagement)

werden mit der Frühmobilisation (Early Mobility) zum ABCDE-Bundle (Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobility) zusammengefasst. Dieses Gesamtmanagement führt zu kürzerer Beatmungsdauer, kürzeren Aufenthalten auf Intensivstationen und in Spitälern, einer geringeren Prävalenz von Delirien und einem verbesserten Überleben [38]. Diese Gegebenheit wird durch mehrere prospektive Studien eindrücklich belegt [36, 37, 39]. Durch die Einführung des ABCDE-Bundles werden doppelt so viele Patienten frühmobilisiert und nur halb so viele delirant [40]. Trotz der unbestrittenen Wirkung der Frühmobilisation wird diese noch viel zu selten durchgeführt. Nydahl beschreibt eine durchschnittliche Mobilisationsrate aus dem Bett von 24%, wobei zu beachten ist, dass sie bei beatmeten Patienten nur 8% betrug [41]. Dabei ist die Ungefährlichkeit dieses Prozederes anhand einer grossen Studie mit 1110 Intensivpatienten und insgesamt 5267 physiotherapeutischen Behandlungen bewiesen. In nur gerade 0,6% kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Bluthochdruck oder Blutdruckabfall [42]. Die verschiedenen Opioide, die auf den Intensivstationen zur Analgesie eingesetzt werden, sollen ein Delir

induzieren können und für dessen Dauer verantwortlich sein [43, 44]. Insbesondere für Pethidin wurde eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Delirs gezeigt. Verglichen mit Remifentanyl als meist nur intraoperativ angewandtes Opioid ist Fentanyl mit einer wesentlich höheren Inzidenz des Delirs sowohl unmittelbar postoperativ (12,2 vs. 7,7% von insgesamt 752 Patienten) als auch am ersten postoperativen Tag (5,8 vs. 1,9%) assoziiert [43]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie bei 113 herzchirurgischen Patienten gefunden. Die intraoperative Fentanyl-dosis und die Dauer der mechanischen Beatmung waren mit einer erhöhten Inzidenz an Delirien assoziiert [44]. Um die Gabe von Analgetika (Opioiden) zu minimieren und der subjektiven Einschätzung der Ärzte und des Pflegepersonals zu entziehen, wurden geeignete Instrumente zur objektiven Schmerzeinschätzung entwickelt. Als validiert und hilfreich haben sich die BPS (Behavioral Pain Scale) [45] und das CPOT (Critical-Care Pain Observation Tool) [46] erwiesen. Beide wandeln Punktzahlen zu Wahrnehmung von Gesichtsausdruck, Bewegungen der Extremitäten und deren Muskelspannung, zusammen mit der Compliance am Respirator, in einen Score um, der sich nach Gabe von Analgetika verändert bzw. reduziert. Wir selbst verwenden aktuell das ZOPA (Zürich Observation Pain Assessment), ein der BPS und dem CPOT ähnliches Instrument, das im UniversitätsSpital Zürich entwickelt wurde.

In den Guidelines des *English National Guideline Centre* (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE-guidance) wird ein ganzes Paket an Massnahmen zur Delirprävention empfohlen (Tab. 3) [47]. Während sich einige dieser Massnahmen problemlos umsetzen lassen, würden andere bauliche Veränderungen bedingen. Die Reduktion von Lärm jeglicher Art insbesondere nachts konnte trotz verschiedenster Massnahmen auf unserer eigenen Intensivstation nicht zielbringend umgesetzt werden. Nichtsdestotrotz sind insbesondere die nicht-medikamentösen Massnahmen wichtig und gesichert wirksam in der Delirprävention.

Therapie

Die medikamentöse Therapie des Delirs ist eine Krux. Fast alle verwendeten Arzneimittel stehen im Verdacht, ein Delir zu begünstigen. Benzodiazepine erhöhen die Delirinzidenz [21, 48] und haben ausserhalb des Alkoholentzugsdelirs keinen Platz in der Delirtherapie [49]. Sie gelangen jedoch häufig in Phasen hoher Aggressivität beim hyperaktiven Delir als Ultima Ratio zum Einsatz.

