



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: *ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
DELIRIUM ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ) ΚΑΙ
ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.*

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΠΡΕΚΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ
ΧΑΡΙΤΑΚΗ ΜΑΡΙΑ-ΦΩΤΕΙΝΗ

ΕΠΟΠΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΡΙΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2021

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT.....	5
Εισαγωγή.....	6
Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό Μέρος.....	8
1.1 Ορισμός του παραληρήματος.....	8
1.2 Επιδημιολογία παραληρήματος	11
1.3 Παθοφυσιολογία παραληρήματος	13
1.4 Κλινική Εικόνα.....	16
1.5 Αξιολόγηση Delirium	19
1.6 Παράγοντες Κινδύνου	21
1.7 Πρόληψη	25
1.8 Θεραπεία	28
Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία	35
2.1 Μεθοδολογία PRISMA	36
2.1.1 Διαδικασία αναζήτησης των μελετών	36
2.1.2 Διαδικασία επιλογής των μελετών	37
2.1.3 Εξαγωγή των αποτελεσμάτων	37
2.2 Διαγραμματική απεικόνιση της έρευνας	38
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης.....	53
3.1 Παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα	53
3.2 Παραλήρημα, ΜΕΘ και συγγενείς	65
3.3. Παραλήρημα και κόστος.....	66
3.4 Πρόληψη παραληρήματος.....	67
Συζήτηση.....	70
Συμπεράσματα	73
Βιβλιογραφία	76

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Το παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι συχνό στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειές του στην πρόγνωση έχουν αναγνωριστεί πρόσφατα.

ΜΕΘΟΔΟΣ. Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση. Συνολικά 12 άρθρα συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Από το σύνολο της παρούσης συστηματικής ανασκόπησης συμπεραίνεται ότι οι παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι η υποξαιμία, η λοίμωξη, η συστηματική φλεγμονή ή η μεταβολική ανισορροπία τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία οργάνων. Επίσης τα άτομα μεγάλης ηλικίας κινδυνεύουν από παραλήρημα στη ΜΕΘ. Η σήψη αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τα μέλη της οικογένειας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη μείωση της ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς με μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω στρατηγικές για την αξιολόγηση της πιστότητας παρέμβασης και τη βελτίωση της συλλογής δεδομένων. Αναφορικά με το κόστος του παραληρήματος, το συνολικό κόστος 30 ημερών ήταν 17.838 \$ (95% CI, 11.132 \$ έως 23.497 \$). Τέλος για να προβλεφθεί το παραλήρημα πρέπει να δημιουργηθούν κατάλληλα μοντέλα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Το παραλήρημα αποτελεί ένα σύνδρομο πολλών διαφορετικών αιτιών που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της συνείδησης με συνοδευτική αλλαγή στη γνωστική συνείδηση. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη, μειωμένη προσοχή, αποπροσανατολισμό, ανάπτυξη σε σύντομο χρονικό διάστημα και διακυμάνσεις.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Delirium in the ICU is common in patients treated in the intensive care unit (ICU) and yet its side effects on prognosis have just recently been recognized.

METHOD. A systematic review was conducted. A total of 12 articles were included in the study.

RESULTS. From the whole systematic review it is concluded that the risk factors for delirium in the ICU are hypoxemia, infection, systemic inflammation or metabolic imbalance which can lead to organ dysfunction. Older people are also at risk of delirium in the ICU. Sepsis is also an important risk factor for admission to the ICU. Family members play an important role in preventing and reducing the development of delirium in patients in intensive care units (ICUs) but further strategies are needed to assess intervention commitment and improve data collection. Regarding the cost of delirium, the total cost of 30 days was \$17,838 (95% CI, \$11,132 to \$23,497). Finally, in order to predict delirium, appropriate models must be established.

CONCLUSIONS. Delirium is a syndrome of many different causes characterized by a disturbance of consciousness with an accompanying change in cognitive consciousness. Characteristics of the syndrome include decreased short-term memory, impaired attention, disorientation, short-term development, and fluctuations.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με την ψυχιατρική ονοματολογία, οι διαταραχές της συνείδησης διακρίνονται σε ποσοτικές και ποιοτικές. Οι πρώτες περιλαμβάνουν: θόλωση της συνείδησης, υπνηλία, βαθύ ύπνο (νάρκη) και κώμα, ενώ οι δεύτερες παραλήρημα, ονειρικές διαταραχές, εμμονή και σύγχυση. Ωστόσο, στις ταξινομήσεις ICD-10 και DSM-5, οι διαταραχές της συνείδησης που χαρακτηρίζονται από σοβαρά και ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά εμπίπτουν σε μια κοινή έννοια, το παραλήρημα που δεν προκαλείται από αλκοόλ και άλλες ψυχοδραστικές ουσίες.

Το παραλήρημα είναι ένα συχνά εμφανιζόμενο, γηριατρικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από οξεία αλλαγή στην προσοχή και τη συνείδηση, και ιδίως βλάπτει την ικανότητα του ασθενούς να λαμβάνει, να επεξεργάζεται, να αποθηκεύει και να ανακαλεί πληροφορίες. Βέβαια, τα ελλείμματα προσοχής και οι γνωστικές και συνειδησιακές αλλαγές δεν πρέπει να συγχέονται με συνυπάρχουσες νευρογνωστικές διαταραχές (π.χ. άνοια) ή με ένα σημαντικά μειωμένο επίπεδο σύγχυσης (π.χ. καταστολή ή κώμα), καθώς το παραλήρημα μπορεί να επικαλύπτει την υποκείμενη ασθένεια, ενώ η σοβαρότητα των μεμονωμένων συμπτωμάτων που εμφανίζονται λόγω αυτού ποικίλλουν. Σύμφωνα με τον τύπο των συμπτωμάτων, το παραλήρημα μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις υποκατηγορίες: hyperactive, hypoactive and mixed.

Το παραλήρημα εμφανίζεται τόσο ως οξεία όσο και ως υποξεία, συνήθως αναστρέψιμη κατάσταση, που προκύπτει άμεσα από μια ασθένεια, δηλητηρίαση ή απόσυρση ψυχοδραστικών ουσιών, χρήση ναρκωτικών, επιδράσεις τοξινών και στρες ή τη συνδυασμένη δράση όλων των παραγόντων που αναφέρονται παραπάνω, ενώ φέρει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Το Delirium, όμως, χαρακτηρίζεται από υποδιάγνωση. Αυτό είχε οδηγήσει στην ανάπτυξη μύθων, όπως ότι το παραλήρημα δεν μπορεί να αξιολογηθεί σε παιδιά ή στους υπερήλικες με ταυτόχρονη γνωστική εξασθένηση/άνοια ή σε ασθενείς με νευρολογικό τραυματισμό. Πρόσφατα αμφισβητήθηκαν αυτοί οι μύθοι, αλλά το ζήτημα παραμένει ακόμη ανοικτό. Κι

ένα μόνο είναι σίγουρο πως το ντελίριο και η αιτία αυτής της δυσλειτουργίας θα πρέπει να εντοπίζονται άμεσα λόγω των συνεπειών τους, εντός των νοσοκομείων και ιδίως στις ΜΕΘ.

Για την αντιμετώπιση της ασθένειας αυτής, προβλέπεται τόσο φαρμακευτική χορήγηση όσο και μέθοδοι απαλλαγμένες από τη χρήση φαρμάκων. Μάλιστα, βάσει ερευνών σχετικά με τη μείωση του παραληρήματος και την αποτελεσματική του θεραπεία έγινε πρόδηλο πως οι συντονισμένες προσπάθειες είναι αποτελεσματικότερες από τις μεμονωμένες. Ακόμη, αξίζει να σημειωθεί πως, λόγω των αρνητικών συνεπειών της, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να αποφεύγεται και να αποτελεί την έσχατη λύση. Η πρώτη επιλογή θα πρέπει να βασίζεται σε προληπτικά μέτρα που χρησιμοποιούν μη φαρμακολογικές στρατηγικές και παρεμβάσεις από πλευράς νοσηλευτικού προσωπικού και προσωπικού των ΜΕΘ, ώστε να οδηγηθούμε στο αποτέλεσμα της αντιμετώπισης και ίασης των ασθενών.

Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό Μέρος

1.1 Ορισμός του παραλήρηματος

Το παραλήρημα, επίσης γνωστό ως οξεία σύγχυση, είναι μια οργανικά προκαλούμενη μείωση από μια προηγούμενη βασική ψυχική λειτουργία, η οποία αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, συνήθως ώρες έως ημέρες. Το παραλήρημα είναι ένα σύνδρομο που περιλαμβάνει διαταραχές στην προσοχή, τη συνείδηση και τη γνώση. Μπορεί επίσης να περιλαμβάνει άλλα νευρολογικά ελλείμματα, όπως ψυχοκινητικές διαταραχές (π.χ. υπερκινητική, υποκινητική ή μικτή), μειωμένο κύκλο ύπνου-αφύπνισης, συναισθηματικές διαταραχές και αντιληπτικές διαταραχές (π.χ. ψευδαισθήσεις και αυταπάτες), αν και αυτά τα χαρακτηριστικά δεν απαιτούνται για τη διάγνωση (Girard et al., 2010).

Το παραλήρημα προκαλείται από μια οξεία οργανική διαδικασία, η οποία είναι ένα φυσικώς αναγνωρίσιμο δομικό, λειτουργικό ή χημικό πρόβλημα στον εγκέφαλο που μπορεί να προκύψει από μια διαδικασία ασθένειας έξω από τον εγκέφαλο που ωστόσο επηρεάζει τον εγκέφαλο. Μπορεί να προκύψει από μια υποκείμενη διαδικασία ασθένειας (π.χ. λοίμωξη, υποξία), παρενέργεια ενός φαρμάκου, απόσυρση από φάρμακα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, χρήση παραισθησιογόνων παραληρητικών ή από οποιονδήποτε αριθμό παραγόντων που επηρεάζουν τη συνολική υγεία κάποιου (π.χ. υποσιτισμός, πόνος κ.λπ.). Αντίθετα, οι διακυμάνσεις στην ψυχική κατάσταση / λειτουργία λόγω αλλαγών σε κυρίως ψυχιατρικές διεργασίες ή ασθένειες (π.χ. σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή) δεν πληρούν, εξ ορισμού, τα κριτήρια για το «παραλήρημα» (Barr et al., 2013).

Μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί το παραλήρημα χωρίς τη σωστή καθιέρωση της συνήθους ψυχικής λειτουργίας ενός ατόμου. Χωρίς προσεκτική εκτίμηση και ιστορικό, το παραλήρημα μπορεί εύκολα να συγχέεται με έναν αριθμό ψυχιατρικών διαταραχών ή χρόνιων οργανικών συνδρόμων του εγκεφάλου λόγω πολλών αλληλεπικαλυπτόμενων σημείων και συμπτωμάτων κοινά με άνοια, κατάθλιψη, ψύχωση κ.λπ. Το παραλήρημα μπορεί να εκδηλωθεί από τη βάση της υπάρχουσας ψυχικής ασθένειας, της βασικής διανοητικής

αναπηρίας ή της άνοιας, χωρίς να οφείλεται σε οποιοδήποτε από αυτά τα προβλήματα (American Psychiatric Association, 1980).

Η θεραπεία του παραληρήματος απαιτεί τον εντοπισμό και τη διαχείριση των υποκείμενων αιτιών, τη διαχείριση των συμπτωμάτων παραληρήματος και τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, προσωρινές ή συμπτωματικές θεραπείες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του ατόμου ή για τη διευκόλυνση άλλης φροντίδας (π.χ. εμποδίζοντας τους ανθρώπους να τραβήξουν έναν αναπνευστικό σωλήνα). Τα αντιψυχωσικά δεν υποστηρίζονται για τη θεραπεία ή την πρόληψη παραληρήματος μεταξύ εκείνων που βρίσκονται στο νοσοκομείο. Ωστόσο, θα χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις όπου ένας ασθενής έχει ιστορικό άγχους, ψευδαισθήσεις ή εάν αποτελεί κίνδυνο για τον εαυτό του ή τους άλλους. Όταν το παραλήρημα προκαλείται από αλκοόλ ή ηρεμιστική υπνωτική απόσυρση, χρησιμοποιούνται συνήθως βενζοδιαζεπίνες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος παραληρήματος σε νοσοκομειακά άτομα μπορεί να μειωθεί με συστηματική καλή γενική περίθαλψη (Burns et al., 2004).

Σε μια αξιολόγηση DSM, το παραλήρημα βρέθηκε να επηρεάζει το 14-24% όλων των νοσοκομειακών ατόμων, με συνολικό επιπολασμό για τον γενικό πληθυσμό ως 1-2%, αυξάνοντας με την ηλικία, φτάνοντας το 14% των ενηλίκων άνω των 85 ετών. Μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων, το παραλήρημα βρέθηκε να εμφανίζεται στο 15-53% αυτών των μετεγχειρητικών, στο 70-87% αυτών στη ΜΕΘ, και σε έως και το 60% αυτών που βρίσκονται σε γηροκομεία ή σε μετα-οξεία περίθαλψη. Μεταξύ αυτών που χρειάζονται κρίσιμη φροντίδα, το παραλήρημα αποτελεί κίνδυνο θανάτου εντός του επόμενου έτους (Gleason, 2003).

Το παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι συχνό στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειές του στην πρόγνωση έχουν αναγνωριστεί πρόσφατα. Το περιστατικό του παραληρήματος της ΜΕΘ αυξάνει τη θνησιμότητα, τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο και τον μηχανικό εξαερισμό, το κόστος θεραπείας και τα περιστατικά γνωστικών διαταραχών. Η μελέτη του ερωτηματολογίου που πραγματοποιήθηκε από τους Kotfis et al. (2017) σχετικά

με τη διάγνωση και τη θεραπεία του παραληρήματος στη ΜΕΘ καθώς και τη στάση απέναντι στην καταστολή στην Πολωνία, αποκάλυψε την έκταση του προβλήματος στη χώρα. Τα ευρήματα ήταν ανησυχητικά δείχνουν ανεπαρκή γνώση σχετικά με το πρόβλημα μεταξύ των μελών του προσωπικού της ΜΕΘ. Το παραλήρημα στη ΜΕΘ παρακολουθείται μόνο στο 12% των ΜΕΘ. Η καταστολή > 24 ώρες προκαλείται κυρίως με βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται επίσης συχνά για τη θεραπεία παραληρήματος. Η μελέτη των Morandi et al. (2017) έχει δείξει ότι η παρακολούθηση του παραληρήματος πραγματοποιήθηκε στο 70% των ΜΕΘ, ενώ ένα αποδεδειγμένο διαγνωστικό εργαλείο χρησιμοποιήθηκε μόνο στο 42%. Ορισμένες από τις εμπλεκόμενες αιτίες της κατάστασης που παρατηρείται στην Πολωνία είναι ανεπαρκείς εκπαίδευση και καθυστερημένη εφαρμογή εργαλείων για τον εντοπισμό παραληρήματος και για τη θεραπεία με βάση τον αλγόριθμο.

Οι συστάσεις της ομάδας συγγραφέων που στόχευαν στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας του παραληρήματος της ΜΕΘ: 1) βελτίωση της εκπαίδευσης μεταξύ των μελών του προσωπικού της ΜΕΘ, ξεκινώντας από γιατρούς, 2) εισαγωγή κατευθυντήριων γραμμών για την παρακολούθηση και τη θεραπεία του παραληρήματος και της καταστολής και 3) καθημερινή χρήση εργαλείων αξιολόγησης παραληρήματος και καταστολής. Οι διαταραχές της συνείδησης που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΜΕΘ αποτελούν σοβαρό πρόβλημα λόγω της ξαφνικής ανάπτυξής τους και της φτωχής πρόγνωσης. Επομένως, πρέπει να διαγνωστούν νωρίς και να αντιμετωπιστούν δυναμικά.

Τα εργαλεία για τη διάγνωση παραληρήματος σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια είναι οι δοκιμές που επαληθεύονται στην πράξη και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από οποιοδήποτε μέλος του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης (γιατροί, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές). Η χρήση τους σε ρουτίνες εξετάσεων ασθενών με ΜΕΘ συνιστάται από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες. Εφαρμόστηκαν σε κατευθυντήριες γραμμές ως Διαχείριση του πόνου, της αναταραχής και του παραληρήματος (PAD) που δημοσιεύθηκαν από την Εταιρεία Ιατρικής Κρίσιμης Φροντίδας, γερμανικές οδηγίες DAS ή συστάσεις ομάδων εμπειρογνομόνων (eCASH). Εκτός από την παρακολούθηση, συνιστάται να εφαρμόζονται οι στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία

του παραλήπτου της ΜΕΘ είτε με βάση τη μη φαρμακολογική διαχείριση (πρώιμη διέγερση και αποκατάσταση ασθενών, βελτιωμένη υγιεινή του ύπνου) είτε τη φαρμακολογική διαχείριση (κλασικά και άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, δεξμεδετομιδίνη) (Kotfis et al., 2018).

