

Zaburzenia świadomości po zabiegach kardiochirurgicznych

Robert Pudło, Jerzy Matysiakiewicz, Magdalena Piegza, Robert Hese

Streszczenie

Autorzy opisują klasyfikację, częstość występowania, przebieg i leczenie majaczenia pooperacyjnego, które jest powikłaniem operacji kardiochirurgicznych. Jego wystąpienie powoduje wydłużenie hospitalizacji, zwiększa koszty leczenia, pogarsza wynik rehabilitacji.

Wprowadzenie

Wraz ze zwiększeniem częstości i rozszerzeniem wskazań do interwencji kardiochirurgicznych wzrasta znaczenie opieki pooperacyjnej. Jednym z istotnych czynników wpływających na przebieg pooperacyjny, czas hospitalizacji, wyniki rehabilitacji i koszty leczenia są pooperacyjne zaburzenia świadomości. Ich wystąpienie, z powodu niemożności współpracy z chorym, poważnie utrudnia prowadzenie właściwego leczenia, pogarsza komfort innych pacjentów i dezorganizuje funkcjonowanie oddziałów pooperacyjnych. Znajomość zasad diagnostyki i leczenia psychoz pooperacyjnych jest więc niezbędna w psychiatrii konsultacyjnej.

Obraz kliniczny i klasyfikacja

Zaburzenia świadomości są psychozami somatogennymi o bogatym obrazie klinicznym. Pionier badań nad zaburzeniami świadomości, Karl Bonhoeffer, nazwał je reakcjami egzogennymi i podkreślał nikłą zależność obrazu klinicznego od etiologii. Podział tych psychoz uwzględnia zaburzenia ilościowe, zwane też zespołami wyłączenia (od senności patologicznej do śpiączki), i jakościowe. Tradycja psychopatologiczna niemieckiego obszaru językowego wymienia wśród zaburzeń jakościowych: zespół splątania (*amentia*), zespół majaczeniowy (*delirium*) i zamroczeniowy (*obnubilatio*). Wspólnymi objawami wszystkich trzech zespołów są zaburzenia orientacji, myślenia, pamięci i uwagi. Ze względu na trudności w ostrym odgraniczeniu tych trzech zespołów oraz praktyczne trudności ich różnicowania, w obecnych kla-

syfikacjach pojęciem majaczenie (*delirium*) obejmowane są praktycznie wszystkie klasyczne postaci zaburzeń świadomości. Do typowych objawów majaczenia zalicza się, obok zamęcenia świadomości z dezorientacją, złudzenia i omamy – zwłaszcza wzrokowe – z możliwą interpretacją urojeniową, zmiany – często nagłe – nastroju i aktywności oraz dobową zmienność nasilenia objawów z narastaniem zaburzeń wieczorem i w nocy i częściowym lub całkowitym ustąpieniem w dzień. Okres zaburzeń jest zwykle pokryty niepamięcią, jakkolwiek możliwe jest zachowanie fragmentarycznych wspomnień, czyli wysp pamięciowych. Majaczenie nierzadko poprzedzone jest tzw. zespołem przedmajaczeniowym (*predelirijnym*), na który składają się zaburzenia snu, drażliwość, niepokój i zwiwne złudzenia.¹

W klasyfikacji ICD-10² majaczenie pooperacyjne mieści się w kategorii F 05, która oznacza „majaczenie nie wywołane alkoholem ani innymi substancjami psychoaktywnymi”. Do postawienia rozpoznania konieczne jest jednocześnie stwierdzenie pięciu elementów:

- przymglenia świadomości, czyli zmniejszenia jasności rozpoznawania otoczenia, upośledzonej zdolności skupiania, podtrzymywania i przenoszenia uwagi,
- upośledzenia pamięci świeżej i odtwarzania bezpośredniego z dezorientacją co do czasu, miejsca lub osób,
- co najmniej jednego z zaburzeń psychoruchowych: szybkich nieprzewidywalnych zmian aktywności, wydłużonego czasu reakcji, zmienionej szybkości wypowiedzi lub wzmoczonej reakcji zaskoczenia,

- co najmniej jednego z zaburzeń rytmu okołodobowego: nocnej bezsenności z sennością w ciągu dnia, nasilania objawów w nocy lub koszmarów sennych utrzymujących się po przebudzeniu jako omamy lub złudzenia,
- nagłego początku i zmienności w ciągu doby.