Tabelle 3: Delirmassnahmen gemäss NICE Guidance [47].

Klinischer Faktor	Präventive Intervention
Kognitive Beeinträchtigung, Desorientierung oder beides	Lichtverhältnisse auf den Tag abstimmen Kontinuierliche Bezugsperson Sicherheit geben Angehörige informieren und einbeziehen
Dehydration, Obstipation oder beides	Überwachen und normale Ausscheidung ermöglichen Obstipationsprophylaxe
Hypoxie	Sauerstoffversorgung verbessern
Mobilität zurückgewinnen/erhalten	Postoperativ Frühmobilisierung (mindestens einmal am Tag)
Infektionen	Infektion behandeln Vermeiden von unnötiger Katheterisierung
Medikamentöse Behandlung	Medikamente mit erhöhter Inzidenz für Delir nach Möglichkeit und Rücksprache mit dem behandelnden Arzt absetzen oder ersetzen Bestehende Medikation überprüfen
Schmerzen	Bewertung von Schmerzen Auf nonverbale Anzeichen von Schmerzen achten Schmerzmittelreserve ausschöpfen Fixe Verabreichung eines potenten Schmerzmittels
Ernährung und Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalt normalisieren	Ergänzende hochkalorische Drinks anbieten Zahnprothese einsetzen Dehydration vermeiden
Wahrnehmung fördern	Brille aufsetzen Hörgerät einsetzen
Schlaffördernde Massnahmen	Schlafstörende Faktoren ausschalten (gedämpftes Licht), Lärm reduzieren Berücksichtigung des Zeitpunktes, wann der Patient gewohnt ist, schlafen zu gehen

Haloperidol

Haloperidol ist ein hochpotentes Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Es blockiert unter anderem Dopamin-Rezeptoren, vor allem den Subtyp D2, sowie muscarinische und adrenerge Rezeptoren. Haloperidol kann sowohl peroral, intramuskulär als auch intravenös verabreicht werden. Empfohlen war die intravenöse Gabe in einer Dosis von 2–10 mg alle 20 bis 30 Minuten bis zur gewünschten Wirkung und sechsständlicher Repetition mit 25% der Ladedosis. Haloperidol wird von 75–80% aller Intensivisten zur Delirtherapie eingesetzt [50–52]. Dieser Umstand ist wohl auf die Empfehlung der *Society of Critical Care Medicine* aus dem Jahre 2002 zurückzuführen [53]. In deren *Clinical Practice Guidelines* wurde Haloperidol als Mittel der Wahl zur medikamentösen Therapie des Delirs empfohlen. Diese Empfehlung beruhte auf einer Studie von Milbrandt, die dem Haloperidol eine Mortalitätsreduktion zusprach [54]. Aufgrund des retrospektiven Designs und dem Umstand, dass in dieser Studie keine Delirdiagnostik mit einem validierten Instrument stattfand, wurden neuere prospektive Negativstudien zur Haloperidoltherapie entsprechend gewichtet. Die aktuellen Guidelines sprechen sich gegen eine Haloperidoltherapie aus, da deren Nutzen mit keinerlei Evidenz hinterlegt sei [6]. Nichtsdestotrotz stellt Haloperidol noch die am meisten verbreitete Substanz zur Prophylaxe und Therapie von Delirien dar [55]. Einigen fraglich positiven Studien [56, 57] stehen grössere und neuere Negativstudien gegenüber [58]. Gemäss der letzthin publizierten Arbeit von Page ist Haloperidol gänzlich unwirksam in der Delirtherapie [59]. Vielleicht erlauben die Resultate der aktuell laufenden Studie von van den Boogaard (Haloperidol versus Placebo, doppelblind) eine abschliessende Beurteilung des Stellenwerts von Haloperidol in der Delirtherapie [60].

