

## 중환자실에서의 섬망

계명대학교 동산병원 신경과

홍 정 호

### Delirium in the Intensive Care Unit

Jeong-Ho Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Delirium is a cognitive disturbance with acute onset or fluctuating clinical course. It is recognized as one of the most common complications in the intensive care unit (ICU). The impact of delirium in the ICU on mortality, hospital or ICU length of stay, cost burden and post-ICU cognitive impairment is well documented. Although the underlying pathophysiology is poorly understood, numerous predisposing and precipitating risk factors for delirium are suggested. Prevention strategy, early detection using screening tools, and control of the underlying causes are crucial to improve clinical outcomes of delirium. Pharmacological treatment such as antipsychotics may also be considered as a treatment option, although its efficacy and safety are not yet established. The purpose of this review was to provide an overview of clinical characteristics, risk factors and treatment for delirium in the ICU.

**J Neurocrit Care** 2015;8(2):46-52

**Key Words:** Delirium; Delirium tremens; Intensive care unit; Critical illness

## 서 론

신경계 중환자실뿐만 아니라 내과계 혹은 외과계 중환자실에서 흔히 접하게 되는 것이 섬망이다. 특히 중환자실에서 섬망의 유병률은 약 30%에 달하며, 인공호흡기를 사용하고 있는 환자에서는 60-80%까지 보고되고 있다.<sup>1-7</sup> 이러한 섬망은 주로 의식의 저하나 변화, 광범위한 인지 기능의 손상, 비정상적인 지각과 행동 및 기분 등의 정신증상과 떨림, 운동실조, 요실금 등의 신경증상으로 나타나며, 갑자기 발병하여 증상의 변동이 심하다. 중환자에서 섬망의 발생은 사망률을 증가시키며 중환자실 체류 기간뿐만 아니라 전체 재원일수도 늘리게 된다.<sup>8-11</sup> 또한, 섬망은 중환자실 퇴실 후 발생할 수 있는 인지장애(post-ICU cognitive impairment)도 야기할 수 있다.<sup>12</sup>

본 논문에서는 중환자실에서 비교적 흔히 접할 수 있는 섬망의 임상 증상, 원인과 감별진단 및 치료에 대해 전반적으로 검토를 하고자 한다.

## 본 론

### 섬망의 임상 증상

섬망은 의식혼탁이 동반되고, 증상의 변동 폭이 커서 하루에도 증상이 변화하는 경향이 있으며 주로 저녁에 증상이 악화된다. 이러한 의식변화가 환자가 가지고 있는 기존의 질환으로 설명되지 않는다. 이외에도 인지장애, 정신장애, 수면장애 및 신경학적 증상이 동반되는 데, 우선 인지장애는 주의력과 지남력의 장애가 가장 특징적이다. 정신장애로는 환시와 같은 환각 증상이 흔하며, 불안, 공포 등 자극과민 증상이 나타날 수도 있다. 수면장애로는 불면증이 흔하며 주로 밤에 수액 줄을 뽑거나 침대에서 뛰쳐나가려고 하다가 낙상사고로 이어지는 요인이 되기도 한다. 신경학적 증상으로는 자율신경항진이 생길 수 있으며 경우에 따라 떨림(tremor)이나 자세고정불능(asterixis) 등이 동반될 수 있다.<sup>13</sup>

**Received:** October 24, 2015 / **Revised:** October 31, 2015

**Accepted:** October 31, 2015

**Address for correspondence:** Jeong-Ho Hong, MD, PhD  
Department of Neurology, Keimyung University Dong San Medical Center, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea  
Tel. +82-53-250-7317, Fax. +82-53-250-7840  
Email: neurohong79@gmail.com

섬망은 활동 과잉형(hyperactive), 활동 저조형(hypoactive), 혼합형(mixed)으로 나눌 수 있다. 활동 과잉형 환자는 흥분되고 공격적이어서 자극에 과한 반응을 하여 환자 관리에 어려움이 있다. 반면 활동 저조형은 대부분 수면 상태에 있거나 깨어 있더라도 집중력 저하와 무기력증에 빠져있기 때문에 진단이 늦어져 치료가 늦어질 수 있으며 예후도 활동 과잉형보다 더 안 좋다. 특히 중환자실에서는 혼합형이나 활동 저조형이 더 많아 진단에 주의가 필요하다.<sup>14,15</sup>

보통 갑작스럽게 발병한 경우의 임상경과는 원인이 되는 인자를 제거하면 대개 일주일 이내 증상이 호전된다. 하지만, 관련 원인이 존재한다면 증상은 지속될 수 있으며, 특히 고령의 환자에서는 회복기간이 더욱 긴 것으로 알려져 있다.

