

ภาวะสับสนเฉียบพลัน

วชิระ ลาภบุญทรัพย์*

Larbboonsarp V. Acute confusional state (Delirium). Chula Med J 1996 Feb; 40(2): 143-156

Delirium is one of the most common neuropsychiatric disorders in hospitalized patients. Delirium is characterized by its acute onset and reversible alterations in attention and consciousness that leads to the impairments in every aspects of cognition. The clinical examination remains the mainstay of diagnosis, though slowing of the EEG is a relatively sensitive and specific test. It is most important to diagnose delirium early and to search for its cause without delay as this may be life-saving in some patients and may help avoid disability in others.

Key words: *Delirium, Acute confusional state, Acute organic syndrome.*

Reprint request : Larbboonsarp V. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 10, 1996.

Delirium เป็นความผิดปกติทาง Neuropsychiatry ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลทั่วไป⁽¹⁾ พบประมาณ 10-20% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล^(2,3) ในประเทศไทย จากการศึกษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่นพบ Delirium มากถึง 38.5% ของผู้ป่วย 271 รายที่ถูกปรึกษามาที่แผนกจิตเวช⁽⁴⁾ การศึกษาในโรงพยาบาลรามาริบัติ ก็พบปัญหา Delirium เป็นปัญหาที่ปรึกษาจิตเวชมากที่สุดถึง 32% ของผู้ป่วย 194 ราย⁽⁵⁾ ภาวะ Delirium จะพบมากขึ้น ถ้ามีปัจจัยเสี่ยง เช่น สูงอายุ,⁽⁶⁻⁸⁾ มีโรคทางสมองอยู่แล้วโดยเฉพาะ Dementia^(7,8) ป่วยด้วยโรคทางกายที่รุนแรง^(9,10) ได้รับการผ่าตัด^(8,11) ไข้ยาโดยเฉพาะในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท⁽¹²⁾ นอกจากนั้นการขาดการรับรู้ (Sensory deprivation) การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อม อดนอน การไม่ถ่ายเนื่องจากอุจจาระอุดตัน (fecal impaction) ในผู้สูงอายุรวมถึงโรคทางจิตเวช (วิกลจริต, ซึมเศร้า) ก็เป็นปัจจัยร่วมที่ก่อให้เกิดภาวะ Delirium ได้⁽¹³⁾ (ตารางที่ 1) นอกจากนั้นภาวะ Delirium จะทำให้ต้องรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น⁽¹⁴⁾ อัตราตายและพิการสูงขึ้น^(12,15) ดังนั้นถ้าแพทย์สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้รวดเร็วจะช่วยป้องกันผลเสียมากมายที่ติดตามมาได้

ตารางที่ 1. ปัจจัยเสี่ยงต่อ Delirium

- Advanced Age
- Brain Insult (Dementia, Stroke etc)
- Severe Medical or Surgical Illness
- Drug esp CNS acting drug
- Sensory Impairment or Deprivation
- Fecal impaction in the elderly
- Psychiatric Morbidity

อาการแสดงและแนวทางในการวินิจฉัย

ก่อนที่จะเกิดภาวะ Delirium ผู้ป่วยมักจะมีความรู้สึกกระวนกระวายใจ หงุดหงิดง่าย นอนไม่ค่อยหลับ

สมาธิไม่ค่อยดีเป็นอาการนำ (Prodrome)^(1,12) ต่อมาผู้ป่วยจะมีลักษณะสำคัญที่พบในภาวะ Delirium คือ การเกิดขึ้นอย่างฉับพลัน (Acute onset) และมีอาการเปลี่ยนแปลงกลับไปกลับมาของความผิดปกติในระดับความรู้สึกตัวและสมาธิทำให้อาการแย่ลงในเวลากลางคืน ดีขึ้นในเวลากลางวัน (Fluctuating course) นอกจากนี้หน้าที่ทางพุทธิปัญญาอื่น ๆ (Cognitive functions) อื่นๆ เช่น ความจำ การรับรู้ ความคิด ฯลฯ ก็จะเสียไปด้วย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ลักษณะสำคัญในการวินิจฉัยภาวะ Delirium

Acute onset and fluctuating course of

1. **Altered consciousness** : Drowsiness or Agitated
2. **Altered Attention** : Distractibility, Perseveration, Impaired digit span
3. **Consequences** :
 - **Abnormal Cognitive function** : Disorganized thinking, Visuospatial deficit, apraxia, agnosia etc.
 - **Disorientation & Impaired Memory**
 - **Abnormal perception** -Illusion, Hallucination
 - **Abnormal Autonomic Function** : increase heart rate, sweating
 - **Abnormal Motor** : Tremor, Asterexis esp hepatic encephalopathy
 - **Sleep-wake cycle abnormality**
 - **Abnormal Mood** esp Fear, Apathy

ในทางปฏิบัติแพทย์มักจะสังเกตความผิดปกติของสมาธิได้จากการพิจารณาการเพ่งความสนใจ (focus attention) ได้จาก ระหว่างที่พูดคุยกับแพทย์นั้น ไม่ว่าจะมึ่สิ่งใดเปลี่ยนแปลงรอบตัว ผู้ป่วยจะหันเหความสนใจไปทำสิ่งนั้นทันที (distractibility) อาจจะมีการ

กระทำซ้ำๆ (Perseveration) ทั้งการเคลื่อนไหว การพูด ความคิด ซึ่งบ่งความผิดปกติของสมาธิในการ เปลี่ยนความสนใจ (Shifting attention) ส่วนสมาธิใน แ่งคงความสนใจ (Sustain attention) แพทย์มักจะขอให้ ผู้ป่วยพูดตัวเลขตามที่แพทย์บอก (Digit Span) ซึ่งจะ พบว่าผู้ป่วยพูดตามได้ไม่ถึง 5 หลัก (ค่าปกติ 7 ± 2 หลัก)