1.2 Επιδημιολογία παραληρήματος

Τα υψηλότερα ποσοστά παραληρήματος (συχνά 50% έως 75% των ατόμων) παρατηρούνται μεταξύ εκείνων που είναι σοβαρά άρρωστοι στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ως αποτέλεσμα, αυτό αναφέρεται ως «ψύχωση ΜΕΘ» ή «ΜΕΘ σύνδρομο », όροι που έχουν εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό για τον ευρύτερα αποδεκτό όρο παραλήρημα ΜΕΘ. Από την έλευση επικυρωμένων και εύχρηστων οργάνων παραληρήματος για ασθενείς με ΜΕΘ, όπως η Μέθοδος Αξιολόγησης Σύγχυσης για ΜΕΘ ICU (CAM-ICU) και η Λίστα Ελέγχου Παραληπτικής Εντατικής Παρακολούθησης (IC-DSC) από τις εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς σε ΜΕΘ που αναπτύσσουν παραλήρημα κάθε χρόνο, έχει αναγνωριστεί ότι οι περισσότεροι από αυτούς ανήκουν στην υποκινητική ποικιλία, η οποία είναι εύκολα χαμένη και αόρατη από τις διαχειριστικές ομάδες, εκτός εάν παρακολουθείται ενεργά με τη χρήση τέτοιων οργάνων. Οι αιτίες του παραληρήματος σε αυτούς τους ασθενείς εξαρτώνται από τις υποκείμενες ασθένειες, νέα προβλήματα όπως σήψη και χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, τα ηρεμιστικά και τα φάρμακα για τον πόνο που χορηγούνται σχεδόν καθολικά σε όλους τους ασθενείς στις ΜΕΘ. Εκτός της ΜΕΘ, σε νοσοκομεία και σε γηροκομεία, το πρόβλημα του παραληρήματος είναι επίσης ένα πολύ σημαντικό ιατρικό πρόβλημα, ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς (Salluh et al., 2010).

Η πιο πρόσφατη περιοχή του νοσοκομείου στο οποίο το παραλήρημα μόλις αρχίζει να παρακολουθείται τακτικά σε πολλά κέντρα είναι το Τμήμα Έκτακτης Ανάγκης, όπου ο επιπολασμός παραληρήματος μεταξύ ηλικιωμένων ενηλίκων είναι περίπου 10%. Μια συστηματική ανασκόπηση του παραληρήματος σε γενικούς ιατρικούς ασθενείς έδειξε ότι οι εκτιμήσεις του επιπολασμού παραληρήματος κατά την εισαγωγή κυμαίνονταν από 10 έως 31%.

Περίπου το 5% έως το 10% των ηλικιωμένων ενηλίκων που εισάγονται στο νοσοκομείο αναπτύσσουν ένα νέο επεισόδιο παραληρήματος ενώ βρίσκονται στο νοσοκομείο. Τα ποσοστά παραληρήματος ποικίλλουν πολύ μεταξύ των γενικών νοσοκομείων. Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό παραληρήματος στα γηροκομεία κυμαίνονται μεταξύ 10% έως 45% (Kotfis et al., 2018).

Το παραλήρημα είναι μια από τις παλαιότερες μορφές ψυχικής διαταραχής που είναι γνωστή στο ιατρικό ιστορικό. Ο Ρωμαίος συγγραφέας Aulus Cornelius Celsus χρησιμοποίησε τον όρο για να περιγράψει την ψυχική διαταραχή από τραύμα στο κεφάλι ή πυρετό στο έργο του *De Medicina*. Ο Άγγλος ιατρικός συγγραφέας Philip Barrow σημείωσε το 1583 ότι εάν το παραλήρημα (ή "φρενίτιδα") υποχωρήσει, μπορεί να ακολουθηθεί από απώλεια μνήμης και συλλογιστικής δύναμης.

Ο Sims (1995, σελ. 31) επισημαίνει μια «υπέροχη λεπτομερή και μακρά περιγραφή» του παραληρήματος στο «*The Stroller's Tale*» από τα *Charles Pickwick Papers* του Charles Dickens. Το American Delirium Society είναι μια κοινότητα επαγγελματιών που είναι αφιερωμένοι στη βελτίωση της φροντίδας του παραληρήματος. Πρέπει να τονιστεί ότι το παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι ένα ζωτικό ζήτημα, καθώς η επίπτωσή του κυμαίνεται από 32% έως 87% και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού παραληρήματος είναι περίπου 45-50%. Το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης βρίσκεται σε ασθενείς με ΜΕΘ που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό και φτάνει πάνω από 80%. Οι δύο πιο συνηθισμένοι υπότυποι παραληρήματος είναι μικτοί (54%) και υποδραστικοί (44%). Η καθαρή υπερκινητική μορφή είναι εξαιρετικά σπάνια (1,6%). Το υπολειπургικό παραλήρημα απαιτεί τακτική παρακολούθηση χρησιμοποιώντας επικυρωμένα εργαλεία, καθώς η διάγνωσή του δεν είναι απλή και περιλαμβάνει ασθενείς που έχουν αποσυρθεί, που είναι υπερβολικά ήρεμοι και σε λήθαργο. Το υπολειπургικό παραλήρημα είναι πιο συχνό σε ηλικιωμένους ασθενείς και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, με την 6μηνη

θνησιμότητα να είναι 32% σε σύγκριση με 8,7% στους άλλους υποτύπους παραληρήματος (Kotfis et al., 2018).

1.3 Παθοφυσιολογία παραληρήματος

Η παθοφυσιολογία του παραληρήματος δεν είναι ακόμη καλά κατανοητή, παρά την εκτενή έρευνα. Η έλλειψη ζωικών μοντέλων που σχετίζονται με το παραλήρημα έχει αφήσει αναπάντητα πολλά βασικά ερωτήματα στην παθοφυσιολογία του παραληρήματος. Τα παλαιότερα μοντέλα τρωκτικών του παραληρήματος που χρησιμοποίησαν ατροπίνη (έναν αποκλειστή υποδοχέα μουσκαρινικής ακετυλοχολίνης) για την πρόκληση αλλαγών γνωστικής και ηλεκτροεγκεφαλογραφίας παρόμοια με το παραλήρημα, και άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως η διπεριδίνη και η υοσίνη, έχουν παράγει παρόμοια αποτελέσματα. Μαζί με κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν διάφορα φάρμακα με αντιχολινεργική δράση, αυτά τα μοντέλα συνέβαλαν σε μια «υπόθεση χολινεργικής ανεπάρκειας» του παραληρήματος (Maldonado, 2018).

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την εξήγηση της παθοφυσιολογίας του παραληρήματος. Ωστόσο, αυτοί οι μηχανισμοί δεν είναι αμοιβαίοι αποκλειστικοί και είναι πιθανό ότι συχνά δρουν ομαδικά. Μια υπόθεση υποστηρίζει ότι η μειωμένη χολινεργική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε παραλήρημα. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι η χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων σχετίζεται με την αύξηση των συμπτωμάτων παραληρήματος και ότι οι ασθενείς με παραλήρημα έχουν υψηλότερη αντιχολινεργική δράση στον ορό σε σύγκριση με εκείνους χωρίς παραλήρημα.

Η βαθιά συστηματική φλεγμονή που εμφανίζεται κατά τη σήψη είναι επίσης γνωστό ότι προκαλεί παραλήρημα (συντά ονομάζεται εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με σήψη). Ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ προηγούμενης εκφυλιστικής νόσου και

υπερκείμενης συστηματικής φλεγμονής έχουν δείξει ότι ακόμη και ήπια συστηματική φλεγμονή προκαλεί οξεία και παροδικά ελλείμματα στη μνήμη εργασίας μεταξύ ασθενών ζώων. Η προγενέστερη άνοια ή η σχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική εξασθένηση είναι ο πρωταρχικός παράγοντας προδιάθεσης για κλινικό παραλήρημα και η «προηγούμενη παθολογία» όπως ορίζεται από αυτά τα νέα μοντέλα ζώων μπορεί να αποτελούνται από συναπτική απώλεια, μη φυσιολογική συνδεσιμότητα στο δίκτυο και μακροφάγα εγκεφάλου «αρχικής μικρογλοίας» που διεγείρονται από προηγούμενη νευροεκφυλιστική νόσο και γήρανση για την ενίσχυση των επακόλουθων φλεγμονωδών αποκρίσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Cerejeira et al., 2012).

Είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν μελέτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) στο παραλήρημα. Εκτός από τη γενική δυσκολία πρόσληψης συμμετεχόντων που συχνά δεν μπορούν να δώσουν συγκατάθεση, η εγγενώς επεμβατική φύση της δειγματοληψίας του ΚΠΣ καθιστά μια τέτοια έρευνα ιδιαίτερα δύσκολη. Ωστόσο, μερικές μελέτες εκμεταλλεύτηκαν την ευκαιρία για δειγματοληψία ΚΠΣ από άτομα που υποβάλλονται σε αναισθησία της σπονδυλικής στήλης για επιλεκτική χειρουργική επέμβαση ή έκτακτη επέμβαση (Maldonado, 2017).

Μια συστηματική ανασκόπηση του 2018 έδειξε ότι, σε γενικές γραμμές, το παραλήρημα μπορεί να σχετίζεται με ανισορροπία νευροδιαβιβαστών (συγκεκριμένα σεροτονίνη και ντοπαμίνη), αναστρέψιμη πτώση στη σωματοστατίνη και αυξημένη κορτιζόλη. Έχει περιγραφεί η κύρια «νευροφλεγμονώδης υπόθεση» (όπου η νευροεκφυλιστική ασθένεια και η γήρανση οδηγεί τον εγκέφαλο να ανταποκριθεί σε περιφερική φλεγμονή με υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση στο ΚΝΣ), αλλά τα τρέχοντα στοιχεία εξακολουθούν να έρχονται σε αντίθεση και δεν υποστηρίζουν συγκεκριμένα αυτήν την υπόθεση (Mulkey et al., 2018).

Η νευροαπεξεργασία παρέχει μια σημαντική οδό για την εξερεύνηση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για το παραλήρημα. Παρά την πρόοδο στην ανάπτυξη απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI), η μεγάλη ποικιλία

ευρημάτων βασισμένων στην απεικόνιση περιόρισε την κατανόηση για τις αλλαγές στον εγκέφαλο που μπορεί να συνδέονται με παραλήρημα. Ορισμένες προκλήσεις που σχετίζονται με την απεικόνιση ατόμων που έχουν διαγνωστεί με παραλήρημα περιλαμβάνουν την πρόσληψη συμμετεχόντων και την ανεπαρκή εξέταση σημαντικών παραπλανητικών παραγόντων όπως το ιστορικό άνοιας και / ή κατάθλιψης, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αλληλεπικαλυπτόμενες αλλαγές στον εγκέφαλο που παρατηρήθηκαν επίσης στη μαγνητική τομογραφία (Fong et al., 2019).

Τα στοιχεία για αλλαγές στους δομικούς και λειτουργικούς δείκτες περιλαμβάνουν: αλλαγές στην ακεραιότητα της λευκής ύλης (αλλοιώσεις λευκής ύλης), μείωση του όγκου του εγκεφάλου (πιθανότατα ως αποτέλεσμα ατροφίας ιστού), μη φυσιολογική λειτουργική συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών που είναι υπεύθυνες για την κανονική επεξεργασία της εκτελεστικής λειτουργίας, αισθητηριακή επεξεργασία, προσοχή, συναισθηματική ρύθμιση, μνήμη και προσανατολισμός, διαφορές στην αυτορύθμιση των αγγειακών αγγείων στον εγκέφαλο, μείωση της εγκεφαλικής ροής αίματος και πιθανές αλλαγές στον εγκεφαλικό μεταβολισμό (συμπεριλαμβανομένης της οξυγόνωσης του εγκεφαλικού ιστού και του υπομεταβολισμού της γλυκόζης). Συνολικά, αυτές οι αλλαγές στις μετρήσεις που βασίζονται σε μαγνητική τομογραφία προσκαλούν περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών που ενδέχεται να αποτελούν το παραλήρημα, ως πιθανή οδός βελτίωσης της κλινικής διαχείρισης των ατόμων που πάσχουν από αυτή την πάθηση (Cerejeira et al., 2010).

Η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) επιτρέπει τη συνεχή καταγραφή της παγκόσμιας λειτουργίας του εγκεφάλου και της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και είναι χρήσιμη για την κατανόηση των φυσιολογικών αλλαγών σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια παραληρήματος. Από τη δεκαετία του 1950, το παραλήρημα είναι γνωστό ότι σχετίζεται με επιβράδυνση των ρυθμών EEG σε κατάσταση ηρεμίας, με ασυνήθιστα μειωμένη ισχύ άλφα στο παρασκήνιο και αυξημένη δραστηριότητα συχνότητας θήτα και δέλτα (Sambin et al., 2019).

Από τέτοια στοιχεία, μια συστηματική ανασκόπηση του 2018 πρότεινε ένα εννοιολογικό μοντέλο που προκύπτει από παραλήψεις όταν οι προσβολές / στρες προκαλούν διάσπαση της δυναμικής του εγκεφαλικού δικτύου σε άτομα με χαμηλή ανθεκτικότητα στον εγκέφαλο (δηλαδή άτομα που έχουν ήδη υποκείμενα προβλήματα χαμηλής νευρικής συνδεσιμότητας και / ή χαμηλής νευροπλαστικότητας άτομα με νόσο Αλτσχάιμερ).

Υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες όπου έχει γίνει μια προσπάθεια να συσχετιστεί το παραλήρημα με τα παθολογικά ευρήματα στην αυτοψία. Μία ερευνητική μελέτη έχει αναφερθεί σε 7 ασθενείς που πέθαναν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Κάθε περίπτωση έγινε δεκτή με μια σειρά πρωτοπαθών παθολογιών, αλλά όλες είχαν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και / ή σηπτικό σοκ που συνέβαλαν στο παραλήρημα, 6 έδειξαν ενδείξεις χαμηλής διάχυσης του εγκεφάλου και διάχυτου αγγειακού τραυματισμού και 5 έδειξαν εμπλοκή του ιππόκαμπου. Μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων έδειξε ότι 9 περιπτώσεις παραληρήματος έδειξαν υψηλότερη έκφραση HLA-DR και CD68 (δείκτες μικρογλοιακής ενεργοποίησης), IL-6 (προ-φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες κυτοκινών) και GFAP (δείκτης δραστηριότητας αστροκυττάρων) από την ηλικία - ταιριαστά στοιχεία ελέγχου. Αυτό υποστηρίζει μια νευροφλεγμονώδη αιτία παραληρήματος, αλλά τα συμπεράσματα περιορίζονται από μεθοδολογικά ζητήματα.

Μια αναδρομική μελέτη του 2017 που συσχετίζει τα δεδομένα της αυτοψίας με βαθμολογίες MMSE από 987 δότες εγκεφάλου διαπίστωσε ότι το παραλήρημα σε συνδυασμό με μια παθολογική διαδικασία της άνοιας επιτάχυνε τη μείωση της βαθμολογίας MMSE περισσότερο από κάθε μεμονωμένη διαδικασία (Williams, 2013).

1.4 Κλινική Εικόνα

Το παραλήρημα εκδηλώνεται συνήθως ως αστερισμός συμπτωμάτων με οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία. Αυτά τα συμπτώματα έχουν οργανωθεί

σε γνωστικές και συμπεριφορικές ομάδες. Τα κοινά γνωστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αποπροσανατολισμό, αδυναμία προσοχής, μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη, εξασθενημένη οπτική χωρική ικανότητα, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και επιμονή. Τα κοινά συμπτώματα συμπεριφοράς περιλαμβάνουν διαταραχή του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, ευερεθιστότητα, ψευδαισθήσεις και αυταπάτες. Οι εκδηλώσεις παραληρήματος μπορούν να ποικίλουν ευρέως μεταξύ των ασθενών. Ενώ ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν υπηλία και ακόμη και κόμα, άλλοι εμφανίζονται ανήσυχοι, γεμάτοι αναστάτωση ή μαχητικοί. Η αναγνώριση αυτής της μεταβλητότητας των συμπτωμάτων οδήγησε στην ταξινόμηση του παραληρήματος σε κινητικούς υποτύπους.

Ένας τέτοιος υποτύπος είναι το υπερκινητικό παραλήρημα, εκ των οποίων οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διέγερση, υπερεπιτήρηση, ευερεθιστότητα, έλλειψη συγκέντρωσης και επιμονή. Το υπολειπωματικό παραλήρημα εκδηλώνεται ως μειωμένη εγρήγορση, απουσία ή επιβράδυνση της ομιλίας, υποκινησία και λήθαργος. Το μικτό παραλήρημα, όπως υποδηλώνει το όνομα, περιλαμβάνει εκδηλώσεις τόσο υπερκινητικών όσο και υποκινητικών παραληρημάτων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν επίσης ανάλογα με τους παράγοντες που προκαλούν. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με βακτηριαμία παρουσιάζουν συχνά εγκεφαλοπάθεια και μειωμένη ψυχική κατάσταση. Αντίθετα, οι ασθενείς με σύνδρομο απόσυρσης αλκοόλ παρουσιάζουν συμπτώματα υπερενεργού συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με σύνδρομο απόσυρσης αλκοόλ συνήθως έχουν διέγερση, αϋπνία, τρόμο, ταχυκαρδία και υπέρταση.