Typische und atypische Neuroleptika

Typische und atypische Neuroleptika besitzen ein klassenübergreifendes Risiko für Torsade de pointes, das durch die Verlängerung der QT-Zeit vermittelt wird [61, 62]. Interessanterweise weist Haloperidol das geringste Herztodrisiko aller Antipsychotika auf [61], da es die QT-Zeit nur minimal verlängert, dafür ist die Inzidenz von extrapyramidalen Störungen gegenüber den atypischen Neuroleptika erhöht [63].

Die atypischen Neuroleptika unterscheiden sich von den Substanzen der ersten Generation durch ihre geringere Affinität zum Dopamin-D2-Rezeptor. Sie besitzen ausserdem eine unterschiedliche Affinität zum Serotoninrezeptor, ebenso wie zu adrenergen und muscarinischen Rezeptoren. Sie erzeugen nachgewiesenermas-

sen seltener extrapyramidale Symptome und werden deshalb zunehmend in der Therapie von Delirien eingesetzt. Gemäss Studienlage können sie die Dauer eines Delirs verkürzen. Devlin untersuchte in einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Quetiapin gegenüber Placebo an 36 Patienten auf der Intensivstation und beobachtete eine kürzere Delirdauer (36 vs. 120 Stunden). Des Weiteren konnten Patienten der Interventionsgruppe häufiger nach Hause oder in eine Rehabilitation entlassen werden (89 vs. 56%). Eine Änderung der Mortalität liess sich nicht nachweisen [64, 65]. In einer Post-hoc-Analyse der gleichen Daten waren in der mit Quetiapin behandelten Gruppe die Unaufmerksamkeit, die Desorientierung und die Symptomfluktuation schneller verschwunden, dafür dauerten die Phasen von Agitation länger an als in der Kontrollgruppe [66].

Die medikamentöse Therapie des Delirs beruht weiterhin auf Erfahrung der behandelnden Ärzte und weniger auf mit Studien belegte Evidenz.

Skrobik verglich Olanzapin mit Haloperidol bei 73 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation in einer prospektiven randomisierten Studie. Die Patienten erhielten entweder 5 mg Olanzapin per os oder 2,5–5 mg Haloperidol alle acht Stunden, ebenfalls per os. In beiden Gruppen reduzierte sich die Schwere des Delirs, und es mussten weniger Benzodiazepine verabreicht werden [67]. Dieser Effekt der atypischen Neuroleptika konnte in der Studie von Girard an 101 Intensivpatienten nicht bestätigt werden. Er untersuchte Haloperidol und Ziprasidon im Vergleich zu Placebo [68]. Inwieweit eine Delirtherapie mit einem atypischen Neuroleptikum wirklich sinnvoll und wirksam ist, wird weiter erforscht werden müssen. Auch lässt sich aufgrund der widersprüchlichen Studienresultate keine Empfehlung für ein bestimmtes Neuroleptikum aussprechen. Die medikamentöse Therapie des Delirs beruht weiterhin auf Erfahrung der behandelnden Ärzte und weniger auf mit Studien belegte Evidenz.

Um den Sachverhalt einer Wirksamkeit von Neuroleptika in der Delirprophylaxe zu klären, wurden die Studien von Prakanrattana [69], Larsen [70], Kalisvaart [56], Kaneko [71] und Wang [57] einer Metaanalyse unterzogen. Die daraus resultierende Konklusion belegt, dass die prophylaktische Gabe eines atypischen Neuroleptikums perioperativ die Delirininzidenz bei älteren Patienten reduziert [72]. Zum gleichen Resultat gelangte Hirota nach einer Metaanalyse der identischen Studien, die durch die Arbeit von Hakim [73] ergänzt wurden. Die prophylaktische Therapie mit einem atypischen Neuroleptikum vermochte die Häufigkeit der Delirien zu senken, hingegen den Schweregrad des

Delirs nicht zu beeinflussen [74]. Die NNT (Number Needed to Treat) zur Verhinderung eines Delirs betrug 7. Aufgrund dieser Daten darf mit einer Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika in der Delirprophylaxe gerechnet werden.