อาการอื่น ๆ ที่ตรวจพบร่วมกับภาวะ Delirium มักเป็นผลตามมาที่เกิดจากความผิดปกติของระดับ ความรู้สึกและสมาธิ ซึ่งเป็นหน้าที่พื้นฐานของพุทธิปัญญา (Cognition) จะทำให้ตรวจพบความผิดปกติของพุทธิ ปัญญา ในทุกๆ ด้าน⁽¹⁶⁾ นับตั้งแต่ความคิดสับสนไม่เป็น ระบบ (Disorganized thinking) ซึ่งจะแสดงออกมา ทางการพูดที่จับไม่ได้ใจความ ไม่มีความต่อเนื่อง, มี อาการหลงลืม (Amnesia) แม้แต่วันเวลา, สถานที่และ บุคคล เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วถ้าถูกถามถึงเหตุการณ์ ที่เกิดขึ้นขณะมีอาการ Delirium ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มัก จะจำไม่ได้ หรือคล้ายกับว่าฝันไป มักจะพบอาการอื่นๆ ที่เป็นความบกพร่องของพุทธิปัญญา เช่น Apraxia, Agnosia, Dyscalculia, Agraphia, Anomia ฯลฯ

ความผิดปกติของการรับรู้ (Abnormal Perception) ก็จะทำให้เกิดอาการทาง Neuropsychiatry เช่น อาจเห็นสายน้ำเกลือเป็นงู (Illusion), เห็นภาพ หลอน (Visual hallucination) ตลอดจนอาการหลอน ประสาท (hallucination) ทางอื่น เช่น Somatic Hallu- cination (มักพบร่วมกับการใช้สารเสพติด), Olfactory hallucination ฯลฯ ซึ่งความคิดที่ผิดปกติร่วมกับอาการ หลอนประสาท จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการตื่นกลัว ตระหนก ตกใจง่าย หวาดระแวงว่าจะมีคนมาทำร้าย⁽¹⁷⁾

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น แต่ก็มีบางส่วนหรือในระยะท้ายที่การเคลื่อนไหวน้อยลง ร่วมไปกับอาการซึมลงและขาดการตอบสนองทางอารมณ์ ต่อสิ่งแวดล้อม (Apathy) นอกจากนั้นยังมีการเคลื่อนไหว ผิดปกติที่อยู่นอกเหนือการควบคุม (Involuntary movement) ซึ่งอาจบ่งสาเหตุของ Delirium ได้ เช่น Tremor หรือ Asterexis ในผู้ป่วย Hepatic Encephalopathy, Myoclonus ในผู้ป่วย Uremia ฯลฯ

ความผิดปกติของวงจรการนอน เป็นลักษณะ เด่นของ Delirium เพราะจะมีลักษณะที่บ่งการ เปลี่ยนแปลงกลับไปกลับมา (fluctuation) จะมีลักษณะ ง่วงเหงาหาวนอนในเวลากลางวัน แต่จะตื่นตัวในเวลา กลางคืน ญาติที่นอนเฝ้าหรือผู้ป่วยที่อยู่เตียงข้าง ๆ จะ เป็นผู้ที่ให้ประวัติส่วนนี้ได้ชัดเจนที่สุด

ระบบประสาทอัตโนมัติจะมีการทำงานมากขึ้น และมีอาการหัวใจเต้นเร็วขึ้น, เหงื่อออก, ม่านตาขยาย ฯลฯ อาการดังกล่าวจะเด่นชัดถ้าเป็น Delirium ที่มีสาเหตุ มาจากการหยุดสุราหรือยาที่กดประสาท

Ross et al (1991)⁽¹⁸⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วยอายุรกรรม ที่มีอาการ Delirium ทั้งหมด 48 ราย โดยแบ่ง ผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่วุ่นวายตื่นตัว (Activated) 19 ราย และกลุ่มเชื่องซึม (Somnolent) 39 ราย โดยควบคุม ระดับความรุนแรงของอาการ Delirium ให้แตกต่างกัน น้อยมาก โดยเปรียบเทียบจากระดับคะแนนของ Mini- Mental State Examination, Digit Span และความ รุนแรงของความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว พบว่า 31% ของผู้ป่วยมี Hallucinations หรือ Delusions หรือพบทั้ง 2 อาการ (24% Hallucinations และ 18% พบ Delusions) โดยพบในผู้ป่วยกลุ่ม Activated มากกว่ากลุ่มเชื่องซึม

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

อาการเริ่มต้นมักจะเกิดขึ้นอย่างฉับพลันและมี การเปลี่ยนแปลงกลับไปกลับมา การดำเนินโรคต่อมา มักจะขึ้นกับสาเหตุว่าแก้ไขได้หรือไม่ ถ้าสาเหตุแก้ไขได้ อาการก็จะกลับมาเป็นปกติ ถ้าไม่พบสาเหตุแต่สาเหตุ นั้นไม่รุนแรงการรักษาแบบประคับประคองจะช่วยให้ อาการดีขึ้น โดยปกติมักจะไม่เกิน 1 สัปดาห์ แต่ถ้าอายุ มากและมีปัจจัยเสี่ยงสูงอาการมักจะคงอยู่นาน บางราย อาจจะเป็นเดือน หรือมีการดำเนินโรคไปเป็นโรคสมอง เสื่อม (Dementia) ได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนมาก ที่มีอาการ Dementia ตามหลังภาวะ Delirium มักจะมี ประวัติอาการหลงลืมอยู่ก่อนแล้ว^(7,9,10)