Σε μια προσπάθεια για τη διάγνωση του παραληρήματος πρέπει να υποθέσουμε ότι το παραλήρημα έχει παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με κρίσιμη ασθένεια (υπόθεση III). Φαίνεται εύλογο ότι διάφορες παθοφυσιολογικές οδοί, που προκαλούνται από μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων, καταλήγουν σε μια κοινή οδό εγκεφαλοπάθειας που εμφανίζεται

ως το συμπεριφορικό σύνδρομο παραληρήματος. Ωστόσο, οι ασθενείς με παραλήρημα μπορεί να διαφέρουν κατά την κλινική παρουσίαση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η αναγνώριση των υποτύπων είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο αυτή η ποικιλία μπορεί να προσαρμοστεί στο ενιαίο σύνδρομο παραληρήματος. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον υποτύπο παραλήρημα βασίζονται σε διαφορετικά ψυχοκινητικά χαρακτηριστικά (Mistraletti et al., 2012).

Είναι εύκολο να αναγνωριστεί, υπερκινητικό παραλήρημα, καθώς χαρακτηρίζεται από διέγερση και ανησυχία. Το υπολειπτικό παραλήρημα χαρακτηρίζεται από επιβράδυνση ή έλλειψη κίνησης και απάθεια. Στο μικτό παραλήρημα, οι ασθενείς εναλλάσσονται μεταξύ υπερ- και υποδραστικών εκφράσεων. Οι υποτύποι κινητήρα δίνουν την εντύπωση ότι είναι χρήσιμοι εκτός της ΜΕΘ. Ωστόσο, η χρήση τους δεν έχει επικυρωθεί στην ΜΕΘ και οι ταξινομήσεις που έγιναν στην ΜΕΘ σε προηγούμενες έρευνες βασίστηκαν κυρίως σε σύντομες παρατηρήσεις, οι οποίες ενδέχεται να μην καταγράφουν τις συνήθεις διακυμάνσεις στο παραλήρημα με την πάροδο του χρόνου (Rozzini et al., 2020).

Σε προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με ΜΕΘ, η καθαρά υπερκινητική μορφή βρέθηκε να είναι σπάνια, με συχνότητα 1% (κυμαινόμενη από 0-2%). Στην ομάδα ασθενών των 1112 ασθενών η συχνότητά της ήταν ακόμη μικρότερη. Σε 513 από τους ασθενείς που παρουσίασαν παραλήρημα εμφανίστηκαν συνολικά 790 επεισόδια παραληρήματος με διάμεση διάρκεια (μεταξύ τεταρτημορίων, IQR) διάρκειας 2 (1-4) ημερών. Από αυτά τα επεισόδια παραλήψεων 790 μόνο το 1 (0,1%) ήταν καθαρά υπερκινητικό. Ειδικά σύνδρομα ΜΕΘ, όπως η αποκτηθείσα αδυναμία της ΜΕΘ, και τα συμπτώματα της ΜΕΘ, όπως η δυσφορία του ασθενούς λόγω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον υποτύπο παραληρήματος βάσει κινητικών χαρακτηριστικών. Ωστόσο, η δυσκολία με τον μηχανοκίνητο υποτύπο παραλήψεων στην ΜΕΘ φαίνεται να καθοδηγείται από τη συγκεκριμένη επίδραση του κόματος και της καταστολής. Το κόμα και η καταστολή δεν επηρεάζουν μόνο τη διάγνωση του παραληρήματος, αλλά επίσης

επηρεάζουν τον υποτύπο του παραληρήματος σε κινητικούς υποτύπους. Φαίνεται επομένως ότι η χρήση κινητικών υποτύπων σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια είναι περιορισμένη.

Μια άλλη προσέγγιση στο παραλήρημα του υποτύπου βασίζεται στη σοβαρότητα του παραληρήματος. Μονόδρομος θα μπορούσε να είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός του βαθμού υπερδραστικού ή υποδραστικού παραληρήματος, όπως γίνεται στον Δείκτη Σοβαρότητας Παραληρήματος (DSI). Μέχρι τώρα, δεν έχει επικυρωθεί βαθμολογία σοβαρότητας για το παραλήρημα στη ΜΕΘ, καθώς δεν έχουν καθοριστεί καθολικά κριτήρια για τη σοβαρότητα. Κάποιος θα μπορούσε επίσης να υποστηρίξει ότι το μήκος παραληρήματος αναφέρεται σε σοβαρότητα παραληρήματος ή διαφορετική αιτιολογία. Σε πολλές μελέτες, τα μειωμένα αποτελέσματα των ασθενών φαίνεται να σχετίζονται με τη διάρκεια του παραληρήματος σε αντίθεση με την απλή παρουσία έναντι της απουσίας παραληρήματος. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι ασθενείς με ταχέως αναστρέψιμο παραλήρημα που σχετίζεται με την καταστολή (παραλήρημα που υποχωρεί λίγο μετά την ηρεμιστική διακοπή) είχαν λιγότερες ημέρες αναπνευστήρα και νοσοκομειακές ημέρες και ήταν πιο πιθανό να πάνε στο σπίτι σε σύγκριση με εκείνους με επίμονο παραλήρημα (παραλήρημα που επιμένει παρά μια σύντομη περίοδο ηρεμιστικής διακοπής). Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με επίμονο παραλήρημα έδειξαν αύξηση της θνησιμότητας ενός έτους (Davidson et al., 2013).

1.5 Αξιολόγηση Delirium

Διάφορα όργανα είναι διαθέσιμα για την ανίχνευση παραληρήματος σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Η σημασία της χρήσης αυτών των μέσων έγκειται στο ότι οι περισσότερες περιπτώσεις παραληρήματος στη ΜΕΘ δεν εντοπίζονται. Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και όταν τους ζητηθεί να αναφέρουν παραλήρημα, οι γιατροί της ΜΕΘ αναγνωρίζουν λιγότερο από το ένα τρίτο των παραληρητικών ασθενών με κρίσιμη ασθένεια όταν δεν χρησιμοποιούν ένα μέσο για να βοηθήσουν στη διάγνωσή τους. Σε μια συστηματική ανασκόπηση από το 2007,

εντοπίστηκαν έξι επικυρωμένα όργανα για την εκτίμηση του παραληρήματος σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Αυτές περιελάμβαναν το Cognitive Test for Delirium, το συντομογραφικό Cognitive Test for Delirium, το Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), το Intensive Care Delirium Screening Checklist, Neelon and Champagne Confusion Scale, και το Delirium Detection Score. Ένα άλλο όργανο για την ανίχνευση παραληρήματος είναι το Nursing Delirium Screening Scale, του οποίου η εγκυρότητα και η αξιοπιστία αξιολογήθηκαν στην ΜΕΘ.

Το πιο διεξοδικά μελετημένο όργανο είναι το CAM-ICU, το οποίο επικυρώθηκε για την εκτίμηση του παραληρήματος στο κομοδίνο σε ασθενείς με μη ορατό αερισμό ΜΕΘ. Χρησιμοποιώντας μια δομημένη μορφή, αυτό το εργαλείο αξιολογεί τέσσερα χαρακτηριστικά, δηλαδή, οξεία έναρξη ή διακύμανση πορεία, απροσεξία, αποδιοργανωμένη σκέψη και αλλαγμένο επίπεδο συνείδησης. Όταν χορηγήθηκε από νοσηλευτές δίπλα στο κρεβάτι χωρίς επίσημη ψυχιατρική εκπαίδευση, η CAM-ICU έδειξε υψηλή ακρίβεια (ευαισθησία 93% έως 100% και ειδικότητα 98% έως 100%) και αξιοπιστία μεταξύ των ατόμων ($K = 0,96$) σε μια μελέτη ενός κέντρου. Σε μια άλλη μελέτη, το CAM-ICU εφαρμόστηκε συστηματικά από νοσοκόμες δίπλα στο κρεβάτι κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας εφαρμογής που περιελάμβανε την εκπαίδευση των νοσοκόμων. Η συμφωνία μεταξύ της αξιολόγησης από νοσηλευτές δίπλα στο κρεβάτι και ενός αξιολογητή ερευνητικού προσωπικού ήταν χαμηλή κατά την έναρξη αλλά πολύ υψηλή κατά τη διαδικασία εφαρμογής. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η CAM-ICU έχει μια πιο μέτρια ευαισθησία που κυμαίνεται από 64% έως 81%, ενώ η ειδικότητα παραμένει υψηλή κυμαινόμενη από 88% έως 98%. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, το CAM-ICU είχε υψηλή ειδικότητα (98%) αλλά μάλλον χαμηλή ευαισθησία (47%). Η αντίθεση μεταξύ της τελευταίας μελέτης και άλλων [μπορεί να προέρχεται από διαφορετικές διαδικασίες υλοποίησης, δηλαδή από διαφορετικές προσεγγίσεις για την κατάρτιση και την εκπαίδευση των παρόχων που εφαρμόζουν το εργαλείο.

Αρκετοί βιοδείκτες έχουν συσχετιστεί με παραλήρημα. Η αντιχολινεργική δραστηριότητα στον ορό αυξάνεται σε ασθενείς με παραλήρημα και ο αριθμός των συμπτωμάτων παραληρήματος αυξάνεται με

υψηλότερο επίπεδο αντιχολινεργικής δραστηριότητας στον ορό Η πρωτεΐνη S100B είναι ένας δείκτης ενεργοποίησης ή / και θανάτου γλοίας. Ως εκ τούτου, είναι ένας μη ειδικός δείκτης εγκεφαλικής βλάβης. Η πρωτεΐνη S100B έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται σε ασθενείς με παραλήρημα. Πρόσφατα, δόθηκε έμφαση στη μελέτη των φλεγμονωδών βιοδεικτών για την πρόβλεψη του παραληρήματος. Για παράδειγμα, οι McGrane et al. (1989) αξιολόγησε 87 ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια σε μια μελέτη. Η πλειοψηφία τους είχε σήψη κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ. Διαπίστωσαν ότι τα υψηλότερα βασικά επίπεδα προκαλσιτονίνης ή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης συσχετίστηκαν με περισσότερες ημέρες με παραλήρημα. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το προφίλ των αυξημένων φλεγμονωδών βιοδεικτών μεταβάλλεται σε ασθενείς με κρίσιμο ασθενή με παραλήρημα σύμφωνα με την παρουσία ή την απουσία κλινικών ενδείξεων φλεγμονής (σύνδρομο λοίμωξης ή συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης). Πρόσθετοι βιοδείκτες ορού που φαίνεται να είναι αυξημένοι σε ασθενείς με παραλήρημα περιλαμβάνουν νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο, ειδική για νευρώνες ενολάση, ιντερλευκίνες και κορτιζόλη. Ενώ η χρήση βιοδεικτών για παραλήρημα είναι πολλά υποσχόμενη, επειδή μπορούν να παρέχουν διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες, απαιτούνται περισσότερες μελέτες επικύρωσης προτού εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική (Kotfis et al., 2018).

1.6 Παράγοντες Κινδύνου

Οι αναφορές της βιβλιογραφίας περιγράφουν περισσότερους από 25 παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο παραληρήματος, όπως ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος, προχωρημένη ηλικία, κατάχρηση αλκοόλ, άνοια, ιοντική ανισορροπία, ζήτηση αγγειοπλαστικών, αυξημένες δόσεις οπιοειδών ή μεταβολική οξέωση. Οι προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να χωριστούν σε παράγοντες που προδιαθέτουν και επιταχύνουν την ανάπτυξη παραληρήματος. Η προχωρημένη ηλικία, η γεροντική αδυναμία και μια σοβαρή συστηματική νόσος (ειδικά του αναπνευστικού συστήματος) που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο

παραληρήματος. Ομοίως, η προχωρημένη ηλικία που συσχετίζεται με γνωστική εξασθένηση και ελλείμματα στη μνήμη είναι παράγοντας κινδύνου παραληρήματος σε οξείες καταστάσεις.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με μειωμένο λειτουργικό αποθεματικό, σωματική ή ψυχική, έχουν φτωχότερες ικανότητες να διατηρήσουν τη σωστή λειτουργία του ΚΝΣ σε απάντηση στο στρες, όπως μια σοβαρή συστηματική νόσος (π.χ. σήψη) ή χειρουργική επέμβαση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο παραλήρησης. Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου, ειδικά μετεγχειρητικά, μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα με βλάβη της νευροδιαβίβασης. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο πόνος γίνεται ένας παράγοντας που προκαλεί στρεσογόνες διαταραχές της νευρωνικής μετάδοσης (Vaurio et al., 2006).

Μεταξύ των φαρμάκων που μπορούν να συσχετιστούν με την ανάπτυξη παραληρήματος, οι αντιχολινεργικοί παράγοντες, οι βενζοδιαζεπίνες, τα στεροειδή και τα οπιοειδή μακράς δράσης είναι απαραίτητα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Στην ομάδα των βενζοδιαζεπινών (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, λοραζεπάμη, οισταζολάμη), όλα τα φάρμακα είναι δυνητικοί διεγέρτες του ICU delirium. Επομένως, η χρήση τους θα πρέπει να είναι περιορισμένη, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (Hildesheim et al., 2007). Τα οπιοειδή που συνδέονται περισσότερο με την εμφάνιση παραληρήματος είναι η μορφίνη και η μεπεριδίνη λόγω της μακράς δράσης τους και του κινδύνου συσσώρευσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική ή / και νεφρική ανεπάρκεια. Πρέπει να επιλεγούν σχετικά βραχείας δράσης οπιοειδή, όπως η φαιντανύλη ή η ρεμιφεντανίλη, τα οποία δεν υφίστανται μεταβολισμό σε ενεργούς μεταβολίτες και των οποίων η δράση δεν επιμηκύνεται σε περιπτώσεις ηπατικών ή νεφρικών διαταραχών. Επιπλέον, το βάθος της καταστολής είναι σημαντικό για την ανάπτυξη παραληρήματος - η βαθιά καταστολή είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας, σε σύγκριση με την ελαφριά καταστολή και την καθημερινή διακοπή της καταστολής (Hildesheim et al., 2007).

Επιπλέον, η διάρκεια της δράσης του φαρμάκου και ο κίνδυνος συσσώρευσης στους ιστούς έχει σημασία. Επομένως, η προποφόλη ή η δεξμεδετομιδίνη προτιμώνται για καταστολή. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (π.χ. προμεταζίνη, διφαινυδραμίνη, αμιτριπτυλίνη, δοξεπίνη, χλωροπρομαζίνη) βλάπτουν τη σωστή ευμετάδοση, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παραληρήματος. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η χρήση στεροειδών σχετίζεται με το παραλήρημα, πιθανότατα ως συνέπεια των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτής της ομάδας φαρμάκων (Schreiber et al., 2014).

Η ακετυλοχολίνη προς τα κάτω ρυθμίζει τη φλεγμονή. Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχει ανισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών στο παραλήρημα, με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών και αμβλύ αντιφλεγμονώδους απόκρισης. Υπό αυτό το πρίσμα, ο ρόλος της φλεγμονής και της επακόλουθης διαταραχής της πήξης έχει διερευνηθεί σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς με ΜΕΘ. Στη μελέτη των Kotfis και συν. (2018) πέντε δείκτες φλεγμονής και τέσσερις δείκτες πήξης μετρήθηκαν στο πλάσμα των ασθενών. Μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχωνευτές, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της ασθένειας, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του διαλυτού δείκτη φλεγμονώδους δείκτη νέκρωσης όγκου-1 και χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πρωτεΐνης C δείκτη πήξης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος. Ωστόσο, ένα απροσδόκητο εύρημα ήταν ότι οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μήτρας μεταλλοπρωτεΐνάση-9, ένας άλλος φλεγμονώδης δείκτης, συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο παραληρήματος.

Ένας άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του παραληρήματος είναι η υπερδραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος. Κλινικά, στοιχεία για αυτό προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων που συσχετίζουν τη βουπροπρόνη, ένα αντικαταθλιπτικό με δραστικότητα ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης, με ανάπτυξη παραληρήματος. Επιπλέον, μια γενετική βάση για αυξημένο παραλήρημα που προκαλείται από ντοπαμινεργικό σύστημα έχει τεκμηριωθεί από την απόδειξη ότι τα μεταλλαγμένα γονίδια που

οδηγούν σε χαμηλότερη εγκεφαλική δραστηριότητα ντοπαμίνης είναι προστατευτικά έναντι του παραληρήματος.