Szóstym wymienionym w ICD-10 warunkiem rozpoznania majaczenia jest występowanie choroby uznanej za przyczynę objawów. W przypadku psychoz pooperacyjnych czynnikiem etiologicznym jest nałożony na wcześniejszą chorobę układu krążenia zabieg operacyjny wraz z postępowaniem przed- i pooperacyjnym.

Klasyfikacja rozróżnia majaczenie bez otępienia i majaczenie nałożone na otępienie, co jest istotne prognostycznie. W przypadku psychoz pooperacyjnych rozróżnienie to jest łatwe pod warunkiem znajomości przedoperacyjnego stanu psychicznego.

W klasyfikacji DSM-IV-TR³ zaburzenia te są umieszczone w kategorii „majaczenie wywołane czynnikami somatycznymi” (*delirium due to general medical condition*).

Kryteria diagnostyczne to:

- zaburzenia świadomości ze zmniejszoną zdolnością do skupiania, utrzymania lub przenoszenia uwagi;
- zmiany (zaburzenia) poznawcze niespowodowane otępieniem;
- szybki rozwój zaburzeń obejmujący zwykle godziny lub dni i tendencja do zmienności w ciągu doby.

Tak jak w ICD-10, ostatnim kryterium jest obecność czynnika somatycznego, leżącego u podłoża zaburzeń.

Jak widać, obydwa systemy klasyfikacyjne ujmują majaczenie w bardzo zbliżony, jeśli nie identyczny sposób, co pozwala na porównywanie doniesień, niezależnie od przyjętych w różnych ośrodkach kryteriów diagnostycznych. Należy przy tym zaznaczyć, że do majaczenia pooperacyjnego nie powinny być

włączane opisywane czasem psychozy bez zaburzeń świadomości (cardiac psychosis), co jest częstym błędem opracowań tworzonych przez chirurgów.

Psychozy na oddziale kardiologicznym

Psychiatryczne konsekwencje operacji kardiologicznych są od dawna obiektem zainteresowania badaczy. Klasykne prace na ten temat ukazały się w latach 60. XX wieku. Z tego okresu pochodzą używane do dziś terminy: postcardiotomy delirium⁴ i cardiac psychosis.⁵ Pierwsze z cytowanych pojęć oznacza zaburzenia świadomości o niejednolitej symptomatologii, często dalekie od majaczenia w znaczeniu klasycznym, ale zgodne z definicjami majaczenia w ICD-10 i DSM-IV, występujące zwykle kilka dni po operacji, częściej u mężczyzn. Pojęcie postcardiotomy delirium lub postcardiotomy delirium jest często zastępowane szerszym pojęciem postoperative delirium. To ostatnie pojęcie nie akcentuje roli otwarcia klatki piersiowej i krążenia pozaustrojowego. W niniejszym opracowaniu będą używane zamiennie pojęcia postcardiotomy delirium i majaczenie pooperacyjne. Lipowski⁶ podzielił pooperacyjne zaburzenia świadomości w zależności od czasu rozpoczęcia zaburzeń. Wyróżnił w ten sposób emergentne delirium – rozpoczynające się bezpośrednio po wybudzeniu ze znieczulenia lub w pierwszej dobie po wybudzeniu oraz interval delirium – występujące po co najmniej 24-godzinnym okresie pełnej świadomości.

W piśmiennictwie pojawiają się też próby dzielenia majaczenia na postać hiperaktywną, hipoaktywną i mieszaną,⁷ ale celowość tworzenia takiego podziału wydaje się kontrowersyjna.

Nieco dzisiaj zapoznane pojęcie cardiac psychosis oznacza natomiast psychozy urojeniowe z omamami lub bez nich, ale bez zaburzeń orientacji,⁸ znacznie radsze, lecz obserwowane.⁹ Przedmiotem niniejszego artykułu są jedynie zaburzenia świadomości odpowiadające obrazem postcardiotomy delirium.