Pompei et al (1994) ศึกษาภาวะ Delirium

ในผู้ป่วยสูงอายุ พบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่มี Delirium จะต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่พบ Delirium⁽¹⁴⁾ Inouye et al (1989) ได้รายงานถึงภาวะแทรกซ้อนเช่น โรคปอดบวมที่เกิดจากการสำลักในผู้ป่วยสูงอายุที่มี Delirium เกิดได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี Delirium ถึง 6 เท่า⁽¹⁹⁾ การศึกษาในผู้ป่วยโรคเอดส์ Fernandez et al (1989) พบว่าผู้ป่วยโรคเอดส์เพียงแค่ 37% เท่านั้นที่มีสมรรถภาพทางพุทธิปัญญากลับคืนมาอย่างสมบูรณ์หลังจากเกิด Delirium⁽²⁰⁾

ในแง่ของอัตราการตายยังเป็นปัญหาอยู่ว่าอัตราการตายที่พบสูงขึ้นในผู้ป่วย Delirium มีสาเหตุมาจากการเกิด Delirium โดยตรงหรือเกิดจากโรคทางกายที่รุนแรง⁽²¹⁾ Francis et al (1990) ศึกษาในผู้ป่วย Delirium สูงอายุที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่าถ้าควบคุมปัจจัยความรุนแรงของโรคทางกาย จะไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่เกิด Delirium และกลุ่มที่ไม่พบ Delirium⁽⁹⁾ Van Hermert et al (1994) ได้ติดตามผู้ป่วย Delirium 519 รายไปในระยะ 5 ปี พบอัตราการตาย 26% แต่พบว่าอัตราตายสัมพันธ์กับโรคทางกายมากกว่าภาวะ Delirium⁽²²⁾

แต่อย่างไรก็ตามแพทย์ไม่ควรประมาทอัตราการตายในผู้ป่วย Delirium Trzepacz et al พบว่าผู้ป่วย Delirium 25% เสียชีวิตภายใน 6 เดือน,⁽²³⁾ Rabins และ Folstein (1982) พบอัตราการตายเพิ่มขึ้นถึง 5.5 เท่าในผู้ป่วย Delirium เมื่อเทียบกับผู้ป่วย Dementia⁽²⁴⁾ Francis (1992) พบอัตราการตายของผู้ป่วย Delirium สูงอายุสูงมากในระยะแรก (Short term mortality)⁽²⁵⁾

ส่วนการพยากรณ์โรคในระยะยาวพบว่า Delirium ยังสัมพันธ์กับอัตราการตายในระยะยาวที่สูงขึ้นและโอกาสที่จะกลับมาทำงานได้ตามปกติใช้เวลานานขึ้น⁽²⁵⁾ หรือโอกาสที่จะอยู่เพียงลำพังและช่วยเหลือตนเองได้ลดน้อยลง⁽¹⁵⁾

หลักเกณฑ์และวิธีการที่จะช่วยในการวินิจฉัย

เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ Delirium ที่ใช้กัน

อยู่ในปัจจุบัน คือเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมจิตแพทย์อเมริกา (DSM IV) (ตารางที่ 3) หรือเกณฑ์การวินิจฉัยตามองค์การอนามัยโลก (ตารางที่ 4) โดยมีกระบวนการ คือ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3. DSM IV Diagnostic criteria for Delirium.

-
- A. Disturbance of consciousness (i.e., reduced clarity of awareness of the environment) with reduced ability to focus, sustain, or shift attention.
 - B. A change in cognition (such as memory deficit, disorientation, language disturbance) or the development of a perceptual disturbance that is not better accounted for by a preexisting, established, or evolving dementia.
 - C. The disturbance develops over a short period of time (usually hours to days) and tends to fluctuate during the course of the day.
 - D. There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the disturbance is caused by the direct physiological consequences of a general medical condition.
-

ตารางที่ 4. ICD 10 Diagnostic Guidelines for Delirium.

For a definite diagnosis, symptoms, mild or severe, should be present in each one of the following areas:

- (a) impairment of consciousness and attention
- (b) global disturbance of cognition
- (c) psychomotor disturbances
- (d) disturbance of the sleep - wake cycle
- (e) emotional disturbances,

The onset is usually rapid, the course diurnally fluctuating, and the total duration of the condition less than 6 months. The above clinical picture is so characteristic that a fairly confident diagnosis of delirium can be made even if the underlying cause is not clearly established. In addition to a history of an underlying physical or brain disease, evidence of cerebral dysfunction (e.g. an abnormal electroencephalogram, usually but not invariably showing a slowing of the background activity) may be required if the diagnosis is in doubt.

ตารางที่ 5. วิธีการที่จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะ Delirium.

Review History : *Identify Risk Factors*

Interview capable informants (family member, Other patients beside INDEX patient) and **review nurse notes for**

- : *Disorientation*
- : *Illusion or Hallucination esp Visual*
- : *Acute onset and fluctuating course*

Brief Neuropsychiatric Testing focus on

- : *level of consciousness*
- : *Inattention : digit span, serial 7's etc. look for distractibility and perseveration*

Laboratory Workup

Standard routine : *PG, Bun/Cr, Electrolyte (include Ca), LFT,*

Plasma glucose UA, EKG, CXR

Special test : *EEG*
: *CT&MRI (if suspect stroke, Space Occupying lesion)*
: *LP&CSF examination (if suspect CNS infection)*

1. ดูประวัติของผู้ป่วยจากบันทึกอย่างละเอียด ค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดภาวะ Delirium

2. สัมภาษณ์พยาบาลประจำเตียง, ผู้ป่วยข้างเตียง, คนเฝ้าผู้ป่วย พยายามซักถามค้นหาอาการสับสนไม่รู้วันเวลา, สถานที่ และบุคคล อาการหลอนประสาท โดยเฉพาะทางด้านภาพ เช่น Visual Illusion, Visual hallucination ฯลฯ อาการที่เกิดขึ้นอย่างฉับพลันและมีการดำเนินโรคกลับไปกลับมา โดยเฉพาะอาการแย่งลงในเวลากลางคืน และดูเหมือนปกติในเวลากลางวัน