Τόσο η αυξημένη σεροτονινεργική δραστηριότητα όσο και μια σχετική ανεπάρκεια σεροτονίνης έχουν επίσης συσχετιστεί με παραλήρημα. Μια υψηλή σεροτονινεργική κατάσταση σε συνδυασμό με παραλήρημα έχει περιγραφεί κλασικά σε ασθενείς με σύνδρομο σεροτονίνης, μια κατάσταση που συχνά προκύπτει από την αλληλεπίδραση φαρμάκων που οδηγούν σε αυξημένα σεροτονινεργικά αποτελέσματα και που στην πιο σοβαρή μορφή της παρουσιάζεται με υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία και πολλαπλά όργανα αποτυχία. Από την άλλη πλευρά, τα χαμηλά επίπεδα τρυπτοφάνης - ένα αμινοξύ που διασχίζει το φράγμα του εγκεφάλου του αίματος και είναι πρόδρομος των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη και μελατονίνη - έχουν συσχετιστεί με παραλήρημα μετά από χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι είτε υψηλά είτε πολύ χαμηλά επίπεδα τρυπτοφάνης σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη στη ΜΕΘ. Ενώ η μειωμένη δραστηριότητα σεροτονίνης μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη παραληρήματος, είναι επίσης πιθανό η παραγωγή άλλων μεταβολιτών τρυπτοφάνης, όπως η κυνουρενίνη, να οδηγεί σε δραστηριότητα οδού που οδηγεί σε προδιάθεση νευροτοξινών στο παραλήρημα.

Ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς σε παραλήρημα, όπως οι ηλικιωμένοι ή εκείνοι με υποκείμενη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορεί επίσης να έχουν αυξημένη απόκριση του κεντρικού νευρικού συστήματος σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Φαίνεται ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο αριθμό μικρογλοιακών κυττάρων, τα οποία ξεκινούν και μπορούν να ενεργοποιηθούν εύκολα σε απόκριση σε έναν ήπιο στρες.

Το σύστημα νευροδιαβιβαστών αμινοξέων έχει εξέχοντα ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου απόσυρσης αλκοόλ. Συγκεκριμένα, η χρόνια έκθεση σε αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των υποδοχέων γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος και σε αύξηση των

υποδοχέων N-μεθυλ-ϋ-ασπαρτικού. Και οι δύο μηχανισμοί θα μπορούσαν να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε σύνδρομο στέρησης αλκοόλ.

1.7 Πρόληψη

Η χρήση μιας προσαρμοσμένης πολύπλευρης προσέγγισης μπορεί να μειώσει τα ποσοστά παραλήψεων κατά 27% μεταξύ των ηλικιωμένων. Τουλάχιστον το 30-40% όλων των περιπτώσεων παραληρήματος θα μπορούσαν να προληφθούν και τα υψηλά ποσοστά παραληρήματος αντικατοπτρίζουν αρνητικά την ποιότητα της περίθαλψης. Τα επεισόδια παραληρήματος μπορούν να αποφευχθούν εντοπίζοντας νοσοκομειακά άτομα που κινδυνεύουν από την πάθηση: άτομα άνω των 65 ετών, άτομα με γνωστή γνωστική εξασθένηση, άτομα με κάταγμα ισχίου, άτομα με σοβαρή ασθένεια. Συνιστάται στενή παρατήρηση για τα πρώτα σημάδια σε αυτούς τους πληθυσμούς (Gagnon et al., 2012).

Το παραλήρημα μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις που επικεντρώνονται σε παράγοντες κινδύνου, όπως δυσκοιλιότητα, αφυδάτωση, χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, ακινησία, προβλήματα όρασης ή ακοής, στέρηση ύπνου, λειτουργική μείωση και αφαίρεση ή ελαχιστοποίηση προβληματικών φαρμάκων.

Διασφάλιση ενός θεραπευτικού περιβάλλοντος (π.χ. εξατομικευμένη φροντίδα, καθαρή επικοινωνία, επαρκής επαναπροσανατολισμός και φωτισμός κατά τη διάρκεια της ημέρας, προώθηση της αδιάλειπτης υγιεινής ύπνου με ελάχιστο θόρυβο και φως τη νύχτα · ελαχιστοποίηση της μετεγκατάστασης του κρεβατιού · έχοντας οικεία αντικείμενα όπως οικογενειακές φωτογραφίες · παροχή ωτοασπίδων · και παροχή επαρκούς διατροφής, έλεγχος του πόνου και βοήθεια για πρόωρη κινητοποίηση) μπορεί επίσης να αποφέρει όφελος για την πρόληψη παραληρήματος. Η έρευνα σχετικά με τη φαρμακολογική πρόληψη και θεραπεία είναι αδύναμη και ανεπαρκής για να διατυπώσει τις κατάλληλες συστάσεις (Rosenbloom-Brunton et al., 2010).

Η μελατονίνη και άλλοι φαρμακολογικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για την πρόληψη του μετεγχειρητικού παραληρήματος, αλλά τα στοιχεία δεν είναι σαφή. Συνιστάται η αποφυγή ή η προσεκτική χρήση βενζοδιαζεπινών για τη μείωση του κινδύνου παραληρήματος σε άτομα με σοβαρή ασθένεια. Δεν είναι σαφές εάν το φάρμακο donepezil, ένας αναστολέας της χολινεστεράσης, μειώνει το παραλήρημα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Δεν υπάρχουν επίσης σαφή στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η κιτικολίνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη ή τα αντιψυχωσικά φάρμακα αποτρέπουν το παραλήρημα. Μια ανασκόπηση της ενδοφλέβιας έναντι της αναπνευστικής συντήρησης της αναισθησίας για μετεγχειρητικά γνωστικά αποτελέσματα σε ηλικιωμένους που υποβλήθηκαν σε μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση έδειξε μικρή ή καθόλου διαφορά στο μετεγχειρητικό παραλήρημα σύμφωνα με τον τύπο των παραγόντων αναισθητικής συντήρησης σε πέντε μελέτες (321 συμμετέχοντες). Οι συγγραφείς αυτής της επισκόπησης ήταν αβέβαιοι εάν η διατήρηση της αναισθησίας με ολική ενδοφλέβια αναισθησία με βάση την προποφόλη (TIVA) ή με εισπνευστικούς παράγοντες μπορεί να επηρεάσει το ποσοστό επίπτωσης του μετεγχειρητικού παραληρήματος (Godfrey et al., 2013).

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι το παραλήρημα οδηγεί σε μακροχρόνια κακή έκβαση σε ηλικιωμένους που εισάγονται στο νοσοκομείο. Σε ηλικιωμένα άτομα που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, τα άτομα που βιώνουν παραλήρημα έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν από αυτά που δεν το κάνουν (μετα-ανάλυση 12 μελετών). Στη μόνη προοπτική μελέτη που διεξήχθη στον γενικό πληθυσμό, τα ηλικιωμένα άτομα που ανέφεραν παραλήρημα παρουσίασαν επίσης υψηλότερη θνησιμότητα (αύξηση 60%) (Young et al., 2010).

Η θεσμοποίηση ήταν επίσης δύο φορές πιο πιθανή μετά από μια εισαγωγή με παραλήρημα (μετα-ανάλυση 7 μελετών). Σε έναν πληθυσμό που βασίζεται στην κοινότητα που εξετάζει άτομα μετά από ένα επεισόδιο σοβαρής λοίμωξης (αν και όχι συγκεκριμένα παραλήρημα), αυτά τα άτομα απέκτησαν περισσότερους λειτουργικούς περιορισμούς (δηλαδή απαιτούσαν περισσότερη βοήθεια με τις ανάγκες φροντίδας τους) από εκείνους που δεν είχαν λοίμωξη.

Μετά από ένα επεισόδιο παραληρήματος στο γενικό πληθυσμό, η λειτουργική εξάρτηση αυξήθηκε τριπλάσια (Chen et al., 2016).

Η σχέση μεταξύ παραληρήματος και άνοιας είναι περίπλοκη. Η συστηματική ανασκόπηση υπολόγισε 13 φορές αύξηση της άνοιας μετά το παραλήρημα (μετα-ανάλυση 2 μελετών). Ωστόσο, είναι δύσκολο να είμαστε σίγουροι ότι αυτό είναι ακριβές, διότι ο πληθυσμός που εισήχθη στο νοσοκομείο περιλαμβάνει άτομα με άγνωστη άνοια (δηλαδή η άνοια ήταν παρούσα πριν από το παραλήρημα, αντί να προκαλείται από αυτήν). Σε προοπτικές μελέτες, τα άτομα που νοσηλεύτηκαν από οποιαδήποτε αιτία φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο άνοιας και ταχύτερες τροχιές γνωστικής πτώσης, αλλά αυτές οι μελέτες δεν εξέτασαν συγκεκριμένα το παραλήρημα. Στη μόνη μελλοντική μελέτη προληπτικής μελέτης για το παραλήρημα, τα ηλικιωμένα άτομα είχαν οκταπλάσια αύξηση της άνοιας και ταχύτερη γνωστική μείωση. Η ίδια συσχέτιση είναι επίσης εμφανής σε άτομα που έχουν ήδη διαγνωστεί με άνοια του Αλτσχάιμερ (Hughes et al., 2020).

Πρόσφατες μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να πληρούν τα κριτήρια για παραλήρημα για παρατεταμένη περίοδο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με έως και 21% των ασθενών να εμφανίζουν επίμονο παραλήρημα στους 6 μήνες μετά την έξοδο (Munro et al., 2017).

Σε μια μελέτη ασθενών εκτός MEU που υποβλήθηκαν σε επισκευή κατάγματος ισχίου, η μεγαλύτερη ηλικία και το αρσενικό φύλο έχουν συσχετιστεί με αυξημένο και ανεξάρτητο κίνδυνο παραληρήματος. Μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε έξι μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν τους παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα με πολυπαραγοντική ανάλυση. Είκοσι πέντε παράγοντες κινδύνου συσχετίστηκαν σημαντικά με το παραλήρημα και μεταξύ αυτών των τεσσάρων αναγνωρίστηκαν ως προδιάθεση για παραλήρημα: αναπνευστική νόσος, μεγαλύτερη ηλικία, κατάχρηση αλκοόλ και άνοια. Είκοσι ένας παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν επιταχυνόμενοι, επειδή σχετίζονται με την υποκείμενη ασθένεια του ασθενούς. Μερικές από αυτές περιλάμβαναν ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, πυρετό, απαίτηση πίεσης,

αύξηση της δόσης οπιούχων και μεταβολική οξέωση. Τα φάρμακα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για παραλήρημα, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι κατηγορίες φαρμάκων που συνήθως σχετίζονται με παραλήρημα περιλαμβάνουν αντιχολινεργικούς παράγοντες, βενζοδιαζεπίνες και οπιούχα. Στην ΜΕΘ, οι βενζοδιαζεπίνες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη παραληρήματος (Kotfis et al., 2018).

1.8 Θεραπεία

Το παραλήρημα είναι μια αναστρέψιμη βλάβη, ωστόσο, τα άτομα που είναι άρρωστα με παραλήρημα μπορεί να χρειαστεί θεραπεία για να αποφευχθεί ο τραυματισμός και τα κακά αποτελέσματα. Η θεραπεία παραληρήματος απαιτεί προσοχή σε πολλούς τομείς, όπως: εντοπισμός και αντιμετώπιση της υποκείμενης ιατρικής διαταραχής ή αιτιών (ες), βελτιστοποίηση φυσιολογίας, βελτιστοποίηση συνθηκών για ανάκτηση εγκεφάλου, ανίχνευση και διαχείριση διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς, διατήρηση της κινητικότητας, παροχή αποκατάστασης μέσω γνωστικής εμπλοκής και κινητοποίησης, επικοινωνούν αποτελεσματικά με τον ασθενή και τους φροντιστές τους και παρέχουν επαρκή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της ενδεχόμενης άνοιας και του μετατραυματικού στρες. Αυτό περιλαμβάνει τη βελτιστοποίηση της οξυγόνωσης, της ενυδάτωσης, της διατροφής, των ηλεκτρολυτών / μεταβολιτών, της άνεσης, της κινητοποίησης, του πόνου, του ψυχικού στρες, των θεραπευτικών επιπέδων φαρμακευτικής αγωγής και της αντιμετώπισης οποιωνδήποτε άλλων πιθανών παραγόντων προδιάθεσης και επιδείνωσης που μπορεί να διαταράξουν τη λειτουργία του εγκεφάλου (Finucane et al., 2020).

Παρεμβάσεις πολλαπλών τομέων

Αυτές οι παρεμβάσεις είναι τα πρώτα βήματα για τη διαχείριση του οξέος παραληρήματος και υπάρχουν πολλές αλληλεπικαλύψεις με προληπτικές στρατηγικές παραληρήματος. Εκτός από τη θεραπεία άμεσων απειλητικών για τη ζωή αιτιών παραληρήματος (π.χ. χαμηλή O₂, χαμηλή αρτηριακή πίεση,

χαμηλή γλυκόζη, αφυδάτωση), οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη βελτιστοποίηση του νοσοκομειακού περιβάλλοντος μειώνοντας τον θόρυβο του περιβάλλοντος, παρέχοντας κατάλληλο φωτισμό, προσφέροντας ανακούφιση από τον πόνο, προωθώντας τον υγιή ύπνο κύκλους και ελαχιστοποίηση των αλλαγών στο δωμάτιο. Παρόλο που η περίθαλψη πολλαπλών συστατικών και η ολοκληρωμένη γηριατρική φροντίδα είναι πιο εξειδικευμένα για ένα άτομο που βιώνει παραλήρημα, αρκετές μελέτες δεν μπόρεσαν να βρουν στοιχεία που να δείχνουν ότι μειώνουν τη διάρκεια του παραληρήματος (Álvarez et al., 2017).

Η οικογένεια, οι φίλοι και άλλοι φροντιστές μπορούν να προσφέρουν συχνή διαβεβαίωση, από και λεκτικό προσανατολισμό, γνωστική διέγερση (π.χ. τακτικές επισκέψεις, οικεία αντικείμενα, ρολόγια, ημερολόγια κ.λπ.) και μέσα για να παραμείνετε αφοσιωμένοι (π.χ. να διατίθενται άμεσα βοηθήματα ακοής και γυαλιά). Μερικές φορές μπορεί να απαιτούνται τεχνικές λεκτικής και μη λεκτικής μείωσης για να προσφέρουν διαβεβαιώσεις και να ηρεμήσουν το άτομο που βιώνει παραλήρημα. Τα συστήματα συγκράτησης σπάνια πρέπει να χρησιμοποιούνται ως παρέμβαση για παραλήρημα. Η χρήση συστημάτων συγκράτησης έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τραυματισμό και επιδεινωτικά συμπτώματα, ειδικά σε ηλικιωμένα νοσοκομειακά άτομα με παραλήρημα. Οι μόνες περιπτώσεις στις οποίες τα συστήματα συγκράτησης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ κατά τη διάρκεια παραληρήματος είναι η προστασία των βιώσιμων παρεμβάσεων, όπως οι ενδοτραχειακοί σωλήνες (Kamdar et al., 2016).

Μια άλλη προσέγγιση που ονομάζεται «μέθοδος TA-DA (ανέχεται, προλαμβάνετε, μην ταλαιπωρείτε)» μπορεί να είναι μια αποτελεσματική τεχνική διαχείρισης για ηλικιωμένα άτομα με παραλήρημα, όπου οι μη φυσιολογικές συμπεριφορές των ασθενών (συμπεριλαμβανομένων των ψευδαισθήσεων και των ψευδαισθήσεων) είναι ανεκτές και χωρίς αμφισβήτηση, εφόσον ο φροντιστής και η ασφάλεια των ασθενών δεν απειλούνται. Η εφαρμογή αυτού του μοντέλου μπορεί να απαιτεί καθορισμένη περιοχή στο νοσοκομείο. Όλες οι περιττές προσκολλήσεις αφαιρούνται για να προβλέψουν μεγαλύτερη κινητικότητα και η αναταραχή αποτρέπεται αποφεύγοντας τον υπερβολικό επαναπροσανατολισμό / αμφισβήτηση (Cavallazzi et al., 2012).

Οι μη φαρμακολογικές θεραπείες έχουν σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του παραληρήματος. Για παράδειγμα, μια μελέτη σε 852 ηλικιωμένους ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομείο έδειξε ότι μια στρατηγική παρέμβασης κατά του παραληρήματος οδήγησε σε μείωση κατά 40% των πιθανοτήτων εμφάνισης παραληρήματος. Η στρατηγική περιελάμβανε πρωτόκολλα που στοχεύουν παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα, όπως αφυδάτωση, ακινησία, στέρηση ύπνου, διαταραχή της όρασης, γνωστική δυσλειτουργία και ακοή. Παρόλο που η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που δεν ήταν σε ΜΕΘ, είναι λογικό να συναχθεί ότι τα συστατικά της παρέμβασης είναι επίσης αποτελεσματικά σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Υπό αυτό το πρίσμα, άλλοι συγγραφείς έχουν τονίσει τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στον κίνδυνο ανάπτυξης παραληρήματος στη ΜΕΘ και έχουν προταθεί ορισμένες στρατηγικές για τον μετριασμό των επιπτώσεων του παραληρήματος. Αυτές περιλαμβάνουν μείωση θορύβου, έκθεση σε φυσικό φως κατά τη διάρκεια της ημέρας, ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε τεχνητό φως τη νύχτα, βελτιστοποίηση θερμοκρασίας περιβάλλοντος και βελτιωμένη επικοινωνία.