### 섬망의 원인 및 감별진단

섬망의 원인에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있으나, 이들 대부분은 중환자실 밖에서의 섬망 발생에 대한 것들이다. 위험인자를 크게 두 가지로 나누어 보면, 이미 존재하고 있는 소인 인자(predisposing factor)와 주로 환경적인 요인과 질병과 관련된 유발 인자(precipitating factor)로 나뉘며, 상기 인자들의 유기적인 연관성에 의하여 섬망이 발생하게 된다. 자세한 내용은 Table 1에 기술하였다.<sup>16</sup>

중환자실에서 섬망 발생의 중요한 요인은 친숙한 존재와의 격리, 부동상태(immobilization) 및 억제, 치료를 위한 기계화된 환경에 노출, 검사들로 인한 수면 박탈, 밤과 낮의 구별이 되지 않는 등의 환경적인 요인이다. 이외에 아직 근거가 부족하나 2013년 미국 중환자 의학회(Society of Critical Care Medicine)의 진료지침에는 중환자실 환자들에서 상기 인자들 중 기존의 치매, 고혈압, 알코올 중독의 기왕력과 입원 당시의 질병

의 중증도를 위험인자로 기술하였으며, 의식장애 중 혼수상태와 benzodiazepine 사용 역시 위험인자로 간주하였다.<sup>3,17,18</sup> 고령은 중환자실 밖에서는 중요한 위험 인자인 것은 맞지만, 중환자실 환자에서는 아직 논란이 많다.<sup>18-23</sup> 수술 후 중환자실로 입실한 환자들에서도 섬망의 발생률은 높으며, 수술 중 출혈 정도와 수혈, 낮은 헤마토크리트 등이 위험인자로 생각된다.<sup>24-27</sup>

약물 역시 흔한 섬망의 원인이며, 특히 수면진정제, 항불안제, 마약성 진통제, 항콜린성 약제 등과 같은 항정신성 약제들로 이들 약제들의 사용은 섬망 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Table 2). 특히, 중환자실에서는 진정 및 진통 조절을 위해 benzodiazepine 계열약과 마약성 진통제가 흔히 투약되는데, benzodiazepine 의 경우 잘 알려진 섬망의 위험인자들로 정확한 사정을 통해 최소한의 용량을 사용하도록 한다.<sup>18,22,28</sup> 하지만, 마약성 진통제와 섬망 발생과의 관련성에는 아직 연구들 간에 차이를 보이고 있어 논란이 되고 있지만 사용에 있어서 주의를 기울여야 하겠다.<sup>3,18-20,22,29-31</sup> 약물 관련성에 있어서 중환자실에서 흔히 접할 수 있는 또 다른 섬망은 알코올 금단 섬망 혹은 진전섬망(delirium tremens)이다. 아직 국내에도 중환자실에 입원하는 환자의 상당수가 알코올 의존 환자이며 갑작스러운 중환자실 입원으로 알코올 섭취가 중단되고 금주 후 12-48시간 이후 알코올 금단증상이 발생하게 되는데, 대부분 경미한 증상으로 끝나나 약 5%에서 갑작스러운 자율신경계의 증상(빈맥, 발열, 발한 등)과 의식변화를 동반한 진전섬망으로 발전하기도 한다.<sup>32-34</sup>

감별진단으로는 치매와 정신병(psychosis) 등이 있으며 각각의 특징에 대해서는 Table 3에 기술하였다. 간단히 요약해보면, 치매는 원인에 따라 다소 차이는 있으나 일반적으로 증상이 서서히 시작 및 악화되는 인지기능 저하가 특징이다. 평상