3. การตรวจทางจิตประสาท โดยเน้นที่การตรวจระดับความรู้สึกตัวและสมาธิ เช่น Digit Span, Serial 7's รวมทั้งสังเกตลักษณะ Distractibility และ Perseveration

4. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะการตรวจคลื่นสมอง (EEG มักจะพบช้าลงแบบทั่วไปและสมมาตรกันทั้งชายและขวา (Generalized symmetrical slowing in the theta and delta range) ยกเว้นถ้าภาวะ Delirium เกิดจากการถอนสุราหรือยากดประสาท จะพบคลื่นสมองชนิด low voltage fast activity^(21,28) การตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นจะมีการตรวจมาตรฐาน ที่จะส่งตรวจทุกรายและการส่งชนิดพิเศษตามแต่สาเหตุที่สงสัยในแต่ละราย

ปัจจุบันการวินิจฉัย Delirium ที่ยอมรับเป็นมาตรฐาน (Gold Standard) คือการวินิจฉัยทางคลินิก ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีประโยชน์มากที่สุด ได้แก่ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)⁽²⁹⁾ ในขณะที่

นี้ได้มีแบบสอบถามมากมายที่จะช่วยในการวินิจฉัย Delirium^(21,31) เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE)⁽³²⁾, Delirium Rating Scale (DRS)⁽³³⁾, Confusion Assesment Method⁽³⁴⁾, Delilium Symptom Interview⁽³⁵⁾ เป็นต้น

การวินิจฉัยแยกโรคและการค้นหาสาเหตุ

การวินิจฉัยภาวะ Delirium มักจะมีความ สับสนกับภาวะวิกลจริต (Psychosis), โรคสมองเสื่อม (Dementia), Catatonia และ Conversion disorder ในทางปฏิบัติถ้าผู้ป่วยมีลักษณะเข้ากับลักษณะที่ชวน สงสัยว่าอาการทางจิตเกิดจากพยาธิสภาพทางกาย (Organic Mental Disorder)(OMD) (ตารางที่ 6) จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไป

ตารางที่ 6. ลักษณะที่ชวนให้สงสัยว่าอาการทางจิตเกิดจากพยาธิสภาพทางกาย (OMD).

O-R-G-A-N-I-C

Onset : First & Acute

Recent medication or intervention : Prior to onset of mental symptoms

Geriatric

Atypical Features : Non-auditory hallucination, Illusion

Absent of premorbid personality, psychiatric history in family

Neurologic symptoms : Aphasia, Apraxia, Agnosia, Visuospatial deficit etc

Illnesses: esp CNS disorders

Course : fluctuation

Cognitive function impairment : Disorientation , Inattention, Dysexecution etc.

ผู้ป่วยวิกลจริตไม่ว่าจะเกิดจากโรคจิตเภทหรือโรคทางอารมณ์ชนิดคลุ้มคลั่ง (Mania) จะมีอาการ วุ่นวายความคิดสับสน ทำให้แยกได้ลำบากจากภาวะ Delirium รวมทั้งผู้ป่วยมักจะมีส่วนร่วมในการประเมิน และไม่ยอมนอนเลยดูเหมือนว่าวุ่นวายมากในเวลา กลางคืน แต่ถ้าสังเกตอย่างใกล้ชิดจะพบว่าจริงๆ แล้ว ผู้ป่วย โรควิกลจริตก็วุ่นวายสับสนในเวลากลางวันเหมือนกัน และการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมในผู้ป่วย Delirium จะดูสับสนงง ๆ เนื่องมาจากการเสียระดับความรู้สึกตัว รวมทั้งความสับสนเวลา สถานที่ และบุคคล ลักษณะ ของประสาทหลอนในผู้ป่วย Delirium มักจะเป็นทาง

ภาพมากกว่าทางเสียง ถ้าผู้ป่วยยอมร่วมมือการตรวจคลื่นสมอง (EEG) ในผู้ป่วย Delirium จะแสดงลักษณะ ช้าลงอย่างชัดเจน ส่วนภาวะวิกลจริตชนิดซึมเศร้าผู้ป่วย มักจะลดการเคลื่อนไหวลงจนอยู่หนึ่ง ๆ ไม่เคลื่อนไหว ไม่รับประทานอาหาร ดูเหมือน Delirium ชนิดซึ่มซอม การตรวจ EEG ก็จะช่วยแยกโรคได้ชัดเจน อย่างไรก็ตามประวัติของผู้ป่วยจะเป็นส่วนสำคัญที่สุดในการวินิจฉัยแยกโรค

ส่วนการแยกภาวะ Delirium ออกจาก Dementia นั้นพิจารณาได้จากตารางที่ 7

ตารางที่ 7. ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันระหว่าง Delirium และ Dementia

	Delirium	Dementia
Early warning:	Inattention Disorientation esp time, a sequence of recent event	Disorder of memory esp. recent memory
Full syndromes:	Abrupt onset Brief duration Inattention Fluctuating course (Worse at night) Thought content usually rich Diffuse slowing EEG	Gradual onset Often chronic Usually intact Normal Improverish Normal or mild slowing

การพิจารณาสาเหตุตามตารางที่ 8 จะช่วยให้พบต้นเหตุ และช่วยในการรักษา ในกลุ่มผู้สูงอายุต้องระวังภาวะที่พบบ่อยคือ Stroke, การติดเชื้อ โดยเฉพาะทางเดินปัสสาวะ, อุจจาระอุดตัน (fecal impaction) ฯลฯ