Występowanie i czynniki predykcyjne

Ocena częstości występowania postcardiotomy delirium jest trudna. Dobrym przykładem jest praca Otta¹⁰ stwierdzającego, że podawany przez różnych autorów odsetek pooperacyjnych zaburzeń psychicznych waha się w granicach 3-100%. Diametralne różnice tłumaczy zarówno różnorodnością technik operacyjnych i anestezyjologicznych, jak i niejednolitymi kryteriami diagnostycznymi i różnym składem grup badanych.

Kronfeld i wsp.,¹¹ po przeprowadzeniu obszernych badań stwierdzili występowanie postcardiotomy delirium u 38% dorosłych po operacjach na otwartym sercu. Początek objawów obserwowano najczęściej w 3-5 dniu po operacji. Nie stwierdzono zależności od płci, rodzaju choroby, czasu trwania zabiegu ani wieku – poza spostrzeżeniem, że zaburzenia nie występowały u dzieci. Objawy pojawiały się częściej u osób z gorszą przedoperacyjną wydolnością krążenia. U wszystkich obserwowane zaburzenia były przemijające. W późniejszym doniesieniu ci sami autorzy rozważali możliwe czynniki etiologiczne pooperacyjnych zaburzeń psychicznych.¹² Stwierdzili oni 25% przypadków postcardiotomy delirium u operowanych osób i 6% zaburzeń świadomości występujących bezpośrednio po przebudzeniu z narkozy. Badana grupa była w okresie przedoperacyjnym oceniana testami do badania osobowości i organicznego uszkodzenia OUN. Stwierdzono dodatnią korelację między występowaniem zaburzeń pooperacyjnych a niedostateczną przedoperacyjną wydolnością układu krążenia, obecnością zmian organicznych w OUN, dłuższym czasem krążenia pozaustrojowego oraz takimi cechami osobowości, jak dominacja i brak poczucia bezpieczeństwa. Pooperacyjne zaburzenia świadomości występowały też znamienne częściej u osób, u których w okresie przedoperacyjnym istniała potrzeba stosowania leków anksjolitycznych. Wśród determinant postcardiotomy delirium znajdują się więc zarówno czynniki biologiczne, jak i psychologiczne. W innych pracach podkreśla się też znaczenie leków stosowanych w czasie i po operacji w występowaniu zaburzeń świadomości. Oczywiście wydaje się znaczenie substancji cholinolitycznych¹³ i benzodiazepin.¹⁴ Trudno więc zaakceptować pogląd Nussmeiera i wsp.,¹⁵ którzy porównując występowanie zaburzeń świadomości w dwóch różnych ośrodkach kardiologicznych, stosujących różne techniki operacyjne i anestezyjologiczne, doszli do wniosku, że znaczenie tych różnic w rozwoju pooperacyjnych zaburzeń psychicznych jest przeceniane.

W doniesieniu Rubinsteina i wsp. ostre zespoły psychotyczne, określone jako delirium, występowały u 31% pacjentów po kardiologii, przy czym czynnikiem predysponującym do ich wystąpienia były przewlekłe przedoperacyjne objawy organiczne.¹⁶ Asenbaum i wsp.¹⁷ u 29% pacjentów po operacjach w krążeniu pozaustrojowym stwierdzili ciężkie powikłania neurologiczne, u 56% lekkie objawy neurologiczne oraz u 14% objawy psychopatologiczne, w tym przemijające zaburzenia orientacji i zaburzenia nastroju. Nie udało się stwierdzić korelacji z wiekiem, nikotynizmem, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, przedoperacyj-

nymi zaburzeniami neurologicznymi ani z czasem trwania krążenia pozaustrojowego czy liczbą powikłań somatycznych.

Gallinat natomiast w dwóch ciekawych doniesieniach stwierdza, że częstość majaczenia pooperacyjnego (zbiorczo dla wszystkich rodzajów operacji) wynosi 10-15%, a dla operacji kardiologicznych i ortopedycznych sięga 50%.