**Table 1.** Predisposing and precipitating risk factors for delirium

Predisposing factors	Precipitating factors
Preexisting dementia or underlying cognitive impairment	Psychoactive drugs
Sever illness at admission	Immobilization
Comorbidity	Indwelling bladder catheters
Depression	Physical restraints
Visual and/or hearing impairment	Dehydration
Dehydration	Poor nutritional state
Chronic kidney disease	Iatrogenic complications
Structural brain injury or previous stroke	Intercurrent medical illness
Advanced age	Major surgical procedure
History of alcohol abuse or delirium	Metabolic derangements (eg. electrolytes, acid-base imbalance)
Baseline use of psychoactive drugs	Infections
Male gender	Hypoxia
Malnutrition	Alcohol or drug intoxication or withdrawal
	Pain
	Emotional stress
	Sleep deprivation

**Table 2.** Drugs that can cause delirium

Alcohol (withdrawal)	Antidepressants
Antibiotics and antivirals	SSRI
Acyclovir	TCA
Aminoglycosides	Cardiovascular drugs
Amphotericin B	ACE inhibitors
Cephalosporins	Antiarrhythmics (quinidine, amiodarone)
Isoniazid	Beta blockers
Interferon	Digitalis
Metronidazole	Digoxin
Penicillins	Diuretics
Rifampin	Corticosteroids
Analgesics	Dopamin agonists
NSAIDs (ibuprofen)	Gastrointestinal agents
Opioids (especially meperidine)	Antiemetics (metoclopramide)
Anticholinergics	H2 receptor blockers (cimetidine, ranitidine)
Atropine	Loperamide
Benztropine	Hypoglycemics
Diphenhydramine	Hypnotics and sedatives
Scopolamine	Barbiturates
Anticonvulsants	Benzodiazepines
Carbamazepine	Muscle relaxants
Levetiracetam	Baclofen
Phenytoin	Cyclobenzaprine
Valproate	

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory agents; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants; ACE, angiotensin-converting enzyme.

**Table 3.** Differential diagnosis of delirium

Characteristic	Delirium	Dementia	Psychosis
<b>Symptoms</b>			
Age at onset	<12 or >40 yr	Usually elderly, >50 yr	13-40 yr
Onset	Acute	Gradual or insidious	Gradual
Symptom course	Rapid, fluctuating	Stable and progressive	Stable
Duration	Days to weeks	Months to years	Months to years
Reversibility	Usually	Rarely	Rarely
<b>History</b>			
Past medical history	Substance abuse, medical illness	Comorbid conditions of aging	Previous psychiatric history
Family history	Unusual	History of dementia	History of psychiatric illness
<b>Physical Examination</b>			
Vital signs	Usually abnormal	Usually normal	Usually normal
Involuntary activity	May have tremors, asterixis, etc.	None unless coexistent disease	None
<b>Mental Status</b>			
Affect	Emotional lability	Flat affect with advanced disease	Flat affect
Orientation	Usually impaired	Impaired with advanced disease	Rarely impaired
Attention	Impaired	Slow to focus	Disorganized
Hallucinations	Primarily visual	Rare	Primarily auditory
Speech	Slow, incoherent, dysarthric	Usually coherent	Usually coherent
Consciousness	Decreased to impaired	Normal (clear)	Alert
Intellectual function	Usually impaired	Impaired	Intact

From Adams JG et al: *Emergency medicine, clinical essentials*, 2<sup>nd</sup> Edition, Philadelphia, 2013, Elsevier.

시 특별한 기왕력이 없던 노인에서 입원 후 갑자기 지남력 장애가 생기고 가족마저 못 알아보며 증상의 변동이 심할 경우 치매보다는 섬망일 가능성이 높다. 노인의 경우 치매와 섬망이 공존하는 경우도 많아 감별진단에 주의를 요한다. 정신병은 의식의 명료성이 유지된다는 점에서 섬망과 큰 차이를 보인다. 섬망은 만성질환이 아니다. 그러므로 중환자실에서 오랜 기간 동안의 의식변화에 대해 원인이 규명되지 않는다면 다른 원인을 감별할 필요가 있다.