ตารางที่ 8. สาเหตุทางกายที่ก่อให้เกิด Delirium

D-E-M-E-N-T-I-A

- Drug & Toxin, Degenerative diseases:** Alcohol, Anticholinergic drug, Alzheimer's disease
- Epilepsy :** Postictal & Ictal Confusion
- Metabolic & Endocrine:** Thyroid disease, Electrolyte imbalance
- Eye & Ear:** Sensory deprivation
- Nutrition :** Wernicke encephalopathy, Vit B12 , Folate imbalance
- Trauma & Tumor:** post traumatic delirium
- Infection & Immunology:** CNS infection, SLE encephalopathy
- Anoxia:** Shock, Cerebrovascular disease

การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะ Delirium (ตารางที่ 9) แพทย์จะต้องตระหนักและมุ่งค้นหา (Identify) ภาวะ Delirium และสังเกตความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัวและสมาธิ (ตารางที่ 3,4) ตลอดจนปัจจัยเสี่ยงต่างๆ (ตารางที่ 1) ที่ชวนให้สงสัยว่าอาการรบกวนที่เกิดขึ้นเกิดจากภาวะ Delirium หลังจากนั้นแพทย์จะต้องค้นหาสาเหตุให้ละเอียดที่สุด (ตารางที่ 8) เพราะส่วนใหญ่จะแก้ไขได้ หลังจากนั้นวิธีการที่เหลือเป็นการรักษาตามอาการดังนี้คือ⁽³⁶⁾ (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9. แนวทางการรักษาภาวะ Delirium

1. Identify delirium
2. Search and eliminate underlying causes
3. Environmental Manipulation
4. Supportive Physical condition and medication
5. Continuous monitoring patients

การดัดแปลงสิ่งแวดล้อมให้เป็นที่คุ้นเคยแก่ผู้ป่วย โดยการอธิบายสิ่งต่าง ๆ รวมถึงเครื่องมือแพทย์รอบตัวผู้ป่วย อาจจะวางรูปครอบครัวผู้ป่วยไว้ใกล้ ๆ และอนุญาต

ให้ญาติมาเยี่ยมได้บ่อยขึ้น พยายามบอกผู้ป่วยถึงวันเวลา สถานที่ที่ผู้ป่วยอยู่และบุคคลต่าง ๆ บ่อย ๆ เพื่อช่วยลดอาการสับสน อาจจะใช้นาฬิกา ปฏิทินที่ขีดฆ่าวันที่ผ่านไปแล้ว ไฟหัวเตียงเปิดสลักกลางวันกลางคืน รวมถึงย้ายผู้ป่วยไปอยู่ในตำแหน่งที่เห็นแสงจากภายนอกก็จะช่วยลดอาการสับสนเรื่องเวลากลางวันกลางคืนของผู้ป่วยได้ ควรจะลดเสียงต่าง ๆ ที่รบกวนผู้ป่วยให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ ถ้าผู้ป่วยสายตาและหูผิดปกติควรหาแว่นตาและเครื่องช่วยฟังให้ผู้ป่วยเพื่อช่วยในการรับรู้โลกภายนอกจะช่วยลดอาการสับสนลงได้ (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10. Environmental manipulation.

Familiarize

- : Explaining and Orienting the environment to patient
- : Put family picture nearby if possible, family members visit frequently

Structure & Reality an orientation

- : Reoriented patient frequently & Using simple communication Clock, Calender with day marked off
- : Nightlight & Natural window

Adjust sensory stimulation level

- : Decrease loud noise
- : Adjust light, Eyeglasses, Hearing aids.

Assure safety

- : Use sitter
- : Restraint if necessary

ในส่วนของตัวเองผู้ป่วยเองควรจะได้รับ การดูแลรักษาโรคทางกาย และเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ถ้าเป็นไปได้ในระยะแรกควรมีพยาบาลหรือญาติอยู่ประกบตัวต่อตัวเพราะผู้ป่วยในภาวะ Delirium อาจสับสนตกจากเตียงหรือกระโดดออกทางหน้าต่าง เนื่องจากภาพหลอนหรือสับสนนึกว่าเป็นประตู ควรหลีกเลี่ยงการมัดตัวผู้ป่วยติดกับเตียงเท่าที่จะทำได้ แต่ถ้าจำเป็นแพทย์ไม่ควรจะลงเลที่จะใช้วิธีนี้เพื่อความ

ปลอดภัยของผู้ป่วย โดยเฉพาะในกรณี que ผู้ป่วยได้ยาในขนาดที่สูงแล้วยังคุมอาการไม่ได้

หลักในการใช้ยาในผู้ป่วย Delirium (ตารางที่ 11) มีดังนี้คือ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อลดผลเสียอันจะเกิดจากการปฏิสัมพันธ์กันของยาหลายชนิด หลีกเลี่ยงยากลุ่มที่มีฤทธิ์ Anti-cholinergic⁽³⁷⁾ และ Benzodiazepine⁽³⁸⁾ เพราะจะทำให้ผู้ป่วยสับสนมากขึ้น ยกเว้น Lorazepam (Ativan)

ซึ่งจะใช้รักษาภาวะ Delirium ได้⁽¹²⁾ รวมถึงกรณี Delirium ที่เกิดจากการถอนเหล้า ซึ่งยากกลุ่ม Benzodiazepine เป็นยาหลักในการรักษา⁽³⁹⁾ แต่อย่างไร

ก็ตามได้มีรายงานการใช้ Benzodiazepine คู่กับ ยาด้านวิกลจริต เช่น Halopoidal ได้ผลในผู้ป่วย Delirium⁽⁴⁰⁾

ตารางที่ 11. แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วย Delirium

1. Avoid polypharmacy
2. Avoid most psychoactive drug esp . benzodiazepine (except in case of benzodiazepine and alcohol withdrawal)
 - . Anticholinergic drug
 - . Sedative-hypnotic
3. Haloperidol as low as possible
 - . elderly or mild delirium 0.5-2.5 mg IM OR IV
 - . Severe delirium 5 mg IM OR IV