W klasycznych opracowaniach podkreślano, że ryzyko majaczenia zależy od rodzaju zabiegu kardiologicznego, przedoperacyjnej wydolności krążenia i wieku pacjentów, co jest zgodne z obserwacjami autorów niniejszego doniesienia. Czynniki predysponującymi do wystąpienia zespołu są też dodatkowe obciążenia somatyczne, np. żółtaczka według Blachy'ego czy cukrzyca według Buceriusa.¹⁸ Dubin uważa, że najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym jest stopień przedoperacyjnego uszkodzenia OUN. W piśmiennictwie polskim przełomu lat 60. i 70. XX wieku uwagę zwracają prace Jakubika.¹⁹ Zgadając się z wieloczynnikową etiologią zaburzeń pooperacyjnych, podkreśla on rolę niedotlenienia tkanki mózgowej, która reaguje nieprawidłowo nawet na prawidłowe bodźce psychologiczne. Wszelkie działające czynniki uszkadzające określa łączną nazwą stresu somatopsychicznego, akcentując współdziałanie elementów biologicznych i psychologicznych w etiopatogenezie zaburzeń. Opisane zaburzenia psychiczne nie zależały od płci, wieku, typu osobowości ani czasu trwania choroby, a jedynie od natężenia choroby przed zabiegiem oraz od zaburzeń emocjonalnych w okresie przedzabiegowym.

Analizując rozbieżności w ocenie częstości psychoz pooperacyjnych, trzeba zwrócić uwagę, że badania prospektywne informują zwykle o znacznie większej częstości tego typu powikłań niż prace retrospektywne. Na przykład Bedrettin i wsp.²⁰ stwierdzili majaczenie u zaledwie 5,32% chorych między 2 a 12 dniem po operacji. W ich badaniach czynnikami zwiększającymi ryzyko majaczenia był dłuższy czas operacji, starszy wiek, wahania stężenia elektrolitów i glukozy oraz zaburzenia snu. Co ciekawe, Bedrettin nie potwierdza większej śmiertelności wśród chorych z majaczeniem. Obserwacja o poprzedzaniu majaczenia przez zaburzenia snu powtarza się też w przeglądowej pracy Hanani i wsp.,²¹ szacującej częstość majaczenia w granicach 8-78%. Prospektywne badania Rothenhauslera i wsp.²² wykazały obecność majaczenia u 32,4% chorych.

Bardzo ciekawe badanie Eissy i wsp. wykazało, że za pomocą nieustrukturyzowanego badania psychiatrycznego wykryto majaczenie u 2% badanych, podczas gdy użycie odpowiedniej skali pozwoliło w tej samej grupie wykryć majaczenie u 31% pacjentów.²³

Jak widać z tego bardzo skróconego przeglądu piśmiennictwa, nie udało się jak dotychczas ustalić nawet orientacyjnej częstości występowania majaczenia pooperacyjnego. Niektórzy autorzy posługują się ogólnym terminem psychoza, bez wyróżniania majaczenia pooperacyjnego (postcardiotomy delirium) i pooperacyjnych psychoz przebiegających bez zaburzeń świadomości (cardiac psychosis). Taki brak precyzji klasyfikacyjnej może prowadzić do mylnych wniosków, zwłaszcza w kwestii czasu trwania psychozy i skuteczności różnych form leczenia. Co więcej, narzędzia używane do oceny skuteczności leczenia zaburzeń nie zawsze są właściwie dobrane, co podkreślają Anderson i Hewko w bardzo rzeczowym liście będącym reakcją na jedno z doniesień.²⁴ Wątpliwości budzi też część wniosków dotyczących czynników predykcyjnych. Niektórzy autorzy uważają zaburzenia snu za czynnik predykcyjny, podczas gdy zwykle uważa się je za typowy objaw zespołu przedmajaczeniowego.

Nie ma też zgody co do patogenyzy zespołu. Najczęściej za przyczynę majaczenia uważa się ostre niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego, zablokowanie układu cholinergicznego lub uogólniony proces zapalny powstały w reakcji na uraz operacyjny. Proces ten miałby obejmować głównie drobne naczynia, powodując kolejno nacieki limfocytowe, przewodzenie komórek i obrzęk substancji międzykomórkowej. Takie zmiany naczyniowe prowadziłyby do upośledzenia przepływu krwi i dyfuzji tlenu oraz upośledzenia produkcji acetylocholino. Koncepcja ta tłumaczy, jak na razie najpełniej, mechanizm powstawania majaczenia i pozwala uwzględnić znaczenie zarówno bezpośredniego niedotlenienia, jak i używania substancji cholinolitycznych na ryzyko wystąpienia i głębokość majaczenia.