## 섬망의 치료

중환자실에서는 적절한 선별검사를 통한 일차 예방이 무엇보다 중요하다. 예방 및 치료의 원칙은 1) 환경적 요인 조절 2) 앞서 언급한 약물과 탈수 등 원인인자와 섬망과 관련된 기저 질환의 조기 식별 및 치료, 3) 약물적 요법으로 요약된다.

### 1) 환경적 요인 조절

예방에서 중요한 부분은 환경적 요인 및 위험인자 조절인데, 이는 치료에도 동일하게 적용된다. 중환자실에서는 기저 질환이나 위험인자들을 쉽게 조절할 수 없는 경우가 많아 진료와 관련된 환경적 요인을 조절하는 것이 중요하다. 중환자실에서 낮에는 적절한 조명과 자극을 유지하고, 밤에는 가능하다면 낮은 조도의 불빛을 이용하며 귀마개나 소음 감소를 통한 수면각성 주기를 유지시키려는 노력이 필요하다.<sup>35</sup> 불필요한 간호업무나 시술을 밤에 하는 것에도 삼가도록 해야 한다. 동시에 낮 시간에 가족, 가까운 친구들의 방문이나 시계, 달력 사용을 통한 지남력을 일깨워 주는 노력이 필요하나 밤 시간에 과도한 자극은 도움이 되지 않는다.<sup>36,37</sup>

감각장애를 보이는 환자에게는 이전 사용 중이던 안경과 보청기의 착용으로 감각을 유지시켜주도록 하는 노력이 필요하다. 억제대의 경우 낙상, 갑작스러운 기관지 튜브 발관, 카테터 제거 등의 중환자실에서의 우발적이고 위험한 행동을 막는 데는 중요하나 그 자체가 환자를 흥분시키며 섬망 발생과 관련된 상황들을 악화시키게 되므로 최소한의 선에서만 환자나 보호자의 동의 후 사용하도록 권장한다.<sup>38,39</sup> 동시에 중환자실에서 조기 물리치료와 작업치료는 섬망의 발생을 줄인다.<sup>40</sup>

### 2) 원인인자와 섬망과 관련된 기저 질환의 조기 식별 및 치료

섬망의 치료에 가장 중요한 것은 원인이 되는 상태를 조기에 알아내고 제거하는 것이다.<sup>38,41,42</sup> 예를 들어 탈수나 감염, 발열, 대사장애 등과 같은 내과적 질환이 원인이라면 해당 질환에 대한 적극적인 치료를 해야 하며, 치료 과정 중 발생할 수 있는 전해질 불균형이나 탈수와 부종 등도 모니터를 통해 미연에 방지하고 발생 시에는 조기 치료가 필요하다.<sup>36</sup> 또한, 앞

서 섬망의 원인에서 언급한 데로 약제 사용 혹은 금단으로 인해 나타날 수 있는 가능성을 꼭 염두에 두고 조기 식별하려는 노력이 필요하다.

### 3) 약물적 요법

섬망 증상에 대한 약물치료 원칙은 가능한 최소 종류의 약제를 최소한의 용량과 기간만 사용하는 것이며, 앞서 언급한 비약물적 요법을 먼저 시도하거나 약물적 요법을 시행할 시에도 비약물적 요법과 병행하는 것이 바람직하다. 현재까지 중환자실에서 섬망 발생과 기간을 줄이기 위한 예방적 목적으로 추천되는 약물적 요법은 없다.<sup>17</sup> 다만, 인공호흡기를 착용 중인 중환자에서 진정을 목적으로 dexmedetomidine의 사용은 benzodiazepine과 비교하여 섬망의 발생률을 낮추는 것으로 알려져 있으나,<sup>43,44</sup> 중환자에서 섬망의 예방 목적으로 dexmedetomidine의 사용은 아직 근거가 불충분하여 추천되고 있지는 않으며 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.<sup>17,45</sup> 최근 2개의 무작위 배정 대조군 연구에서 멜라토닌이 섬망 발생 예방에 효과를 보이고, 고관절 수술을 받은 환자에서도 수술 후 발생하는 섬망의 발생률을 줄인다는 보고가 있어 이 역시 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.<sup>46-48</sup>