Oral dose : 1.5 times higher than the parenteral dose

Aware side effect : esp. Akathisia

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะ Delirium คือ Haloperidol^(12,29,36) ซึ่งมีฤทธิ์ Anticholinergic น้อยกว่า ยาด้านวิกลจริตตัวอื่น⁽²¹⁾ รวมถึงแพทย์ส่วนใหญ่ก็คุ้นเคยกับการใช้และผลข้างเคียงที่เกิดจากยาดังนี้ขนาดที่ให้มักจะทำให้พยายามให้ขนาดน้อยที่สุดที่ควบคุมอาการได้วันแรกๆ มักจะให้ทางกล้ามเนื้อหรือเข้าเส้น ในผู้ป่วยสูงอายุมักจะเริ่มจากขนาด 0.5-2.5 มก.ให้ซ้ำได้ทุก 30-60 นาที ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุไม่มากหรือมีอาการรุนแรงเริ่มที่ 5 มก.ต่อครั้ง โดยขนาดรวมได้ถึง 50 มก.ต่อวัน⁽⁴¹⁾ ในวันถัดมาถ้าอาการดีขึ้นจะเปลี่ยนเป็นการให้รับประทานขนาดประมาณ 1.5 เท่าของขนาดที่ใช้ทางกล้ามเนื้อหรือเส้นเลือด⁽⁴¹⁾ แพทย์ควรระวังผลข้างเคียงของยา Haloperidol โดยเฉพาะ Akathisia ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกหงุดหงิดอยู่หนึ่งไม่ได้ ทำให้วุ่นวายมากขึ้นดูเหมือนว่าภาวะ Delirium แย่ลง และแพทย์จะให้ Haloperidol เพิ่มขึ้นจะทำให้อาการ Akathisia เป็นมากขึ้น ส่วนยาอื่นๆ ที่ใช้ช่วยในการนอนในผู้ป่วย Delirium ได้แก่ Hydroxyzine (Atarax) 25-100 มก.⁽¹²⁾

ยาด้านวิกลจริตอื่นๆ ที่ใช้รักษาอาการสับสนวุ่นวายใน Delirium ได้แก่ Thiothixene (Navane) และ Droperidol⁽⁴²⁾ โดยเฉพาะ Droperidol ซึ่งใช้โดยวิสัญญีแพทย์ ในการวางยาสลบผู้ป่วยและควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียน ยาดังนี้จะมีฤทธิ์ในการสงบผู้ป่วยมากกว่า Haloperidol แต่มีฤทธิ์ทำให้ความดันต่ำได้ มีการทดลองแบบ Double-blind เพียงเรื่องเดียว โดยเปรียบเทียบยา Haloperidol กับ Droperidol ในผู้ป่วย delirium ที่กำลังวุ่นวาย พบว่ายา Droperidol จะสงบผู้ป่วยได้เร็วกว่า Haloperidol⁽⁴³⁾ ส่วนยาด้านวิกลจริต (Antipsychotic) อื่น ๆ เช่น Chlorpromazine (Malcine, Largactil) และ Thioridazine (Melleril) มักจะพยายามหลีกเลี่ยง เพราะผลข้างเคียงที่จะทำให้ความดันต่ำและมีฤทธิ์ Anticholinergic ที่อาจจะทำให้ Delirium สับสนมากขึ้นได้^(29,38)

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ Delirium

ในการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของภาวะ Delirium แบ่งได้เป็น 2 ระดับ คือ

1. ระดับเซลล์และสารสื่อประสาท พบว่าการลดลงของขบวนการเมตาโบลิซึมแบบ Oxidative ในสมอง^(10,12) มีส่วนสำคัญในการเกิดภาวะ Delirium ซึ่งการลดลงของเมตาโบลิซึมนี้อาจจะเกิดจากการขาดออกซิเจน (hypoxia)⁽⁴⁴⁾ การลดลงของสารที่ปรับสมดุลระดับน้ำตาลในเลือด⁽⁴⁴⁾ การขาดวิตามิน⁽⁴⁵⁾ สารพิษต่างๆ เช่น ภาวะตับวาย⁽⁴⁵⁾ หรือมีสารสื่อประสาทเทียม (false neurotransmitters) เกิดขึ้น นอกจากนี้ความผิดปกติการส่งสัญญาณที่ Synapse ของเซลล์ประสาทก็เป็นสาเหตุของ Delirium

Cholinergic Model : การลดลงของการสร้าง Acetylcholine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีส่วนสำคัญทั้งในการคงระดับความรู้สึกตัว (level) และองค์ประกอบของความรู้สึกตัว (content) จะทำให้เกิด Delirium เช่น การเกิดภาวะ Delirium จากสาร Anticholinergic^(37,46,47) การรักษาภาวะ Delirium ได้ด้วยสาร Anticholinesterase inhibitor เช่น physostigmine⁽⁴⁸⁾ การลดการการสร้าง Acetylcholine ใน Hepatic Encephalopathy⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้ Acetylcholine ยังเกี่ยวข้องกับวงจรการนอนเป็นตัวทำให้เกิดการนอนแบบ Slow-wave ดังนั้นในภาวะ Delirium จึงมีความผิดปกติในวงจรการนอนของผู้ป่วย ทำให้สับสนในเวลากลางวัน แต่หลับในเวลากลางคืน

สารสื่อประสาทอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Monoamine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทสำคัญของ Ascending reticular activating system (ARAS) และทำงานร่วมกับ Acetylcholine โดยที่ Acetylcholine ทำหน้าที่เพิ่มสมาธิ ส่วน Monoamine จะมีส่วนในการลดการตอบสนองต่อสิ่งเร้าแบบอัตโนมัติ จึงทำให้มีสมาธิในการเลือกที่จะตอบสนองต่อสิ่งเร้าเฉพาะอย่างได้⁽⁵⁰⁾ นอกจากนี้ยังตรวจพบระดับของ Noradrenaline (NA)⁽⁵¹⁾ และสารอนุพันธ์ (metabolite) 3-methoxy, 4-hydroxyphenylglycol (MHPG) ลดลงในน้ำไขสันหลังของ