Ο θόρυβος στη ΜΕΘ είναι γνωστό ότι διαταράσσει τον ύπνο των ασθενών. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι ένας διαταραγμένος ύπνος μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο παραληρήματος. Η επίδραση του θορύβου στην ποιότητα του ύπνου και, συνεπώς, στον κίνδυνο παραληρήματος έχει αποδειχθεί σε μια πρόσφατη κλινική δοκιμή που έδειξε ότι η χρήση ωτοασπίδων τη νύχτα οδηγεί σε καλύτερο ύπνο και λιγότερη σύγχυση. Ο περιορισμός της έκθεσης σε ηρεμιστικά μπορεί επίσης να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον κίνδυνο παραληρήματος. Μια τυχαίοποιημένη, κλινική δοκιμή έδειξε ότι η πρωτόκολλη καθημερινή διακοπή των ηρεμιστικών που σχετίζονται με αυθόρμητες αναπνευστικές δοκιμές οδηγεί σε σημαντικά μικρότερη διάρκεια του κώματος σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, αλλά καμία σημαντική αλλαγή στο παραλήρημα στους εκτιμήσιμους ασθενείς. Η προσθήκη φυσικής και εργασιακής θεραπείας στην καθημερινή διακοπή της καταστολής οδηγεί σε μικρότερη διάρκεια παραληρήματος και καλύτερη λειτουργική κατάσταση σε ασθενείς με μηχανικό αερισμό.

Φαρμακολογική θεραπεία

Ηρεμιστικά

Τα ηρεμιστικά έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν παραλήρημα. Σε μια μελέτη παρατήρησης, η λοραζεπάμη ήταν ένας ανεξάρτητος και στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη παραληρήματος, ενώ άλλα ηρεμιστικά, όπως η προποφόλη και τα οπιούχα, δεν είχαν στατιστικά σημαντική σχέση με το παραλήρημα. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή δοκιμή, 30 νοσοκομειακοί ασθενείς με AIDS με παραλήρημα έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη ή λοραζεπάμη. Η θεραπεία με αλοπεριδόλη ή χλωροπρομαζίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα παραληρήματος και χαμηλό επιπολασμό εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Οι ασθενείς που έλαβαν λοραζεπάμη δεν είχαν καμία βελτίωση στο παραλήρημα και ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη θεραπεία. Έτσι, οι βενζοδιαζεπίνες αποφεύγονται γενικά για τη θεραπεία παραληρήματος σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Στην πραγματικότητα, επειδή οι βενζοδιαζεπίνες είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για παραλήρημα σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια, ο περιορισμός της χρήσης τους μπορεί να μειώσει τη συνολική συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος στη ΜΕΘ. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι σε ασθενείς με σύνδρομο απόσυρσης αλκοόλ, οι βενζοδιαζεπίνες είναι η συνιστώμενη θεραπεία. Επιπλέον, οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να διακόπτονται απότομα σε ασθενείς με εξάρτηση από βενζοδιαζεπίνη.

Η δεξμεδετομιδίνη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αγωνιστής α₂-αδρενεργικού υποδοχέα που παρέχει αναλγησία και «συνεργατική καταστολή» χωρίς σημαντικές επιδράσεις στην αναπνευστική κατάσταση. Μπορεί να είναι ένας κατάλληλος ηρεμιστικός παράγοντας για μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με παραλήρημα ή διέγερση στους οποίους εξετάζεται η επώαση, μια ομάδα για την οποία υπάρχουν λίγα δεδομένα. Μια μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν μη εκλεκτικούς ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια ή ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου έδειξε ότι η

δεξμεδετομιδίνη οδήγησε σε μέτρια μείωση της διάρκειας της παραμονής σε ΜΕΘ αλλά δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο παραλήρημα, τη θνησιμότητα και τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο. Η ανασκόπηση βασίστηκε σε μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, η μετα-ανάλυση περιορίστηκε από σημαντική ετερογένεια μεταξύ των περιλαμβανόμενων μελετών, αλλά ένα σημαντικό εύρημα ήταν ότι η χρήση τόσο μιας δόσης φόρτωσης όσο και μιας υψηλής δόσης συντήρησης της δεξμεδετομιδίνης οδήγησε σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο βραδυκαρδίας.

Η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για τη μείωση του κινδύνου παραληρήματος σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη σε ΜΕΘ. Σε σύγκριση με τη λοραζεπάμη, η δεξμεδετομιδίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση σε ημέρες ζωντανές χωρίς παραλήρημα ή κώμα σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή 106 ασθενών.

Αντιψυχωσικά

Η αντιψυχωτική αλοπεριδόλη πρώτης γενιάς έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για τη θεραπεία παραληρήματος. Πράγματι, οι οδηγίες κλινικής πρακτικής για τα ηρεμιστικά του 2002 προτείνουν την αλοπεριδόλη ως παράγοντα επιλογής για τη θεραπεία του παραληρήματος. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η αλοπεριδόλη μπορεί να είναι ευεργετική στην πρόληψη παραληρήματος σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ΜΕΘ. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αλοπεριδόλη θα πρέπει να έχουν ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και αρρυθμίες. Στο πλαίσιο της κρίσιμης περίθαλψης, η αλοπεριδόλη χορηγείται συνήθως ως διαλείπουσα ενδοφλέβια ένεση. Πιο πρόσφατα, υπήρξαν μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων δεύτερης γενιάς (άτυπα) σε ασθενείς με ΜΕΘ.

Η χαμηλή δόση αλοπεριδόλη όταν χρησιμοποιείται βραχυπρόθεσμα (μία εβδομάδα ή λιγότερο) είναι το πιο μελετημένο και τυπικό φάρμακο για το παραλήρημα. Εμφανίζονται στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των άτυπων

αντιψυχωσικών (π.χ. ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, ζιπρασιδόνη και κουετιαπίνη), με το όφελος για λιγότερες παρενέργειες. Χρησιμοποιούνται αντιψυχωσικά φάρμακα με προσοχή ή καθόλου για άτομα με παθήσεις όπως η νόσος του Πάρκινσον ή άνοια με σώματα Lewy. Τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών και των βενζοδιαζεπινών) στη θεραπεία του παραληρήματος είναι αδύναμα.

Οι ίδιες οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν το παραλήρημα και δεν υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις για χρήση σε παραλήρημα που δεν σχετίζεται με το αλκοόλ. Εάν το παραλήρημα περιλαμβάνει απόσυρση αλκοόλ, απόσυρση βενζοδιαζεπίνης ή αντενδείξεις για αντιψυχωσικά (π.χ. στη νόσο του Πάρκινσον ή στο νευροληπτικό κακοήθη σύνδρομο), τότε συνιστώνται βενζοδιαζεπίνες. Ομοίως, τα άτομα με άνοια με σώματα Lewy μπορεί να έχουν σημαντικές παρενέργειες στα αντιψυχωσικά και θα πρέπει είτε να αντιμετωπίζονται με καμία είτε με μικρές δόσεις βενζοδιαζεπινών.

Η αντικαταθλιπτική τραζοδόνη χρησιμοποιείται περιστασιακά στη θεραπεία του παραληρήματος, αλλά ενέχει κίνδυνο υπερβολικής καταστολής και η χρήση του δεν έχει μελετηθεί καλά. Για ενήλικες με παραλήρημα που βρίσκονται στη ΜΕΘ, τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως για τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δεξμεδετομιδίνη μπορεί να μειώσει το μήκος του παραληρήματος σε ενήλικες που είναι σοβαρά άρρωστοι και δεν συνιστάται η ριβαστιγμίνη. Για ενήλικες με παραλήρημα που πλησιάζουν στο τέλος της ζωής τους (σε ανακουφιστική φροντίδα) δεν υπάρχουν διαθέσιμα υψηλής ποιότητας στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντικρούουν τη χρήση των περισσότερων φαρμάκων για τη θεραπεία του παραληρήματος. Τα στοιχεία χαμηλής ποιότητας δείχνουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα ρισπεριδόνη ή αλοπεριδόλη μπορεί να κάνουν το παραλήρημα ελαφρώς χειρότερο σε άτομα που είναι τελικά άρρωστα, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μέτριας έως χαμηλής ποιότητας που υποδηλώνουν ότι η αλοπεριδόλη και η ρισπεριδόνη μπορεί να σχετίζονται με μια ελαφρά αύξηση των παρενεργειών, ειδικά των συμπτωμάτων εξωπυραμιδολής, εάν το άτομο

που βρίσκεται κοντά στο τέλος της ζωής του έχει παραλήρημα που είναι ήπιο έως μέτριο σε σοβαρότητα (Page & Ely, 2015).

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση η οποία και ακολουθήθηκε εναπόκειται στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και στη διαδικασία της Μετά-ανάλυσης (Liberati et al., 2009) εμπεριέχοντας δυο βασικές ερευνητικές παραμέτρους, ανάπτυξη ερευνητικών ερωτημάτων και ανάπτυξης ερευνητικής διαδικασίας.

Το ερευνητικό υλικό συλλέχθηκε μέσω της διαδικασίας PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses). Στη συνέχεια ορίστηκε η διαδικασία βάσει της παρούσας μεθοδολογίας ενώ διαχωρίστηκε μεθοδολογικά ο τρόπος συλλογής άρθρων από τη μια για τη μετανάστευση και από την άλλη για τον τουρισμό. Η ανάπτυξη της μεθοδολογίας PRISMA αναφέρεται σε 27 συγκεκριμένα σημεία των οποίων η ανάπτυξη οδηγεί στη σωστή χρήση της. Τα σημεία αυτά είναι τα ακόλουθα: 1) Αναγνώριση της μεθόδου που ακολουθήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, μετά ανάλυση ή και τα δυο. Στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μόνο συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, 2) Παρουσίαση μέσω αναλυτικής περίληψης των στόχων της έρευνας, των πηγών της, των κριτηρίων επιλογής, των συμμετεχόντων βάση των άρθρων στην έρευνα, των αποτελεσμάτων και των περιορισμών, 3) Στην εισαγωγή της μεθόδου έγινε αναφορά στη λογική επιλογή της αλλά και στα ερευνητικά ερωτήματα τα οποία μελετά. Στη συνέχεια έγινε η ανάπτυξη της μεθόδου. Συγκεκριμένα τα βήματα εδώ αναφέρονται στη παρουσίαση του πρωτοκόλλου ανάλυσης και ανάπτυξης της έρευνας, ο καθορισμός των κριτηρίων επιλογής των άρθρων, η περιγραφή των βάσεων από τις οποίες έγινε η εύρεση των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση, η εύρεση τους ενώ στη συνέχεια έγινε η σύνθεση των άρθρων με στόχο να οδηγηθεί η μελέτη στα τελικά συμπεράσματα, 4) Το επόμενο βήμα ήταν η ανάλυση όπου εξάγονται διάφορες μεταβλητές οι οποίες αναλύθηκαν στατιστικά για τη καλύτερη και πιο αντικειμενική εξαγωγή των τελικών αποτελεσμάτων. Τέλος έγινε η συζήτηση των αποτελεσμάτων και η παράθεση των τελικών ευρημάτων. Τα ερευνητικά ερωτήματα ήταν τα εξής:

1. Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα στη ΜΕΘ;
2. Οι συγγενείς παίζουν ρόλο στην πρόληψη και τη μείωση της ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς στη ΜΕΘ;
3. Ποιο είναι το κόστος του Delirium;
4. Μπορεί να προβλεφθεί το παραλήρημα;

2.1 Μεθοδολογία PRISMA

2.1.1 Διαδικασία αναζήτησης των μελετών

Προκειμένου να διεξαχθεί η έρευνα μια ερευνητική στρατηγική αναπτύχθηκε μελετώντας μια λίστα άρθρων, ενώ εξετάστηκαν οι περιλήψεις αυτών σε συγκεκριμένα θέματα για να δοθούν απαντήσεις στα ερωτήματα. Η εξέταση έγινε στα ακόλουθα: α) Αναγνώριση λέξεων κλειδιών και αναγνώριση του σχετικού υλικού, β) αξιολόγηση και καταγραφή των σχετικών εγγραφών σχετικών με το θέμα, με στόχο να εντοπιστούν τα σχετικά με το θέμα ζητήματα, ώστε να εμπλακούν αργότερα στην ερευνητική διαδικασία, γ) αξιολόγηση του ρίσκου και των προβλημάτων, που επηρέασαν την ερευνητική διαδικασία. Ένα από τα βασικά βήματα στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι να αναγνωριστούν οι κατάλληλες λέξεις κλειδιά, οι οποίες θα βοηθήσουν στον εντοπισμό των κατάλληλων άρθρων αλλά αργότερα και στην ανάλυση τους. Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης Delirium σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και των παραγόντων κινδύνου. Οι καθορισμένες λέξεις κλειδιά φαίνονται στον Πίνακα 2.1

Πίνακας 2.1- Κλειδιά χρήσης για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση

Αριθμός Αναζήτησης	Λέξεις-Κλειδιά αναζήτησης	Αριθμός μελετών που ανευρέθηκαν
Αναζήτηση 1	Παραλήρημα (delirium)	35
Αναζήτηση 2	οξεία σύγχυση (acute confusion)	10
Αναζήτηση 3	συχνότητα εμφάνισης (frequency of	25

	occurrence)	
Αναζήτηση 4	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (Intensive Care Unit)	35
Αναζήτηση 5	ηλικιακές ομάδες (age)	10
Αναζήτηση 6	μέθοδοι αντιμετώπισης (treatment)	10

2.1.2 Διαδικασία επιλογής των μελετών

Τα PubMed, Scopus, ScienceDirect, και το GoogleScholar χρησιμοποιήθηκαν ως ερευνητικές βάσεις και ερευνητικά εργαλεία. Οι λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των άρθρων, τα άρθρα συνολικά ήταν 95 τα οποία αξιολογήθηκαν ως σχετικά με το θέμα. Η αναζήτηση έγινε με τις λέξεις κλειδιά που αναφέρθηκαν παραπάνω. Συγκεκριμένα τέθηκαν οι λέξεις κλειδιά στο πεδίο της έρευνας και στη συνέχεια τα αποτελέσματα που εξήχθησαν είχε γίνει επιλογή να παρουσιαστούν χρονολογικά και με βάση τη σχετικότητα. Σε χρονολογικό επίπεδο η εξαγωγή έγινε με βάση την ανάγκη τα άρθρα αυτά να ήταν πρόσφατα για αυτό και η εστίαση έγινε στη τελευταία κυρίως 5ετία. Στη συνέχεια και μετά την εξαγωγή και βάσει κυρίως των περιλήψεων των άρθρων ξεκίνησε ο διαχωρισμός και η επιλογή αυτών που πλαισίωναν την έρευνα.