Delir und Langzeitsedation

In den aktuellen *Clinical Practice Guidelines* [6] werden zur Langzeitsedation die beiden Substanzen Propofol und Dexmedetomidin empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, die Sedierung so oberflächlich wie möglich zu halten und den Gebrauch von Benzodiazepinen zu minimieren, um Delirien zu vermeiden. Dexmedetomidin aktiviert, ähnlich wie Clonidin, dosisabhängig α_2 -Adrenorezeptoren und vermindert so die Freisetzung von Noradrenalin. Da dies vorwiegend im Locus coeruleus im Hirnstamm geschieht, der an der Steuerung von Aufmerksamkeit und Wachheit beteiligt ist, führt die Substanz zu einem schlafähnlichen Zustand, aus dem die Patienten auf Ansprache sofort wieder erwachen können und in der Lage sind, zu kommunizieren oder Anweisungen zu befolgen. Pandharipande verglich die Wirkung von Dexmedetomidin mit derjenigen von Lorazepam an 106 beatmeten Patienten. Die Sedation mit Dexmedetomidin resultierte in mehr Tagen ohne Delir oder Koma (7 vs. 3) und in einer signifikanten Reduktion der Delirprävalenz (63 vs. 92%), verglichen mit Lorazepam [75]. Dexmedetomidin wurde in mehreren Studien auch gegen Midazolam, Propofol und Haloperidol verglichen. Stets liess sich eine Reduktion der Delirprävalenz nachweisen [21, 76–80]. Zudem waren die mit Dexmedetomidin sedierten Patienten weckbarer, aktiver und kommunikativer. In der randomisierten und doppelblinden Dexcom-Studie wurde bei 306 herzchirurgischen Patienten Dexmedetomidin mit Morphin verglichen. Dexmedetomidin reduzierte die Dauer des Delirs (2 vs. 5 Tage), aber nicht dessen Prävalenz [44]. Vieles legt nahe, dass Patienten auf der Intensivstation vermehrt mit Dexmedetomidin an Stelle von Benzodiazepinen sediert werden sollten. Nicht unberücksichtigt bleiben darf, dass ein solches Tun mit erheblichen Kosten verbunden sein wird. Ausserdem soll klar festgehalten werden, dass sich Dexmedetomidin zur oberflächlichen Sedation von

Patienten eignet, als Delirprophylaxe oder Therapie aber nicht empfohlen wird [6]. Dexmedetomidin muss bei Patienten mit Herzkrankheiten, fortgeschrittener Lebererkrankung und Patienten unter sympatholytischer oder cholinergischer Medikation mit Vorsicht angewandt werden [81]. Propofol führt, verglichen mit Benzodiazepinen, ebenfalls zu einer Reduktion der Intensivstationsaufenthaltsdauer [82] und darf sicherlich als altbewährte Sedationsalternative Anwendung finden. Auch für das kostengünstige Clonidin sind Studien zur Wirkung in der Delirtherapie vorhanden. Die intravenöse Gabe von Clonidin bei Patienten nach einer operativen Sanierung ihrer Typ-A-Aortendissektion reduzierte nicht nur die Schwere des Delirs, sondern verbesserte auch die respiratorische Funktion und verkürzte die Weaning- und Intensivstationsaufenthaltsdauer [83]. Dass es auch ohne jegliche Sedation möglich ist, Intensivpatienten erfolgreich und ohne schwere psychische Belastungsstörung zu behandeln, legte Strøm im Jahre 2010 dar. Auf seiner Intensivstation ermöglicht der Personalschlüssel eine 1:1-Betreuung (Verhältnis Pflegeperson zu Patient). Seine Patienten erhielten in der Interventionsgruppe Morphin bolusweise zur Analgesie, aber keinerlei Sedativa, die Kontrollgruppe eine Analgosedation mit Midazolam und Propofol sowie Morphin, und es wurde ein täglicher Sedationsstopp durchgeführt. Die Interventionsgruppe entwickelte mehr Delirien (20 vs. 7%), war jedoch weniger lang beatmet (9,6 vs. 13,8 Tage), weniger lang auf der Intensivstation (13,1 vs. 22,8 Tage) und weniger lang im Spital (34 vs. 58 Tage) [84].