ผู้ป่วย Delirium⁽⁵²⁾ ยาที่เกี่ยวข้องกับ Monoamine เช่น Propanolol มีส่วนทั้งเป็นสาเหตุให้เกิด⁽⁵³⁾ และรักษาภาวะ Delirium⁽⁵⁴⁾

Gamma-Aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง และ Glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นเกี่ยวข้องกับภาวะ Delirium โดยเฉพาะในกรณีที่เกิดจากการถอนยาเสพติดประสาท จะพบการลดลงของ GABA⁽⁵⁵⁾

Serotonergic System มีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการหลอนประสาททางภาพที่เกิดจากยาหลอนประสาทกลุ่ม LSD⁽⁵⁶⁾ และยากลุ่มนี้จะทำให้เกิด Oneroid State ซึ่งมีอาการเหมือน Delirium⁽⁴²⁾

ส่วน Dopaminergic System ยังไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ Delirium⁽⁴²⁾ แม้ว่ายาต้านวิกลจริตที่ใช้รักษาอาการ Delirium ส่วนใหญ่มีฤทธิ์เป็น Antidopamine ก็ตาม

2. ระดับมหากายวิภาค แม้ว่าภาวะ Delirium มักจะเกิดจากการสูญเสียการทำงานของสมองแบบทั่วไป แต่ในบางกรณีความผิดปกติเฉพาะที่ เช่น Thalamus⁽⁵⁷⁾ และ Right hemisphere⁽⁵⁸⁾ โดยเฉพาะ Right Parieto-occipital⁽⁵⁹⁾ ทำให้เกิดภาวะ Delirium ได้

สรุป

กลุ่มอาการ Delirium เป็นกลุ่มอาการทางสมองที่เกิดจากความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัวและสมาธิ ทำให้มีการสูญเสียหน้าที่ทางพุทธิปัญญาอื่น ๆ ตามมา มักจะเกิดขึ้นฉับพลันและมีอาการเปลี่ยนแปลงกลับไปกลับมา การค้นหาสาเหตุและกำจัดเป็นส่วนสำคัญที่สุดในการรักษา ในกรณีที่ไม่พบสาเหตุ การใช้ยาเช่น Haloperidol และการปรับสภาพแวดล้อมรวมถึงการรักษาแบบประคับประคอง ตลอดจนการเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดจะช่วยในระดับมหากายวิภาค สาเหตุของ Delirium มักจะเกิดจากการสูญเสียการทำงานแบบทั่วไปของสมองใหญ่หรือในระบบควบคุมการตื่นตัว (ARAS) สารสื่อประสาทที่มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิด Delirium คือ Acetylcholine แต่อย่างไรก็ตามสารสื่อประสาทตัวอื่นๆ

เช่น Monoamine, GABA ฯลฯ ก็มีส่วนร่วมในพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด Delirium การวินิจฉัยและรักษา Delirium อย่างทันต่วงที่จะช่วยลดอัตราการตายและระยะเวลาของผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล

อ้างอิง

1. Wise MG. Delirium. In: Yudofsky SC, Hales RE, eds. Textbook of Neuropsychiatry 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1992:397-426
2. Levkoff S, Cleary P, Liptzin B, Evans DA. Epidemiology of delirium: an overview of research issues and findings. Int Psychogeriatric 1991 Winter(2);3:149-67
3. Johnson JC, Gottlieb GL, Sullivan E, Wanich C, Kinoshian B, Forcica MA, Sims R, Hogue C. Using DSM III criteria to diagnosis delirium in elderly general medical patients. J Gerontol 1990 May ; 45(3):113-9
4. Paholpak S. Psychiatric consultation at Srinarind Hospital : a report on 271 cases. J Med Assoc Thai 1991 Aug;74(8):329-36
5. Nilchaikovit T. Delirium and other organic Mental Disorders in : Psychiatric Consultation at Ramathibodi Hospital (1985) J Psychiatr Ass Thailand 1988,33(2):61-7
6. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, Reilly CH, Pilgrim DM. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. Arch Intern Med 1992 Feb;152(2):334-40
7. Erkinjuntti T, Wikstrom J, Palo J, Autio L. Dementia among medical inpatients: Evaluation of 2000 consecutive admission. Arch Intern Med 1986 Oct;146(10): 1923-6
8. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, Evans DA. Risk factors for delirium in hospitalized elderly JAMA 1992 Feb 12;267 (6): 827-31
9. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. JAMA 1990 Feb 23;263 (8): 1097-101
10. Lindsay J, Macdonald A, Starke I. Delirium in the Elderly. Oxford: Oxford University Press, 1990.
11. William P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. J Am Geriatr Soc 1992 Aug;40(8):759-67
12. Lipowski ZJ. Delirium. Acute Confusional States. New York: Oxford University Press, 1990
13. Levkoff SE, Besdine RW, Wetle T. Acute confusional states (delirium) in hospitalized elderly. Ann Rev Gerontol Geriatr 1986;6:1-26
14. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye Sk, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcome and predictors. J Am Geriatr Soc 1994 Aug ; 42(8):809-15
15. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older patients with