현재 급성 섬망을 치료하기 위해 항정신병 약물이 많이 사용되고 있으며, 그중 대표적인 1세대 약물이 haloperidol이다. 하지만 놀랍게도 현재까지 중환자실에서 haloperidol을 사용해 섬망 치료의 효능과 안전성을 입증한 전향적 무작위 대조 연구는 없으며 가장 최근 결과가 발표된 2005년 MIND 연구에서도 임상적 결과에 영향을 주지 못하였다.<sup>49</sup> 이로 인해 과거 2002년 미국 중환자 의학회의 진료지침에서는 소수의 환자들을 대상으로 한 연구를 근거로 haloperidol을 치료 약물로 고려할 수 있다고(Level C) 권고했지만,<sup>50</sup> 2013년 진료지침에는 근거 없음(No evidence)으로 수정 명기하였다.<sup>17</sup> 이렇듯 사용 근거가 낮음에도 불구하고 haloperidol은 최근까지 중환자실에서 가장 많이 사용되고 있으며, 권장되는 초기 용량은 0.5-1.0 mg으로, 환자의 초조(agitation) 정도와 의식수준, 나이 등을 고려하여 용량을 서서히 증량할 수 있다. 하지만, 하루 4.5 mg 이상 투약할 경우 추체외로 증상(extrapyramidal symptoms) 발생 위험이 높기 때문에 주의를 요한다.

1세대 약물인 Haloperidol 외에도 비정형 항정신병 약물(atypical antipsychotics)들이 급성 섬망의 치료에 사용되고 있으며 대표적인 것이 quetiapine, risperidone, olanzapine이 있다. 비정형 항정신병 약물은 haloperidol과 비교 시 효과는 비슷하나 추체외로 증상이 적게 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>51-54</sup> 최근 연구에서는 중환자실에서 경구용 quetiapine과 필요시 정주용 haloperidol 투약 치료를 병합한 것이 경구용 위약과 필요시

정주용 haloperidol 투약 치료를 병행한 경우보다 섬망에서 빨리 회복되고 초조한 정도가 적었으며 빨리 퇴원하는 경향을 보였다.<sup>55</sup> 이를 근거로 최근 미국 중환자 의학회 진료 지침에서 비정형 항정신병 약물의 사용은 섬망 회복 기간을 줄일 수 있다고 명기하였다.<sup>17</sup> (Level C) Risperidone은 0.25-0.5 mg 1일 2회로 시작하여 증상을 보아가며 1일 2-3 mg까지 증량하며, Olanzapine은 2.5-5.0 mg 1일 1회 취침 전 투약으로 시작하여 1일 10 mg까지 증량 가능하다. Quetiapine의 경우 1일 2회 12.5 mg으로 시작하여 최대 50-100 mg까지 사용 가능하나 QTc 간격 연장을 시킬 수 있어 torsades de point의 위험이 있는 환자(예를 들어, QTc 간격이 연장되어 있거나 연장시킬 수 있는 약물을 병행하고 있는 환자 등)에서는 사용이 권장되지 않는다.

섬망 치료에서 benzodiazepine의 효과는 제한적이며, 과도한 진정효과 및 갑작스러운 인지기능의 악화를 유발할 수 있어 가급적 피하도록 한다. 앞서 언급하였지만, 중환자실에서 benzodiazepine의 사용은 섬망을 일으킬 수 있는 위험인자이기도 하기 때문에 사용에 주의를 요한다.<sup>3,6,18</sup> 하지만, 항정신병 약물을 사용할 수 없을 때나, 알코올 금단 혹은 약제 금단으로 인한 섬망에서는 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 특히 진전섬망의 경우 전신운동 초조(psychomotor agitation) 증상에 benzodiazepine이 효과가 있으며 주로 정맥 내 lorazepam을 5 mg에서 10 mg 정도로 시작하여 매 5-10분마다 투약해 볼 수 있다. 최근에는 진전섬망 등 알코올 금단 증상을 조기에 대응하면서 과거보다는 사망률이 많이 감소하였으나 중환자실에서 치료를 하지 않고 방치하면 사망까지 이를 수 있다.<sup>33,34</sup>