Trotz des pathophysiologischen Nachweises einer zerebralen Acetylcholinverarmung beim Delir hat sich die Gabe von Cholinesteraseinhibitoren als unwirksam [85] beziehungsweise sogar prognoseverschlechternd [86, 87] erwiesen und wird daher nicht empfohlen [6].

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Albisoima | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. Alois Haller
Zentrum für Intensivmedizin
Kantonsspital
CH-8401 Winterthur
[a.haller\[at\]ksw.ch](mailto:a.haller[at]ksw.ch)

Literatur / Références

1. Verghese A. Cutting for Stone. First Vintage Books Edition. Vintage Books, New York, 2009.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-1762.
3. Witlox J, Eurelings LS, De Jonghe JF et al. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-451.
4. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, et al: Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992;152:334-340.
5. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27:859-864.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
7. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R375-R381.
8. Field RR, Wall MH. Delirium: Past, Present, and Future. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;17:170-179.
9. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald A. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry* 2007;18:459-469.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
11. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-484.
12. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132-148.
13. Hall RJ, Shenkin SD, MacLulich AM. A Systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:79-93.
14. Page V, Kurth T. Delirium on the intensive care unit. *BMJ* 2014;349:g7265
15. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:1-9.
16. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, et al. Long-term Cognitive Impairment After Critical Illness. *The New England Journal of Medicine* 2013;369:1306-1316.
17. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, Gill T, Bernard GR, Ely EW, Girard TD. Delirium in the ICU and Subsequent Long-term Disability Among Survivors of Mechanical Ventilation. *Critical care medicine* 2014;42:369-377.
18. Klouwenberg K, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DSY, van der Kooi AW, Bonten MJM, Slooter AJC, Cremer OL. The Attributable Mortality of Delirium in Critically Ill Patients: Prospective Cohort Study. *BMJ* 2014;349:g6652-g6662
19. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012;40:112-8.
20. Maldonado JR. Delirium in the Acute Care Setting: Characteristics, Diagnosis and Treatment. *Crit Care Clin* 2008;24:657-722.
21. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-499.
22. Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al: Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: A hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med* 2007;33:978-985.
23. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al: Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med* 2013;41:S30-S385.
24. Behrends M, DePalma G, Sands L, Leung J. Association Between Intraoperative Blood Transfusions and Early Postoperative Delirium in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:365-70.
25. Van Den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (prediction of delirium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicenter study. *BMJ* 2012;344:e420.
26. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-2991.
27. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-1344.
28. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-1329.
29. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001;27:853-858.
30. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of Sedation Level on the Prevalence of Delirium When Assessed with CAM-ICU and ICDESC. *Intensive Care Medicine* 2013;39:2171-2179.
31. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly Reversible, Sedation-related Delirium Versus Persistent Delirium in the Intensive Care Unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;189:658-665.
32. Brummel NE, Ely EW. Sedation Level and the Prevalence of Delirium. *Intensive Care Medicine* 2014;40:135.
33. Zaal IJ, Slooter AJC. Light Levels of Sedation and DSM-5 Criteria for Delirium. *Intensive Care Medicine* 2014;40:300-301.
34. Devlin JW, Fraser GL, Joffe AM, Riker RR, Skrobik Y. The Accurate Recognition of Delirium in the ICU: The Emperor's New Clothes? *Intensive Care Medicine* 2013;39:2196-2199.
35. Vidán MT, Sanchez E, Alonso M, Montero B, Ortiz J, Serra JA. An intervention integrated into daily clinical practice reduces the incidence of delirium during hospitalization in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2029-36.
36. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477.
37. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-134.
38. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013;29:51-65.
39. Schweickert WD, Pohlman MC, Polman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-1882.
40. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014;42:1024-36.
41. Nydahl P, Parker AR, Bartoszek G, Dubb R, Filipovic S, Flohr