Leczenie

Nie ulega wątpliwości, że lekami pierwszego rzutu są neuroleptyki, a lekiem najczęściej używanym jest haloperidol.^{25,26} Ta powszechność stosowania wynika zapewne zarówno ze względnie dobrej tolerancji w zakresie układu krążenia, jak i z długiej tradycji stosowania tego leku, żeby nie powiedzieć o inercji myślenia. W niektórych ośrodkach, gdzie zaburzenia świadomości były rozpoznawane często, rozpoczęto nawet rutynowe dożylnie podawanie haloperidolu wszystkim pacjentom w celach profilaktycznych przez pierwszych dziesięć dni po zabiegu.²⁴ Haloperidol uznano za efektywny przy niewielkich objawach niepożądaných, głównie hipotensji i nadmiernej senności. Przy przedłużaniu leczenia do kilku tygodni występowały objawy parkinsonoidalne, co dziwić nie powinno. Przeprowa-

dzono też randomizowane badania skuteczności profilaktycznego podawania haloperidolu w porównaniu z placebo w warunkach podwójnie ślepej próby. Nie udało się w ten sposób zmniejszyć ryzyka wystąpienia delirium, jednak stwierdzono znamiennej redukcję jego głębokości i czasu trwania.²⁶ W majaczeniu o innej etiologii opisywano też stosowanie neuroleptyków atypowych, w tym olanzapiny,^{27,28} risperidonu,²⁹⁻³¹ ziprasidonu³² i kwetiapiny.³³⁻³⁵

Opisane próby, przy całej ich kontrowersyjności, świadczą o potrzebie opracowania rutynowego postępowania zmniejszającego ryzyko wystąpienia psychoz pooperacyjnych. Mimo przytaczanych wyżej poglądów neuroleptyki nie wydają się lekami wskazanymi w profilaktyce. Nasuwa się więc pomysł użycia w tym celu leków nootropowych. Najwięcej doniesień o ich stosowaniu pochodzi z Niemiec, chociaż i te dane nie są jednoznaczne. Godne uwagi są prace Gallinata i wsp.,³⁶ którzy opowiadają się za prewencyjnym stosowaniem piracetamu w okresie pooperacyjnym, co ma skracać okres leczenia delirium, zwłaszcza w grupie chorych o większym ryzyku (starszych, po dłuższym czasie znieczulenia i z dodatkowymi chorobami). Zalecenie to koresponduje z licznymi doświadczeniami ze stosowaniem piracetamu w majaczeniu o innych przyczynach.³⁷ W rozwiniętym majaczeniu Gallinat i wsp. za lek z wyboru uważają haloperidol, a w przypadkach, w których w etiologii znieczulenia mają leki cholinolityczne, zaleca dodanie fizostygminy, co ma dobre uzasadnienie teoretyczne.³⁸ W przeszłości podejmowano próby stosowania piracetamu w zapobieganiu zaburzeniom świadomości po elektrowstrząsach, ale proponowane, zbyt niskie dawki nie pozwoliły uzyskać dobrych efektów. Co istotne, Gallinat i wsp. przekonują, że nie tylko zmniejszenie ryzyka majaczenia, ale i jego skrócenie i spłycenie należy uznać za sukces profilaktyki.

Racjonalnym wyborem wydaje się stosowanie inhibitorów cholinesterazy. Jak dotąd – a dotyczy to zarówno riwastygminy, jak i donepezylu, można znaleźć dosyć optymistyczne doniesienia o skuteczności takiego postępowania w majaczeniu farmakogenym,³⁹ opornym na leczenie majaczeniu po zabiegu elektrowstrząsowym⁴⁰ czy zaburzeniach świadomości o innej etiologii;^{41,42} w tym również pooperacyjnych.^{43,44} Przeprowadzone badania kliniczne^{45,46} czy obszerniejszy przegląd piśmiennictwa⁴⁷ nie pozwalają jednak – jak na razie – na polecenie tej metody leczenia.