2.1.3 Εξαγωγή των αποτελεσμάτων

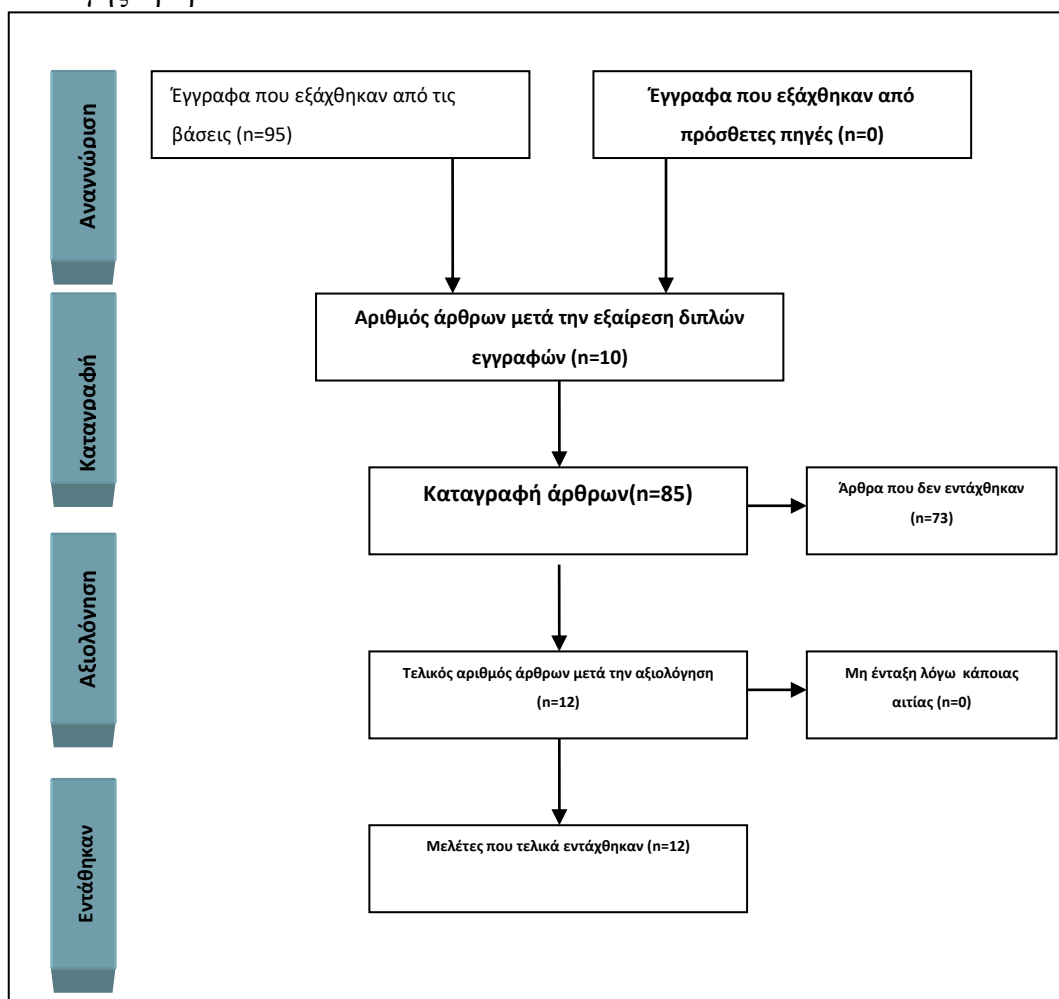
Στην παρούσα ερευνητική διαδικασία εντάχθηκαν έγγραφα με τη μορφή ακαδημαϊκών δημοσιεύσεων τα οποία είχαν κριτική προσέγγιση πάνω στο θέμα που εξετάζαν. Από την ερευνητική διαδικασία εξαιρέθηκαν δευτερεύουσες πηγές που δεν ήταν ελεύθερη ή ανοιχτή η πρόσβαση σε αυτές.

Ο έλεγχος των τίτλων, των περιλήψεων και των συμπερασμάτων των επιλεγμένων προς μελέτη κειμένων οδήγησε μετά την εξαίρεση και των επαναλήψεων από τον αριθμό 95 στον αριθμό 85 και στην συνέχεια από τον n=85, στον τελικό αριθμό n=11, ουσιαστικά αποκλείστηκαν n=74. Τα 11 άρθρα μελετήθηκαν διεξοδικά. Επιδιώχθηκε η αποφυγή της μεροληψίας προς τα προς

ανάγνωση άρθρα πράγμα που πολλές φορές γίνεται σύμφωνα και με τους Davahli, KarwowskiandTair(2020) όταν τα ερευνητικά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού δεν είναι τα κατάλληλα δεν βοηθούν στη διαδικασία, οπότε ο ερευνητής συμμετείχε εκφράζει άποψη και πολλές φορές μεροληπτεί προς τα ερευνητικά αποτελέσματα. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η μεροληπτική προσέγγιση, πράγμα που έγινε και στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε δυο φορές η ίδια διαδικασία ώστε να αξιολογηθεί αν και τις δυο φορές τα αποτελέσματα υπήρξαν τα ίδια. Στην επόμενη ενότητα θα γίνει η διαγραμματική επιλογή των άρθρων, όπως τελικά αυτή έγινε μέσω της μεθόδου PRISMA.

2.2 Διαγραμματική απεικόνιση της έρευνας

Στο Σχήμα 2.1 γίνεται διαγραμματική απεικόνιση της διαδικασίας επιλογής άρθρων



Σχήμα 2.1-Διαδικασία επιλογής άρθρων με τη μέθοδο PRISMA

Α Α	Μελέτη	Θεματική Ενότητα Έρευνας - Στόχος	Είδος μελέτης	Πεδίο έρευνας	Χρόνος διεξαγωγής	Δείγμα μελέτης	Ερευνητικό εργαλείο	Έκβαση	Συμπέρασμα
1	Κανονα και συν. (2017)	να αξιολογήσει τη συχνότητα παραληρήματος και παραγόντων κινδύνου για παραλήρημα σε μια μικτή ομάδα τραυματών, ιατρικών και χειρουργικών ασθενών στη ΜΕΘ.	προοπτική μελέτη παρατήρησης	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ostrava στην Τσεχική Δημοκρατία	12 μήνες	332 ασθενείς	Μέθοδος Αξιολόγησης Σύγχυσης για την ΜΕΘ (CAM-ICU)		Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και του κινδύνου παραληρήματος. Μπορούμε να πούμε ότι οι ασθενείς με σοβαρότερες ασθένειες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν παραλήρημα. Οι ασθενείς που είχαν

									<p>παραλήρημα κατά τη διάρκεια στη ΜΕΘ είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρογνωστικών διαταραχών κατά την παρακολούθηση ενός έτους, ειδικά εκείνων με παραλήρημα για δύο ή περισσότερες ημέρες</p>
2	Brown και συν. (2020)	να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της παρουσίας	αναδρομική μελέτη κούρτης	ΜΕΘ σε όλη την Αλμπέρτα	6 μήνες	16.005 ασθενείς			<p>Το παραλήρημα συσχετίστηκε σημαντικά με</p>

		<p>παραληρήματος στη ΜΕΘ και των περιστατικών νευροψυχιατρικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένων καταθλιπτικών, άγχους, διαταραχών που σχετίζονται με τραύμα και στρες και νευρογνωστικές διαταραχές) μετά τη ΜΕΘ.</p>		του Καναδά,					<p>νευρογνωστικές διαταραχές, αλλά όχι με καταθλιπτικές διαταραχές, άγχος και τραύμα - και διαταραχές που σχετίζονται με το στρες.</p>
3	Paparrigopoulos et	<p>σχέση μεταξύ παραληρήματος</p>				48 ασθενείς			<p>οι ασθενείς με προϋπάρχουσες</p>

	al. (2014)	στη ΜΕΘ και νευροψυχιατρική διαταραχή							νευροψυχιατρικές διαταραχές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταγενέστερων διαταραχών
4	Granja et al. (2005)	εξέτασαν παράγοντες κινδύνου για νευροψυχιατρικές διαταραχές μετά την παραμονή στη ΜΕΘ				464 ασθενείς			η ανάμνηση που σχετίζονται με παραμονή στη ΜΕΘ συχνά προέβλεπαν χειρότερη ποιότητα ζωής και κίνδυνος για νευροψυχιατρικά επακόλουθα.
5	Chahraoui	εξέτασαν				20 ασθενείς			η ανάμνηση που

	et al. (2015)	παράγοντες κινδύνου για νευροψυχιατρικές διαταραχές μετά την παραμονή στη ΜΕΘ							σχετίζονται με παραμονή στη ΜΕΘ συχνά προέβλεπαν χειρότερη ποιότητα ζωής και κίνδυνος για νευροψυχιατρικά επακόλουθα.
6	Mitchell και συν. (2017)	να αξιολογήσει τη σκοπιμότητα του σχεδιασμού και της πρόσληψης, και την αποδοχή για μέλη της οικογένειας και νοσηλευτών που έκαναν	τυχαιοποιημ ένη ελεγχόμενη δοκιμή	αυστραλιανή ιατρική / χειρουργική ΜΕΘ.		61 ασθενείς			το μέλος της οικογένειας παρέδωσε την παρέμβαση που κρίθηκε εφικτή και αποδεκτή από τα μέλη της οικογένειας και τους νοσηλευτές. Η τήρηση των

		παρέμβαση για τη μείωση του παραληρήματος σε ασθενείς με ΜΕΘ.							πρωτοκόλλων θα μπορούσε να βελτιωθεί με εναλλακτικές μεθόδους συλλογής δεδομένων
7	Vasilevskis και συν. (2018)	να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ της καθημερινής εμφάνισης παραληρήματος στη ΜΕΘ με το κόστος της φροντίδας της ΜΕΘ για χρονική μεταβολή της	προοπτική μελέτη κοόρτης	ιατρικές και χειρουργικές ΜΕΘ σε ένα μεγάλο ακαδημαϊκό ιατρικό κέντρο.		479 ασθενείς			Το παραλήρημα συνδέεται με σημαντικό κόστος μετά την καταγραφή της χρονικής μεταβολής της σοβαρότητας της ασθένειας και θα μπορούσε να είναι 20% υψηλότερο εάν

		σοβαρότητας της ασθένειας και του θανάτου							όχι λόγω της συσχέτισής του με την πρόωρη θνησιμότητα της ΜΕΘ
8	Cavallazzi και συν. (2012)	Να μελετήσουν παράγοντες κινδύνου του παραληρήματος	Συστηματική ή ανασκόπηση						Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος περιλαμβάνουν: προϋπάρχουσα άνοια, προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, προκριματική χειρουργική επέμβαση έκτακτης

									ανάγκης ή τραύμα, αυξημένη σοβαρότητα ασθένειας, μηχανικό αερισμό, μεταβολική οξέωση, προηγούμενο παραλήρημα ή κόμα και χρήση ορισμένων φαρμάκων που ενισχύουν το παραλήρημα, όπως αντιχολινεργικά και
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									κατασταλτικά υπνωτικά φάρμακα
9	Reznik και Slooter (2019)	να επισημάνουν τα πρόσφατα ευρήματα της μελέτης σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία του παραληρήματος, να παρέχουν πρόσθετες συστάσεις βάσει κατευθυντήριων γραμμών εμπειρογνομόνω ν και να υποδείξουν κενά	Συστηματικ ή ανασκόπηση		2 μήνες	194 ασθενείς		σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακή χειρουργική επέμβαση, διάφορα ενδοεγχειρητικά συμβάντα, όπως μετάγγιση αιμοπεταλίων, ήταν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μετεγχειρητικού παραληρήματος στη MEΘ	Πολυσυστατικές μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικές σε πληθυσμούς εκτός MEΘ, και στρατηγικές πολλών συστατικών όπως το πακέτο ABCDEF έχουν υιοθετηθεί στις MEΘ με αρκετές

		γνώσης που αξίζουν μελλοντικής μελέτης.							μελέτες που δείχνουν πιθανό όφελος στα αποτελέσματα παραληρήματος.
10	Rudiger και συν. (2016)	να διερευνήσει κατά πόσον οι ενδοεγχειρητικές παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικού παραληρήματος	αναδρομική μελέτη κοόρτης	Πανεπιστημικό νοσοκομείο					
11	Wassenaar και συν.	Συγκρίθηκε η προγνωστική	μελέτη κοόρτης		2178 ασθενείς				ενώ και τα δύο μοντέλα

	(2018)	<p>απόδοση και η ευκολία των χρηστών του μοντέλου πρόβλεψης για παραλήρημα (PRE-DELIRIC) και του μοντέλου πρώιμης πρόβλεψης για παραλήρημα (E-PRE-DELIRIC) σε ασθενείς σε ΜΕΘ και προσδιορίστηκε η αξία ενός υπολογισμού δύο σταδίων</p>							<p>πρόβλεψης παραληρήματος στη ΜΕΘ έχουν μέτρια έως καλή απόδοση, το μοντέλο PRE-DELIRIC προβλέπει καλύτερα το παραλήρημα</p>
--	--------	--	--	--	--	--	--	--	---

12	Trogrić και συν. (2015)	να συνοψίσει ποιοι τύποι στρατηγικών εφαρμογής έχουν δοκιμαστεί για τη βελτίωση της ικανότητας των ιατρών στη MEΘ να αξιολογούν αποτελεσματικά, να προλαμβάνουν και να θεραπεύουν παραλήρημα και να αξιολογούν την επίδραση	συστηματική ανασκόπηση	21 μελέτες				τα προγράμματα υλοποίησης πολλαπλών συστατικών με μεγαλύτερο αριθμό στρατηγικών που στοχεύουν στην εκτίμηση, την πρόληψη και τη θεραπεία παραληρήματος στη MEΘ και ενσωματωμένα στο πακέτο PAD ή ABCDE έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τα κλινικά
----	-------------------------	---	------------------------	------------	--	--	--	---

		αυτών των στρατηγικών στα κλινικά αποτελέσματα.							αποτελέσματα.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

3.1 Παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα

Σύμφωνα με τους Kanona και συν. (2017) το παραλήρημα είναι μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μια ξαφνική έναρξη μειωμένης συνείδησης (μειωμένη σαφήνεια της ευαισθητοποίησης του περιβάλλοντος, αδυναμία διατήρησης ή αλλαγής της προσοχής) και αλλαγές στη γνωστική λειτουργία (αποπροσανατολισμός). Συνήθως αναπτύσσεται σε μικρό χρονικό διάστημα και κυμαίνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση όπως υποξαιμία, λοίμωξη, συστηματική φλεγμονή ή μεταβολική ανισορροπία και όλοι μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία οργάνων. Αυτό ρίχνει φως στη σχέση μεταξύ κρίσιμης ασθένειας και νευρολογικής αποτυχίας. Λόγω των παραγόντων κινδύνου και του επιπολασμού παραληρήματος στη ΜΕΘ, η αναφερόμενη επίπτωση είναι πολύ υψηλή – μεταξύ 11-87%. Το παραλήρημα εξακολουθεί να μην λαμβάνει αρκετή κλινική προσοχή, αν και είναι σημαντικός παράγοντας μεταξύ εκείνων με κακή πρόγνωση. Οι ασθενείς με παραλήρημα έχουν μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και δείχνουν αύξηση 2,5 φορές βραχυπρόθεσμα και αύξηση 3,2 φορές στη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα. Ο στόχος της μελέτης των Kanona και συν. (2017) ήταν να αξιολογήσει τη συχνότητα παραληρήματος και παραγόντων κινδύνου για παραλήρημα σε μια μικτή ομάδα τραυμάτων, ιατρικών και χειρουργικών ασθενών στη ΜΕΘ. Διεξήχθη μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε μία από τις μονάδες εντατικής θεραπείας έξι κλινών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ostrava στην Τσεχική Δημοκρατία κατά τη διάρκεια περιόδου 12 μηνών. Αξιολογήθηκε η συχνότητα παραληρήματος και οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν και επιταχύνουν. Όλοι οι ασθενείς αξιολογούνταν καθημερινά χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο Αξιολόγησης Σύγχυσης για την ΜΕΘ (CAM-ICU). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από το σύνολο των 332 ασθενών με διάμεση βαθμολογία APACHE II (Οξεία Φυσιολογία και Χρόνια Υγεία Αξιολόγηση) 12, οι οποίοι αξιολογήθηκαν για παραλήρημα, 48 δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν με χρήση CAM-ICU (47

λόγω παρατεταμένου κόματος, 1 λόγω γλώσσας εμπόδια). Η επίπτωση παραληρήματος ήταν 26,1%, με τραύμα και ιατρικούς ασθενείς να είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν παραλήρημα από τους χειρουργικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος παραληρήματος συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία ≥ 65 ετών και την κατάχρηση αλκοόλ στην αναμνησία τους, με βαθμολογία APACHE II κατά την εισαγωγή, και με τη χρήση ηρεμιστικών ή / και αγγειοπλαστικών. Οι πεινασμένοι ασθενείς που παρέμειναν στη ΜΕΘ για παρατεταμένη περίοδο εμφάνισαν μεγαλύτερη ανάγκη για υποστήριξη αναπνευστήρα και είχαν μεγαλύτερη θνησιμότητα ICU. Το παραλήρημα μπορεί να θεωρηθεί ως οξεία εγκεφαλική δυσλειτουργία ανάλογη με άλλους τύπους ανεπάρκειας οργάνων σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και του κινδύνου παραληρήματος. Μπορούμε να πούμε ότι οι ασθενείς με σοβαρότερες ασθένειες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν παραλήρημα. Η μελέτη των Kanona και συν. (2017) το υποστηρίζει με μέση τιμή APACHE II 22,5 σε ασθενείς με Μέθοδο Αξιολόγησης της Σύγχυσης (CAM) σε ΜΕΘ και 9 σε ασθενείς με CAM. Ωστόσο, είναι πολύ χαμηλότερο από το ποσοστό έως και 80% που παρουσιάζουν άλλοι συγγραφείς. Αυτή η απόκλιση μπορεί να οφείλεται σε διάφορους άλλους παράγοντες:

Επίσης αξιολογήθηκαν ασθενείς που χρησιμοποιούν CAM-ICU τακτικά μία φορά την ημέρα με επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση εάν ο κλινικός γιατρός ανησυχούσε για την ψυχική κατάσταση του ασθενούς. Εφαρμόστηκε τακτική αξιολόγηση μεταξύ 8 και 10 μ.μ., αλλά έλειπαν δεδομένα. Στην πραγματικότητα ο έλεγχος για παραλήρημα τουλάχιστον κάθε οκτώ ώρες είναι καλύτερος λόγω της κυμαινόμενης πορείας παραληρήματος. Δυστυχώς, η χρήση μη δομημένης εξέτασης κάθε οκτώ ώρες ενέχει τον κίνδυνο υποδιάγνωσης παραληρήματος.