- HJ, Kaltwasser A, et al. Early Mobilization of Mechanically Ventilated Patients: A 1-day Point-prevalence Study in Germany. *Critical care medicine* 2014;42:1178-1186.
42. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, Nelliott A, Dinglas VD, Needham DM. Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014;29:395-400.
 43. Radtke FM, Franck M, Lorenz M et al. Remifentanyl reduces the incidence of postoperative delirium. *J Int Med Res* 2010, 38:1225-1232.
 44. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (dexmedetomidine compared to morphine - DEXCOM study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-1084.
 45. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing Pain in Critically Ill Sedated Patients by Using a Behavioral Pain Scale. *Critical care medicine* 2001;29: 2258-63.
 46. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the Critical-care Pain Observation Tool in Adult Patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2006;15:420-7.
 47. Young J, Murthy L, Westby M, et al. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c3704.
 48. Panharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-26.
 49. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, Wyller TB. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006379.
 50. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004;32:106-112.
 51. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009;37:825-832.
 52. Mac Sweeney R, Barber V, Page V, et al. A national survey of the management of delirium in UK intensive care units. *QJM* 2010;103:243-251.
 53. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Sustained Use of Sedatives and Analgesics in the Critically Ill Adult. *Crit Care Med* 2002;30(1):119-41.
 54. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005;33:226-229.
 55. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, et al. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. *Ann Pharmacother* 2011;45:1217-1229.
 56. Kalisvaart KJ, 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; 53:1658-1666.
 57. Wang W, Li HL, Wang DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731-739.
 58. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Terabe Y, Ando M, Kawamura T, Hattori H. Haloperidol Prophylaxis Does Not Prevent Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Randomized, Open-label Prospective Trial. *Surgery today* 2014; 44:2305-2313.
 59. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:515-23.
 60. van den Boogaard M, Slooter AJ, Brüggemann RJ, Schoonhoven L, Kuiper MA, et al. Prevention of ICU delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:400.
 61. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:62-69.
 62. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-1022.
 63. Chouinard G, Chouinard VA. Atypical Antipsychotics: CATIE Study, Drug-induced Movement Disorder and Resulting Iatrogenic Psychiatric-like Symptoms, Supersensitivity Rebound Psychosis and Withdrawal Discontinuation Syndromes. *Psychotherapy and psychosomatics* 2008;77:69-77.
 64. Devlin J, Roberts R, Fong J, Skrobik Y, Riker R, Hill N, Robbins T, and Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2009;38:419-27.
 65. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, 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;38:419-27.
 66. Devlin JW, Skrobik Y, Riker RR, et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care* 2011;15: R215.
 67. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-449.
 68. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-437.
 69. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:714-719.
 70. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010;51:409-418.
 71. Kaneko T, Cai J, Ishikura T, Kobayashi M, Naka T, Kaibara N. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of post-operative delirium in gastrointestinal surgery. *Yonago Acta Med* 1999;42:179-84.
 72. Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch S. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics* 2013;54:124-31.
 73. 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.
 74. Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e1136-44.
 75. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-2653.
 76. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-217.
 77. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation

- during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-1160.
78. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
79. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-290.
80. Mirski MA, Lewin JJ III, Ledroux S, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med* 2010;36:1505-1513.
81. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-469.
82. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2008;34:1969-79.
83. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, Santini F, Renzulli A. Impact of Clonidine Administration on Delirium and Related Respiratory Weaning After Surgical Correction of Acute Type-A Aortic Dissection: Results of a Pilot Study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;10:58-62.
84. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A Protocol of No Sedation for Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomised Trial. *Lancet* 2010;375:475-480.
85. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005317.
86. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829-1837.
87. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, et al. Rivastigmine for the Prevention of Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery - a Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2009; 37:1762-1768.
88. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29(7):1370-1379.
89. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007;167:1629-1634.
90. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77.
91. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-1304.
92. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65:34-41.
93. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU. *Critical care medicine* 2015;43: 40-47.