Poza tym mniej lub bardziej rutynowym postępowaniem pojawiają się doniesienia o mniej konwencjonalnych metodach leczenia. Jednym z najbardziej oryginalnych jest pomysł Hanani i wsp.,²¹ którzy dostrzegając

przedmajaczeniowe zaburzenia snu i obniżony poziom melatoniny u chorych hospitalizowanych, zastosowali u jednego z pacjentów leczenie melatoniną. Warto też odnotować ciekawy pogląd Aakerlunda i wsp.,⁴⁸ którzy twierdząc, że jednym z istotnych czynników ryzyka jest hipoksemia, proponują podawanie tlenu jako właściwy początek leczenia. Ciekawym elementem jego doniesienia jest stosowanie zuklopentiksolu u chorych z cięższym przebiegiem majaczenia, co jest zgodne z doświadczeniem autorów. Zaskakuje natomiast mała liczba systematycznych prac porównujących skuteczność różnych neuroleptyków w leczeniu majaczenia. Obok wspomnianych wcześniej haloperidolu i zuklopentiksolu pojawiają się pojedyncze doniesienia o stosowaniu droperidolu lub doniesienia traktujące wszystkie neuroleptyki jako równoważne.

Podsumowując dane z piśmiennictwa i zestawiając je z własnymi doświadczeniami klinicznymi trzeba stwierdzić, że podstawą leczenia majaczenia pozostają neuroleptyki. Ze względu na tolerancję właściwie wydaje się preferowanie neuroleptyków atypowych. Najwięcej informacji o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania dotyczy risperidonu, jakkolwiek nie będzie błędem zastosowanie innego neuroleptyku atypowego lub haloperidolu. Brak skuteczności może skłaniać do wykorzystania zuklopentiksolu lub augmentacji za pomocą piracetamu.

Najistotniejszym elementem profilaktyki jest unikanie pochodnych benzodiazepiny w okresie przed- i pooperacyjnym oraz ograniczenie liczby leków cholinolitycznych w anestezji. Dążenie do ograniczenia niepożądanych następstw postcardiotomy delirium wymaga wprowadzenia elementów diagnostyki psychiatrycznej do postępowania pooperacyjnego i wczesnego rozpoznawania zaburzeń świadomości.

Piśmiennictwo

1. Wciórka J. Psychopatologia. W: Bilikiewicz A, Puzyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria*. Urban & Partner. Wrocław 2002; t. I: 321-434.
2. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Wesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii Kraków – Warszawa 1998.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition Text Revision American Psychiatric Association Washington DC, 2000.
4. Blachy PH, Starr A. Post-Cardiotomy Delirium. *Am J Psychiatry*. 1964;2:1371-1375.
5. Meyer BC, Blacher RC, Brown FA. Clinical study of psychiatric and psychological aspects of mitral surgery. *Psychosom Med*. 1961;2:194-218.
6. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15 (2):335-346.
7. Gleason OC. Delirium. *Am Fam Physician* 2003;67 (5):1027-1034.
8. Dubin W, Field H, Gastfriend D. Post-cardiotomy delirium a critical review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77:586-593.