Κατά την ανασκόπηση της σύνθεσης της ομάδας μελέτης, παρατηρήθηκε ότι η μεγαλύτερη υποομάδα ήταν χειρουργικοί ασθενείς (71%) με καλύτερη κατάσταση κατά την εισαγωγή, χαμηλότερη ανάγκη για αγγειοσυστατικά, μικρότερη διάρκεια τεχνητού αερισμού και χαμηλότερη συχνότητα χρήσης ηρεμιστικών. Στα αποτελέσματα ο τύπος εισαγωγής ήταν ένας στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος. Από τον

συνολικό αριθμό 236 χειρουργικών ασθενών, υπήρχαν 189 ασθενείς με σημάδια παραληρήματος (CAM-), υπήρχαν μόνο 35 CAM + και 12 CAM0 (κυρίως από παρατεταμένο κώμα). Σε ιατρικούς και τραυματικούς ασθενείς οι αναλογίες CAM- / CAM + είναι το αντίστροφο. Είναι επιτακτική ανάγκη οι νεότεροι ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες να γίνουν δεκτοί στη ΜΕΘ για ιατρικούς λόγους καθώς είναι εντελώς διαφορετικοί από τους ηλικιωμένους χειρουργικούς ασθενείς με περιεγχειρητικό κίνδυνο, π.χ. καρδιακές και πνευμονικές συννοσηρότητες. Όμως, οι συννοσηρότητες δεν αποδείχθηκαν παράγοντες κινδύνου στη μελέτη. Από την άλλη πλευρά, ο τεχνητός αερισμός και το μήκος του ήταν.

Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών στη μελέτη ήταν σηπτικοί. Μπορεί να είναι η επόμενη εξήγηση της μικρής συχνότητας παραληρήματος στη μελέτη. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι μία από τις πιο κοινές αιτίες παραληρήματος σε ιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας είναι η σήψη. Μία από τις πρώτες αλλαγές κατά τη σήψη, λόγω των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, είναι η μικρογλοιακή ενεργοποίηση η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε νευρωνική απώλεια. Το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία με απόπτωση που προκαλείται από μιτοχονδριακά, η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση και η επίμονη υπεργλυκαιμία είναι άλλοι σημαντικοί μηχανισμοί που μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλική δυσλειτουργία. Η ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών, ειδικά μεταξύ της ντοπαμινεργικής και της χολινεργικής νευροδιαβίβασης, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο και υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί νευροδιαβιβαστές (βήτα-αδρενεργικές ουσίες, γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ, σεροτονινεργικοί παράγοντες) των οποίων οι μεταβολές επηρεάζουν την ανάπτυξη παραληρήματος.

Η καταστολή και η αναλγησία αποτελούν ουσιαστικό μέρος της φροντίδας των ασθενών με κρίση. Οι κίνδυνοι βαθιάς καταστολής είναι γνωστοί. Ωστόσο, οι βενζοδιαζεπίνες εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως, ιδιαίτερα για ασθενείς που χρειάζονται παρατεταμένο μηχανικό αερισμό. Αυτό ήταν επίσης ένα σενάριο στην κλινική πρακτική, ειδικά μετά την εισαγωγή σοβαρών ασθενών (υψηλή βαθμολογία APACHE) όταν συχνά χρησιμοποιούσαν βενζοδιαζεπίνες. Μετά τη σταθεροποίηση των ζωτικών

λειτουργιών, οι βενζοδιαζεπίνες ήταν να αντικατασταθεί από την προποφόλη για ελαφρύτερη καταστολή με σκοπό να έχει ήρεμους, άνετους, συνεργατικούς ασθενείς, κάτι που επιτρέπει την έγκαιρη κινητοποίηση. Αυτό εξηγεί γιατί δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ βενζοδιαζεπινών και προποφόλης ως παράγοντες κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη επιβεβαιώνει την καταστολή και τη βαθμολογία APACHE II ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Όταν χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή CAM-ICU για την ανίχνευση παραληρήματος, τα αποτελέσματα για το Μέρος 1 του τεστ αξιολόγησης παραληρήματος (κυμαινόμενη πορεία ψυχικής κατάστασης) μπορεί να επηρεαστούν από αλλαγές στη δοσολογία των ηρεμιστικών φαρμάκων. Η επίπτωση παραληρήματος μπορεί να υπερεκτιμηθεί λόγω της ευαισθησίας του μέρους 3 (RASS διαφορετικό από το 0), όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα καταστολής και προκαλούν αρνητικό RASS (αναφ. 34,40).

Η καταστολή συχνά αποτελεί ουσιαστικό μέρος της θεραπείας και δεν αποτελεί απαραίτητα παραλήρημα. Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ «ιατρογόνου» κώματος και περιπτώσεων όταν το κώμα έχει αναπτυχθεί λόγω ενός πρωταρχικού νευρολογικού προβλήματος. Ακριβώς κοιτάζοντας τη μεγάλη ομάδα της ομάδας CAM0 (47 με παρατεταμένο κώμα, RASS-4, -5) συμπεραίνεται ότι πολλοί ασθενείς μπορεί να είχαν υπερμετρηθεί. 39 ασθενείς (81%) καταπατήθηκαν σε σύγκριση με 9 ασθενείς χωρίς CAM0. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν και ιατρικοί λόγοι για κώμα. Η ιατρική ομάδα είναι μια πολύ μικρή ομάδα ασθενών στη μελέτη με μόνο το 17% των ασθενών. Υπάρχουν όμως 65% των ασθενών με CAM0. Βήμα προς βήμα έπρεπε να γίνει διάκριση μεταξύ των αιτιών παραλήρησης στη διαφορική διάγνωση. Αλλά είναι πολύ περίπλοκο, καθώς επιβεβαιώνει την ομάδα των ασθενών με CAM0 με τους πιο σοβαρούς ασθενείς (διάμεσος APACHE 33). Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονταν αγγειοστολιστές στο 98% των περιπτώσεων (47 ασθενείς, όλοι με παρατεταμένο κώμα) και τεχνητό αερισμό (98%). Αν και πολλοί ασθενείς με σοβαρή ασθένεια λαμβάνουν υψηλό επίπεδο καταστολής μόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της παραμονής ICU, η επιβλαβής επίδραση στο παρατεταμένο κώμα μπορεί να είναι κρίσιμη. Καθιστά τον καθορισμό της αιτίας του κώματος πολύ δύσκολη, επομένως η άμεση και επαναλαμβανόμενη

εξέταση των κλινικών συμπτωμάτων του πόνου, της διέγερσης και του παραληρήματος του ασθενούς φαίνεται να είναι πολύ σημαντική.

Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων που θέτουν σε κίνδυνο έναν ασθενή για την ανάπτυξη παραληρήματος. Η επίγνωση αυτών των παραγόντων είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη παραληρήματος. Στην έρευνα των Kanona και συν. (2017), οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν τα ακόλουθα: ηλικία, βαθμολογία APACHE II, τύπο εισαγωγής, κατάχρηση αλκοόλ στο ιστορικό τους, διάρκεια παραμονής ICU, διάρκεια τεχνητού αερισμού, ανάγκη αγγειοπλαστών και χρήση καταστολής που προκαλείται από ναρκωτικά. Δυστυχώς, ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες είναι μη τροποποιήσιμοι, όπως τα χαρακτηριστικά εισδοχής και η ηλικία. Άλλοι είναι τροποποιήσιμοι, όπως ελαχιστοποίηση της καταστολής που προκαλείται από τα ναρκωτικά και η διάρκεια του τεχνητού αερισμού. Η χρήση καταστολής μπορεί να διαταράξει τη νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο (η χρήση βενζοδιαζεπινών, προποφόλης ή μορφίνης) και αποδείχθηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε προηγούμενες μελέτες. Ειδικά οι βενζοδιαζεπίνες (ενεργούν μέσω γ-αμινοβουτυρικού οξέος) ενέχουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης παραληρήματος. Έχουν συσχετιστεί με παραλήρημα σε πολλές μελέτες σε πολλούς πληθυσμούς ICU. Τρεις τυχαιοποιημένες δοκιμές (μελέτη MENDS, SEDCOM και Maldonado) που συγκρίνουν τις βενζοδιαζεπίνες με ένα εναλλακτικό ηρεμιστικό (δεξμεδετομιδίνη) καταδεικνύουν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό του παραληρήματος, περισσότερες ημέρες ζωντανές και ημέρες απαλλαγμένες από παραλήρημα. Είναι καιρός να αλλάξει η πρακτική της καταστολής. Υπάρχουν δύο βασικά συστατικά της διαχείρισης καταστολής που μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η ευεργετική είναι η πρώτη, μείωση της συνολικής δόσης των ηρεμιστικών. Πρέπει να ληφθεί υπόψη, η ελαφριά καταστολή με σκοπό να είναι ήρεμοι, συνεργατικοί και άνετοι ασθενείς. Ένας δεύτερος τρόπος πρόληψης παραληρήματος στη MEΘ μπορεί να είναι η αποφυγή της χορήγησης βενζοδιαζεπινών για ρουτίνα καταστολή. Παραδόξως, η κακοήθεια, η καρδιακή εμπλοκή, τα πνευμονικά προβλήματα και το κάπνισμα δεν αποδείχθηκαν παράγοντες κινδύνου μεταξύ της ομάδας μελέτης. Από τους 133 ασθενείς με

ογκολογικές ασθένειες μόνο 21 εμφάνισαν παραλήρημα. Στην ομάδα μελέτης, ήταν είτε ασθενείς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για κακοήθεια είτε ασθενείς που έγιναν δεκτοί για άλλους λόγους, αλλά είχαν ογκολογικές ασθένειες στην ανάμνησή τους. Η προϋπάρχουσα γνωστική και αισθητηριακή δυσλειτουργία δεν αποδείχθηκε παράγοντας κινδύνου. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προβλήματα όρασης και ακοής, ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό τραύμα και καρδιοαναπνευμονική ανάνηψη σε αυτήν την κατηγορία της ομάδας μελέτης λόγω μικρών αριθμών και της αδυναμίας να γίνει έγκυρη στατιστική αξιολόγηση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με 33 μελέτες σχετικά με παράγοντες κινδύνου παραληρήματος σε ασθενείς με ΜΕΘ που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2000/2013. Βρέθηκαν ισχυρές ενδείξεις για 11 παράγοντες κινδύνου (ηλικία, άνοια, υπέρταση, κατάσταση έκτακτης ανάγκης πριν από τη ΜΕΘ, χειρουργική επέμβαση ή τραύμα, βαθμολογία APACHE II, μηχανικός αερισμός, μεταβολική οξέωση, παραλήρημα την ημέρα, κώμα και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων). Στην έρευνα των Kanona και συν. (2017) επιβεβαιώθηκαν οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η μελέτη απέδωσε ένα διαφορετικό ποσοστό των μεμονωμένων μορφών παραληρήματος. Τριάντα έξι από τους συνολικούς αριθμούς των 74 παραληρητικών ασθενών είχαν υπερκινητικό παραλήρημα και μόνο 15 είχαν διαγνωστικό παραληπτικό παραλήρημα. Παραμένει ένα ερώτημα γιατί συνέβη αυτό. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ομάδα περιείχε πολλούς χειρουργικούς ασθενείς και λίγους ιατρικούς ασθενείς ή οφείλεται στον πληθυσμό της Βόρειας Μοραβίας και στο υψηλό ποσοστό κατάχρησης αλκοόλ. Στη μελέτη των Kanona και συν. (2017), το 24% των ασθενών είχαν θετική αναισθησία αλκοόλ (με πιθανή παραμόρφωση πληροφοριών, ψευδώς αρνητική δήλωση). Μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι το παραλήρημα που οφείλεται στην απόσυρση αλκοόλ είναι πιθανότερο να είναι υπερκινητικού τύπου, ενώ το παραλήρημα λόγω μεταβολικής αιτίας είναι πιο πιθανό να είναι του υποδραστικού τύπου. Ορισμένοι συγγραφείς διακρίνουν επίσης το μετεγχειρητικό παραλήρημα και το παραλήρημα λόγω της απόσυρσης αλκοόλ.

Η κατάχρηση αλκοόλ αποδείχθηκε ως ισχυρός παράγοντας κινδύνου στη μελέτη των Κανονα και συν. (2017).

Για τους Brown και συν. (2020) οι ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) είναι γνωστό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος, αλλά ο κίνδυνος επακόλουθων νευροψυχιατρικών διαταραχών είναι ασαφής. Ως εκ τούτου, επεδίωξαν να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της παρουσίας παραληρήματος στη ΜΕΘ και των περιστατικών νευροψυχιατρικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένων καταθλιπτικών, άγχους, διαταραχών που σχετίζονται με τραύμα και στρες και νευρογνωστικές διαταραχές) μετά τη ΜΕΘ. Διεξήχθη αναδρομική μελέτη κοόρτης που χρησιμοποιεί κλινικά και διοικητικά δεδομένα από επισκέψεις υγειονομικής περίθαλψης τόσο σε εσωτερικούς όσο και σε εξωτερικούς ασθενείς για τον εντοπισμό της κοόρτης ΜΕΘ και των διαγνωστικών πληροφοριών 5 χρόνια πριν και 1 έτος μετά την παραμονή στη ΜΕΘ. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών που εισήχθησαν σε μία από τις 14 ιατρικές-χειρουργικές ΜΕΘ σε όλη την Αλμπέρτα του Καναδά, την 1η Ιανουαρίου 2014 - 30 Ιουνίου 2016 και επέζησαν από την έξοδο από το νοσοκομείο. Το κύριο αποτέλεσμα του ενδιαφέροντος ήταν μια νέα διάγνωση οποιασδήποτε νευροψυχιατρικής διαταραχής 1 έτος μετά την ΜΕΘ. Η μεταβλητή έκθεσης ήταν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της παραμονής της ΜΕΘ που εντοπίστηκε μέσω οποιασδήποτε θετικής οθόνης παραληρήματος από τη λίστα ελέγχου διαγνωστικών μονάδων εντατικής θεραπείας (ICDSC) κατά τη διάρκεια της παραμονής της ΜΕΘ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας από 16.005 μοναδικούς ασθενείς με τουλάχιστον μία εισαγωγή στη ΜΕΘ, 4033 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, εκ των οποίων 1792 (44%) παρουσίασαν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ. Η συνολική αθροιστική επίπτωση οποιασδήποτε νευροψυχιατρικής διαταραχής κατά το επόμενο έτος ήταν 19,7% για τους ασθενείς με ΜΕΘ. Μετά την προσαρμογή για τα νοσοκομειακά χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας log-διωνυμική παλινδρόμηση, οι ασθενείς με παραλήρημα κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ είχαν λόγο κινδύνου (RR) 1,14 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 0,98 - 1,33) για την ανάπτυξη οποιασδήποτε νευροψυχιατρικής διαταραχής εντός 1 έτους μετά την ΜΕΘ σε σύγκριση με

εκείνους που δεν παρουσίασαν παραλήρημα. Το παραλήρημα συσχετίστηκε σημαντικά με νευρογνωστικές διαταραχές, αλλά όχι με καταθλιπτικές διαταραχές, άγχος και τραύμα - και διαταραχές που σχετίζονται με το στρες.

Η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Kanona και συν. (2017) εξέτασε τη σχέση μεταξύ παραληρήματος στη ΜΕΘ και επακόλουθων επισκέψεων υγειονομικής περίθαλψης για μια νευροψυχιατρική διαταραχή, η οποία καταγράφηκε τόσο σε εσωτερικούς όσο και σε εξωτερικούς ασθενείς. Υπήρχε ένας υψηλός επιπολασμός παραληρήματος στην κοόρτη της μελέτης, η οποία συνάδει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό του παραληρήματος στη ΜΕΘ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε υψηλή αθροιστική συχνότητα νευροψυχιατρικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του 1 έτους παρακολούθησης. Οι ασθενείς που είχαν παραλήρημα κατά τη διάρκεια στη ΜΕΘ είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρογνωστικών διαταραχών κατά την παρακολούθηση ενός έτους, ειδικά εκείνων με παραλήρημα για δύο ή περισσότερες ημέρες. Υπάρχει μια αυξανόμενη ευαισθητοποίηση για νευροψυχιατρικές διαταραχές μετά από παραμονή στη ΜΕΘ.