섬망 전 치매를 앓고 있었던 고령 환자의 경우 아세틸콜린 분해 효소 억제제 등의 사용을 고려해 볼 수도 있으나,<sup>56</sup> 일반적으로 중환자에서 섬망 치료제로서 아세틸콜린 분해 효소 억제제의 사용은 효과를 입증받지 못하였다. 특히 중환자실에서 rivastigmine의 사용은 오히려 사망률을 증가시키고 섬망의 기간을 늘리는 결과를 보여 중환자실 환자에게 추천되지 않는다.<sup>57</sup> 이외에도 심장 수술을 받은 환자에게서 섬망 예방 목적으로 사용한 rivastigmine의 경우에도 효과는 없었다.<sup>58</sup> 다만, 항콜린성 약제 독성(anticholinergic toxicity)에 의한 섬망의 경우 donepezil 사용이 효과가 있다는 보고는 있지만 추가 연구가 필요하다.<sup>59</sup>

## 결 론

단순히 섬망을 가역적이고 일시적인 증상으로 가볍게 여겨질 수 있지만, 중환자실에서 섬망은 중환자실 입원기간 및 병원 전체 재원기간 장기화와 사망률 증가시킬 뿐만 아니라 중환자실 퇴실 이후에도 인지기능 저하 등을 일으킬 수 있다. 이

러한 중환자실에서 섬망 관리를 위해서는 환경적 요인 및 위험인자 제거를 통한 예방과 적절한 선별도구를 통한 규칙적인 모니터링으로 조기에 발견하려는 노력 그리고 적극적인 치료가 필요하다.

## REFERENCES

1. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703-10.
2. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591-8.
3. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65:34-41.
4. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010;14:R210.
5. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:639-46.
6. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010;38:2311-8.
7. Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:607-11.
8. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM. Early recognition of delirium: review of the literature. *J Clin Nurs* 2001;10:721-9.
9. Rabinowitz T. Delirium: an important (but often unrecognized) clinical syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:202-8.
10. Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994;35:374-91.
11. 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:R375-81.
12. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
13. Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987;258:1789-92.
14. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*

- 2010;25:144-51.
15. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-84.
  16. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
  17. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, 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.
  18. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
  19. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1886-92.
  20. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
  21. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007;167:1629-34.
  22. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijien S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009;13:R77.
  23. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:112-7.
  24. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:84-9.
  25. Olin K, Eriksdotter-Jönhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1559-64.
  26. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006;102:1267-73.
  27. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:76-81.
  28. Esmoğlu A, Ulgey A, Akin A, Boyacı A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 2009;24:551-5.
  29. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
  30. Lin SM, Huang CD, Liu CY, Lin HC, Wang CH, Huang PY, et al. Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008;23:372-9.
  31. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
  32. Pristach CA, Smith CM, Whitney RB. Alcohol withdrawal syndromes - prediction from detailed medical and drinking histories. *Drug Alcohol Depend* 1983;11:177-99.
  33. Turner RC, Lichstein PR, Peden JG Jr, Busher JT, Waivers LE. Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *J Gen Intern Med* 1989;4:432-44.
  34. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-73.
  35. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012;16:R73.
  36. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:210-20.
  37. Aguirre E. Delirium and hospitalized older adults: a review of nonpharmacologic treatment. *J Contin Educ Nurs* 2010;41:151-2.
  38. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2009;25:585-91, x.
  39. Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007;167:1406-13.
  40. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
  41. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24:657-722, vii.
  42. Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:131-40.
  43. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
  44. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
  45. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine

- midine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84.
46. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:397-403.
  47. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:687-94.
  48. Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth* 2010;4:169-73.
  49. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-37.
  50. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
  51. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004;65:348-53.
  52. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444-9.
  53. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 2013;8:215-20.
  54. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005594.
  55. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, 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.
  56. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ. Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:159-61.
  57. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, 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;376:1829-37.
  58. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:1762-8.
  59. Noyan MA, Elbi H, Aksu H. Donepezil for anticholinergic drug intoxication: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:885-7.