- delirium. *J Am Geriatr Soc* 1992 Jun; 40(6):601-6
16. Cummings JL. *Clinical Neuropsychiatry* Orlando. New York Grune & Stratton, 1985.
 17. Lipowski ZJ. Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am* 1992 Jun ;15 (2):335-46
 18. Ross CA, Peyser CE, Shapiro I, Folstein MF. Delirium: phenomenologic and etiologic subtypes. *Int Psychogeriatric* 1991 Winter; 3(2):135-47
 19. Inouye S, Horwitz R, Tinetti M. Acute confusional states in the hospitalized elderly : incidence, factors and complication. *Clin Res* 1989 Apr;37(2):524 A
 20. Fernandez F, Levy JK , Mansell PW. Management of delirium in terminally ill AIDS patients. *Int J Psychiatr Med* 1989; 19(2):165-72
 21. Caine ED, Grossman H, Lyness JM. Delirium, dementia, and amnestic and other cognitive disorders and mental disorders due to a general medical condition. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
 22. Van Hemert AM, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Vorstenbosch M. Excess mortality in general hospital patients with delirium: a 5 year follow-up of 519 patients seen in psychiatric consultation. *J Psychosomatic Res* 1994 May ; 38(4): 339-46
 23. Trzepacz PT, Teague GB, Lipowski ZJ. Delirium and other organic mental disorder in a general hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 1985 Apr;7(2):101-6
 24. Rabins PV, Folstein MF. Delirium and dementia; diagnostic criteria and fatality rates. *Br J Psychiatry* 1982 Feb;140:149-53
 25. Francis J. Delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1992 Aug;40 (8):829-38“
 26. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, ed 4th ed Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
 27. World Health Organization. *The ICD 10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.
 28. Pro JD, Wells CE. The use of electroencephalogram in the diagnosis of delirium. *Dis Nerv Syst* 1977 Oct;38 (10):804-8
 29. Wise MG, Groy KF. Delirium, Dementia, and Amnestic disorders. In: Habs RE, Yudofeky SC, Talbott JA, eds. *Text of Psydiatry* 2rd ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
 30. Trzepacz PT. A review of delirium assessment instruments. *Gen Hosp Psychiatry* 1994 Nov;16(6):397-405
 31. Trzepacz PT, Dew MA. Further analysis of the Delirium Rating Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 1995 Mar;17(2):75-9
 32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98
 33. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatr Res* 1988 Jan;23(1):89-97

34. Inouyes, SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Classifying confusion; the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990 Dec 15; 113(12):941-8
35. Levkoff S, Liptzin B, Cleary P, Reilly CH, Evans D. Review of research instruments and techniques used to detect delirium. *Int Psychogeriatric* 1991 Winter;3(2): 253-71
36. Trzepacz PT. Delirium. In: Silver JM, Yudofsky SC, Hales RE, eds. *Neuropsychiatry of Traumatic Brain Injury*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994: 189-218
37. Christensen RC. Misdiagnosis of anticholinergic delirium as schizophrenic psychosis. *Am J Emerg Med* 1995 Jan;13(1): 117-8
38. Salzman C. *Clinical Geriatric Psychiatry*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
39. Schvackit MA. Alcohol-related Disorders. In: Kaplan HJ, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol.1. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:775
40. Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WE. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 1989 Dec; 146(12): 1598-601
41. Kaplan I, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Wilkins & Wilkins, 1995:775
42. Tune L, Ross C. Delirium. In: Coffey CE, Cummings JL, eds. *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994:352
43. Resnick M, Burton BT. Droperidol vs haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *J Clin Psychiatry* 1984 Jul;45(7):298-9
44. Siesjo BK, Johannsson H, Norberg K. Brain function, metabolism and blood flow in moderate and severe arterial hypoxia. In: Ingvar DH, Lassen NA, eds. *Brain Work: Proceeding of the Alfred Benzon Symposium VIII*. Copenhagen, Munksgaard, 1976:101-19
45. James JH, Ziparo V, Jeppsson B. Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance and blood-brain amino acid transport; a unified theory of portal-system encephalopathy. *Lancet* 1979 Oct13;2(8146): 772-5
46. Blazer DG 2d, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W. The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983 Jan;38(1):31-5
47. Tune LE, Damlorji NF, Holland A, Gerdner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of Post operative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981 Sep 26;2(8248):651-3
48. Milam SB, Bennett CR. Physostigmine reversal of drug-induced paradoxical excitement. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1987 Apr;16(2):190-3

49. Sherlock SPV. Diseases of the Liver and Biliary System. 7th ed. Oxford: Blackwell, 1985.
50. Singh MM. Cholinergic mechanisms, adaptive brain processes and psychopathology. In: Singh MM, Warburton DM, Lal H, eds. Central Cholinergic Mechanisms and Adaptive Dysfunctions. New York: Plenum, 1985:353-97
51. Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Lake CR. CSF levels of norepinephrine during alcohol withdrawal. Arch Neural 1981 May;38(5):289-92
52. Fujimoto A, Nagao T, Ebara T, Sato M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites during alcohol withdrawal syndromes and recovered state. Biol Psychiatry 1983 Oct;18(10):1141-52
53. Kuhr BM. Prolonged delirium with propranolol. J Clin Psychiatry 1979 Apr;40(4):198-9
54. Petrie WM, Ban TA. Propranolol in organic agitation. Lancet 1981 Feb 7;1(8215):324
55. Haefely W. Biological basis of drug-induced tolerance, rebound and dependence. Contribution of recent research on benzodiazepines. Pharmacopsychiatry 1986 Sep;19(5):353-61
56. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. Life Sci 1984 Dec 17;35(25):2502-11
57. Santamaria J, Blesa R, Tolasa ES. Confusional Syndrome in thalamic stroke. Neurology 1984 Dec;34(12):1618
58. Mesulam MM, Waxman SG, Gerchwind N, Sabin TD. Acute confusional states with right middle cerebral artery infarctions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976 Jan;39(1):84-9
59. Koponen H, Hurri I, Stenhack U, Mattila E, Soininen H, Riekkinen PJ. Computed tomography findings in delirium. J Nerv Ment Dis 1989 Apr;177(7):226-31