9. Pudło R, Zembala M. Zespół urojeniowy u pacjenta po przeszczepie serca. *Post Psychiatr Neurol.* 2005;4 (supl 1/20):27-29.
10. Ott G. Psychische Störungen nach Herzoperatoinen. *Nervenheilkunde* 1993;12:144-149.
11. Kornfeld D, Zimberg S, Maln J. Psychiatric complications of open heart surgery. *N Engl J Med.* 1965; 273:287-292.
12. Kornfeld DS, Stanley S, Heller SS, Frank MA. Personality and psychological factors in postcardiotomy delirium. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31:249-253.
13. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, et al. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet.* 1981;2:651-653.
14. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA.* 1994;272:1518-1522.
15. Nussmeier NA, Fish KJ. Neuropsychological dysfunction after cardiopulmonary bypass a comparison of two institutions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991;5 (6):584-588.
16. Rubinstein D, Thomas JK. Psychiatric findings in cardiomy patients. *Am J Psychiatry.* 1969;126: 360-369.
17. Asenbaum S, Zeitlhofer J, Spiss C, et al. Neurologische und psychiatrische Komplikationen nach Herzoperationen. *Klin Wochenschr.* 1991;69 (8):368-373.
18. Bucarius J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51 (1):11-16.
19. Jakubik A. Etiologia zaburzeń psychicznych po zabiegach kardiocirurgicznych. *Psychiatr Pol.* 1971;5: 469-474.
20. Bedrettin YM, Ouzhan Ö, Batrel HF, et al. Factors Associated With Postoperative Delirium After Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1004-1009.
21. Hanania M, Kitain E. Melatonin for Treatment and Prevention of Postoperative Delirium. *Anesth Analg.* 2002;94:338-339.
22. Rotenhausler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27 (1):18-28.
23. Eissa A, Andrew MJ, Baker RA. Postoperative confusion assessed with the Short Portable Mental Status Questionnaire. *Anz J Surg.* 2003;73 (9):697-700.
24. Anderson SD, Hewko RA. Studying delirium. *CMAJ.* 2003;168 (5):541.
25. Kaneko T, Cai J, Ishikura T, et al. Prophylactic Consecutive Administration of Haloperidol Can Reduce the Occurrence of Postoperative Delirium in Gastrointestinal Surgery. *Yonago Acta Medica.* 1999;42:179-184.
26. Kalisvaart KJ, de Jonghe J, Bogaards MJ, et al. A placebo-controlled study of haloperidol prophylaxis for post-operative delirium in elderly hip-surgery patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51 (4):239-255.
27. Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55:515-519.
28. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics.* 2002;43:175-182.
29. Siphahimalani A, Sime RM, Masand PS. Treatment of delirium with risperidone. *Int J Geriatr Psychopharmacol.* 1997;1:124-126.
30. Furmaga KM, DeLeon OA, Sinha SB, et al. Psychosis in medical conditions response to risperidone. *Gen Hosp Psychiatry.* 1997;19:223-228.
31. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, et al. Treatment for delirium with risperidone results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25:289-292.
32. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2002;43:61-62.
33. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2:10-12.
34. Torres R, Mittal D, Kennedy R. Use of quetiapine in delirium case reports. *Psychosomatics.* 2001;42:347-349.
35. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, et al. prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 1316-1321.
36. Gallinat J, Moller HJ, Hegerl U. Piracetam in der Anästhesie zur Prophylaxe eines postoperativen Delirs. *Anesthesiol-Intensivmed-Notfallmed-Schmerzther.* 1999;34 (9):520-527.
37. Gottstein U. Pathophysiologie, Klinik und Therapie prä- und postoperativer cerebraler Zirkulations- und Funktionsstörungen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990;11: 45-47.
38. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist.* 1999;48 (8):507-518.
39. Dautzenberg PL, Wouters CJ, Oudejans I, Samson MM. Rivastigmine in prevention of delirium in a 65 year old man with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:555-556.
40. Logan CJ, Stewart JT. Treatment of post-electroconvulsive therapy delirium and agitation with donepezil. *J ECT.* 2007;23 (1):28-29.
41. Kalisvaart CJ, Boelaerts L, de Jonghe JF, et al. Successful treatment of three elderly patients suffering from prolonged delirium using the cholinesterase inhibitor rivastigmine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148 (30):1501-1504.
42. Burt T. Donepezil and related cholinesterase inhibitors as mood and behavioral controlling agents. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2:473-478.
43. Wengel SP, Burke WJ, Roccaforte WH. Donepezil for postoperative delirium associated with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:379-380.
44. Gleason OC Donepezil for postoperative delirium. *Psychosomatics* 2003;44:437-438.
45. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(4):343-349.
46. Liptzin B, Laki A, Garb JL, et al. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13 (12):1100-1106.
47. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1)CD005317.
48. Aakerlund LP, Rosenberg J. Postoperative delirium treatment with supplementary oxygen. *Br J Anaesth.* 1994;2(3):286-290