Μια μελέτη των Paragigopoulos et al. (2014) από 48 επιζώντες της ΜΕΘ διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσες νευροψυχιατρικές διαταραχές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταγενέστερων διαταραχών. Ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσες διαταραχές αντιμετωπίζουν επίσης υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νέων νευροψυχιατρικών διαταραχών μετά την ΜΕΘ, όπως φαίνεται από τη μελέτη των Kanona και συν. (2017). Αυτό είναι επιπλέον του γενικού επιπολασμού της κατάθλιψης του πληθυσμού που αναφέρθηκε ότι ήταν 4,7% το 2012 και η γενική εκτίμηση του πληθυσμού για διάγνωση διαταραχής άγχους κατά τη διάρκεια της ζωής κυμαίνεται από 14,6 έως 24,9%. Μια μελέτη των Granja et al. (2005) από 464 ασθενείς με ΜΕΘ και των Chahraoui et al. (2015) από 20 ασθενείς στη ΜΕΘ εξέτασαν παράγοντες κινδύνου για νευροψυχιατρικές διαταραχές μετά την παραμονή στη ΜΕΘ, υποδηλώνοντας ότι η ανάμνηση (π.χ., εκείνοι που δεν θυμούνται τη διαμονή τους) και οι αρνητικές αναμνήσεις (π.χ. επίμονοι εφιάλτες) που σχετίζονται με παραμονή στη ΜΕΘ συχνά προέβλεπαν χειρότερη ποιότητα ζωής και κίνδυνος για νευροψυχιατρικά επακόλουθα. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για

ασθενείς στη ΜΕΘ που αναπτύσσουν νευροψυχιατρικές διαταραχές, συγκεκριμένα κατάθλιψη, οφείλονται σε παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φύση των θεραπειών που παρέχονται στη ΜΕΘ, η διάρκεια της παραμονής και η διάγνωση της σήψης. Οι συνέπειες της αυξανόμενης συνειδητοποίησης των νευροψυχιατρικών διαταραχών μετά από παραμονή στη ΜΕΘ είναι ότι τα σχέδια φροντίδας για ασθενείς μετά τη ΜΕΘ μπορεί να επωφεληθούν από την παρακολούθηση και τις στοχευμένες θεραπείες.

Η μελέτη των Kanona και συν. (2017) έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ παραληρήματος στη ΜΕΘ και επακόλουθη διάγνωση νευρογνωστικής διαταραχής. Ωστόσο, η μελέτη δεν βρήκε σημαντικές συσχετίσεις για καταθλιπτικές διαταραχές, άγχος και διαταραχές που σχετίζονται με το τραύμα και το στρες, πιθανώς λόγω της συνοδικής σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και άγχους, καθώς οι καταθλιπτικές διαταραχές μπορεί να παρουσιάζουν πιο εμφανή συμπτώματα που οδηγούν στην εσφαλμένη ταξινόμηση διαταραχών άγχους ως καταθλιπτικές διαταραχές. Επιπλέον, τα άτομα μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα κατάθλιψης και να μην διαγνωστούν επίσημα. Δεδομένου του υψηλού φόρτου και του κινδύνου νευροψυχιατρικών διαταραχών μετά από παραμονή στη ΜΕΘ, οι περαιτέρω αξιολογήσεις της ψυχιατρικής υγείας και οι παρεμβάσεις που βασίζονται σε γνωστικές ιδιότητες πρέπει να αποτελούν προτεραιότητα για τους ασθενείς με ΜΕΘ σε κλινικές παρακολούθησης. Οι γιατροί κρίσιμης φροντίδας θα πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές μακροχρόνιες επιπτώσεις της παραμονής στη ΜΕΘ, εκτός από τη φυσική υγεία των ασθενών με ΜΕΘ. Η εφαρμογή εργαλείων διαλογής παραληρήματος κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ μπορεί να οδηγήσει σε προηγούμενη ανίχνευση και θεραπεία και ενδεχομένως να βοηθήσει στην άμβλυνση των αρνητικών επιπτώσεων του παραληρήματος και του σχετικού κινδύνου επακόλουθων νευρογνωστικών διαταραχών.

Τα πλεονεκτήματα της μελέτης των Kanona και συν. (2017) περιλαμβάνουν το μεγάλο μέγεθος δείγματος και τη φύση των δεδομένων βάσει του πληθυσμού, καθώς και την ικανότητα ελέγχου για έναν αριθμό παραγόντων κινδύνου για παραλήρημα και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Τα δεδομένα ήταν επίσης διαθέσιμα για προϋπάρχουσες νευροψυχιατρικές διαταραχές. Επιπλέον,

η μελέτη των Kanova και συν. (2017) ήταν σε θέση να χρησιμοποιήσει ένα επαρχιακό, επικυρωμένο εργαλείο αναγνώρισης παραληρήματος.

Για τους Cavallazzi και συν. (2012), το παραλήρημα, η πιο διαδεδομένη μορφή οξείας εγκεφαλικής δυσλειτουργίας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) χαρακτηρίζεται από απροσεξία, αλλαγές στη γνώση και μερικές φορές σκέψεις και αντιληπτικές διαταραχές (π.χ. ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις). Οι πρόσφατες εκτιμήσεις του επιπολασμού παραληρήματος υποδηλώνουν ότι περίπου το 70% των ασθενών με μηχανικό αερισμό θα παρουσιάσουν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της κρίσιμης ασθένειάς τους και σχεδόν το ένα τρίτο των ημερών στη ΜΕΘ είναι ημέρες που περνούν με παραλήρημα. Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις διαφορετικοί κινητικοί υποτύποι παραληρήματος: υποκινητικός (μειωμένη κίνηση), υπερκινητικός (αυξημένη κίνηση και μερικές φορές ανάδευση) και μικτός (χαρακτηριστικά και των δύο). Η υποδραστική μορφή υπερισχύει, είναι κάτω από τη διάγνωση και σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα. Πρόσφατες εργασίες έδειξαν ότι μια άλλη ψυχοκινητική διαταραχή, η κατατονία μπορεί να εμφανιστεί σε ένα τρίτο των ασθενών με παραλήρημα στη ΜΕΘ.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος περιλαμβάνουν: προϋπάρχουσα άνοια, προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, προκρυσταλική χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης ή τραύμα, αυξημένη σοβαρότητα ασθένειας, μηχανικό αερισμό, μεταβολική οξέωση, προηγούμενο παραλήρημα ή κώμα και χρήση ορισμένων φαρμάκων που ενισχύουν το παραλήρημα, όπως αντιχολινεργικά και κατασταλτικά υπνωτικά φάρμακα.

Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη παραληρήματος είναι άγνωστοι, ωστόσο τα πρώιμα στοιχεία υποδηλώνουν νευρική αποσύνδεση του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού και του οπίσθιου φλοιού. Η αναστρέψιμη μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας των υποφλοιωδών περιοχών και η νευροφλεγμονή που οδηγούν σε δυσλειτουργία του ιπόκαμπου και της υπερ-ιπποκάμπης, μπορεί να διαδραματίσουν πιθανούς ρόλους. Συνολικά, όλες οι απώλειες και διαταραχές του όγκου του εγκεφάλου στις οδούς λευκής ύλης μπορεί να σχετίζονται με νέα άνοια έναρξης σε επιζώντες κρίσιμης ασθένειας.

Λόγω του ετερογενούς φαινοτύπου του παραληρήματος, μπορεί να υπάρχουν πολλαπλοί αιτιολογικοί νευροβιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξή του, αντί για ένα ενοποιητικό μονοπάτι.

Το παραλήρημα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας κρίσιμης περίθαλψης για το παραλήρημα έχει επικεντρωθεί στην έκθεση του παραληρήματος και τη σχέση του με τις επίκτητες αναπηρίες, καθώς και την επίδρασή της στην υπερβολική θνησιμότητα στο νοσοκομείο και μετά την έξοδο. Το παραλήρημα είναι γνωστό ότι είναι προγνωστικό για την εμφάνιση άνοιας, κατάθλιψης, υπερβολικής θνησιμότητας, μεγαλύτερης διάρκειας παραμονής, θεσμοθέτησης κατά την έξοδο, αδυναμίας επιστροφής στην εργασία και αυξημένου κόστους φροντίδας στο νοσοκομείο. Παρά τα λιγοστά στοιχεία, τα αντιψυχωσικά φάρμακα υπήρξαν ιστορικά η θεραπεία επιλογής για το παραλήρημα, ωστόσο πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά δεν επηρεάζουν τη διάρκεια του παραληρήματος στη ΜΕΘ. Καθώς το παραλήρημα χαρακτηρίζεται από μεταβολές στον κύκλο αφύπνισης, ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της μελατονίνης στην πρόληψη ή τη θεραπεία του παραληρήματος, με πρώιμα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Για τους Reznik και Slooter (2019) το παραλήρημα εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια και σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Οι ερευνητές στόχευσαν να επισημάνουν τα πρόσφατα ευρήματα της μελέτης σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία του παραληρήματος, να παρέχουν πρόσθετες συστάσεις βάσει κατευθυντήριων γραμμών εμπειρογνομόνων και να υποδείξουν κενά γνώσης που αξίζουν μελλοντικής μελέτης. Πολυσυστατικές μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικές σε πληθυσμούς εκτός ΜΕΘ, και στρατηγικές πολλών συστατικών όπως το πακέτο ABCDEF έχουν υιοθετηθεί στις ΜΕΘ με αρκετές μελέτες που δείχνουν πιθανό όφελος στα αποτελέσματα παραληρήματος. Εν τω μεταξύ, δύο αρνητικές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές ασθενών με αντιψυχωσική ΜΕΘ (REDUCE και MIND-USA) έχουν παράσχει ισχυρές ενδείξεις ότι τέτοια φάρμακα δεν εμποδίζουν ούτε μειώνουν τη διάρκεια του παραληρήματος. Άλλες πιθανές φαρμακολογικές

θεραπείες με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα περιλαμβάνουν τη δεξμεδετομιδίνη και, σε μικρότερο βαθμό, τη ραμελτεόνη, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα προτού να προτείνονται πιο οριστικά. Σύμφωνα με τη μελέτη αποτελεσματικές και αποδεδειγμένες στρατηγικές διαχείρισης παραληρήματος εξακολουθούν να λείπουν σε μεγάλο βαθμό, αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση ορισμένων μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες νέων μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων και φαρμακολογικών παραγόντων εκτός των αντιψυχωσικών.

Σύμφωνα με τους Rudiger και συν. (2016) οι παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ο στόχος της μελέτης τους ήταν να διερευνήσει κατά πόσον οι ενδοεγχειρητικές παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικού παραληρήματος. Η αναδρομική μελέτη κοόρτης πραγματοποιήθηκε σε μια μονάδα καρδιοχειρουργικής εντατικής θεραπείας 12 κλινών (ΜΕΘ) ενός πανεπιστημιακού νοσοκομείου και περιελάμβανε ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση σε περίοδο 2 μηνών. Η διάγνωση παραληρήματος έγινε κλινικά χρησιμοποιώντας επικυρωμένες βαθμολογίες. Οι συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς παραλήρημα πραγματοποιήθηκαν με μη παραμετρικές εξετάσεις. Εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση για τον εντοπισμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα δίνονται ως αριθμός (τοις εκατό) ή διάμεσος (εύρος). Αναλυτικά από τους 194 διαδοχικούς ασθενείς μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση, 50 (26%) εμφάνισαν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ. Η ανάλυση μονομεταφοράς αποκάλυψε ότι σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με και χωρίς παραλήρημα εμφανίστηκαν στις ακόλουθες ενδοεγχειρητικές μεταβλητές: διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και συχνότητα μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μόνο οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων παρέμειναν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p < 0,001$). Συμπερασματικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακή χειρουργική επέμβαση, διάφορα ενδοεγχειρητικά συμβάντα, όπως μετάγγιση αιμοπεταλίων, ήταν παράγοντες κινδύνου για την

ανάπτυξη μετεγχειρητικού παραληρήματος στη ΜΕΘ. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξάλειψη των υποκείμενων μηχανισμών.

3.2 Παραλήρημα, ΜΕΘ και συγγενείς

Σύμφωνα με τους Mitchell και συν. (2017) τα μέλη της οικογένειας θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη μείωση της ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς με μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η μελέτη τους προσπάθησε να αξιολογήσει τη σκοπιμότητα του σχεδιασμού και της πρόσληψης, και την αποδοχή για μέλη της οικογένειας και νοσηλευτών που έκαναν παρέμβαση για τη μείωση του παραληρήματος σε ασθενείς με ΜΕΘ. Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ενός κέντρου σε μια αυστραλιανή ιατρική / χειρουργική ΜΕΘ. Εξήντα ένα μέλη της οικογένειας τυχαιοποιήθηκαν (29 στην παρέμβαση και 32 στην ομάδα χωρίς παρέμβαση). Ακολουθώντας τις οδηγίες, η παρέμβαση περιελάμβανε τα μέλη της οικογένειας που παρέχουν προσανατολισμό, ή ενδείξεις μνήμης (οικογενειακές φωτογραφίες, προσανατολισμός στο περιβάλλον) στον συγγενή τους κάθε μέρα. Επιπλέον, τα μέλη της οικογένειας διενήργησαν αισθητηριακούς ελέγχους (όραση και ακοή με γυαλιά και ακουστικά βαρηκοΐας) και θεραπευτική ή γνωστική διέγερση (συζήτηση για την οικογενειακή ζωή, ανάμνηση) καθημερινά. Έντεκα νοσηλευτές στη ΜΕΘ έδωσαν συνέντευξη για να αποκτήσουν εικόνα σχετικά με τη σκοπιμότητα και την αποδοχή της εφαρμογής της παρέμβασης από τη σκοπιά τους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας το ποσοστό πρόσληψης ήταν 28% των επιλέξιμων ασθενών (προσλήφθηκε $n = 90$, τριβή $n = 1$). Μετά από οδηγίες από την ερευνητική νοσηλεύτρια, το μέλος της οικογένειας παρέδωσε την παρέμβαση που κρίθηκε εφικτή και αποδεκτή από τα μέλη της οικογένειας και τους νοσηλευτές. Η τήρηση των πρωτοκόλλων θα μπορούσε να βελτιωθεί με εναλλακτικές μεθόδους συλλογής δεδομένων. Οι νοσηλευτές θεώρησαν τις δραστηριότητες αποδεκτές. Η μελέτη μπόρεσε να προσλάβει, να τυχαιοποιήσει και να διατηρήσει τους συμμετέχοντες στα μέλη της οικογένειας. Απαιτούνται

περαιτέρω στρατηγικές για την αξιολόγηση της πιστότητας παρέμβασης και τη βελτίωση της συλλογής δεδομένων.

3.3. Παραλήρημα και κόστος

Σύμφωνα με τους Vasilevskis και συν. (2018) το παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι πολύ διαδεδομένο και πιθανώς αναπόφευκτη επιπλοκή στο νοσοκομείο. Το τρέχον κόστος του παραληπτικού στη ΜΕΘ είναι άγνωστο. Στόχοι της μελέτης ήταν: να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ της καθημερινής εμφάνισης παραληρήματος στη ΜΕΘ με το κόστος της φροντίδας της ΜΕΘ για χρονική μεταβολή της σοβαρότητας της ασθένειας και του θανάτου. Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη κοόρτης σε ιατρικές και χειρουργικές ΜΕΘ σε ένα μεγάλο ακαδημαϊκό ιατρικό κέντρο. Αναλύθηκαν ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια (N = 479) με αναπνευστική ανεπάρκεια ή / και σοκ. Οι συντεταγμένες περιλάμβαναν βασικούς παράγοντες (ηλικία, ασφάλιση, γνωστική εξασθένηση, συννοσηρότητες, βαθμολογία APACHE-II) και παράγοντες που ποικίλουν στο χρόνο (βαθμολογία SOFA, μηχανικός αερισμός και σοβαρή σήψη). Η πρωτογενής ανάλυση χρησιμοποίησε μια νέα μέθοδο παλινδρόμησης 3 σταδίων: πρώτον, εκτίμηση του σωρευτικού κόστους παραληρήματος σε διάστημα 30 ημερών στη ΜΕΘ και στη συνέχεια το κόστος χωρίστηκε σε αυτά που οφείλονται στην αυξημένη χρήση πόρων μεταξύ των επιζώντων και εκείνων που αποφεύχθηκαν λόγω της σχέσης του παραληρήματος με πρόωρη θνησιμότητα στη ΜΕΘ. Το συνολικό κόστος 30 ημερών του ασθενούς για το παραλήρημα στη ΜΕΘ που οφείλεται στην αυξημένη χρήση πόρων ήταν 17.838 \$ (95% CI, 11.132 \$ έως 23.497 \$). Ένας συνδυασμός επαγγελματικού κόστους, αιμοκάθαρσης και κόστους κρεβατιού αντιπροσώπευε το μεγαλύτερο ποσοστό των στοιχειωδών δαπανών που σχετίζονται με το παραλήρημα στη ΜΕΘ. Το αθροιστικό 30-ημερών σωρευτικό κόστος του παραληρήματος στη ΜΕΘ που αποφεύχθηκε λόγω της πρόωμης θνησιμότητας που σχετίζεται με το παραλήρημα ήταν 4,654 \$ (95% CI, 2,056 έως 7,869 \$). Το παραλήρημα συνδέεται με σημαντικό κόστος μετά την

καταγραφή της χρονικής μεταβολής της σοβαρότητας της ασθένειας και θα μπορούσε να είναι 20% υψηλότερο εάν όχι λόγω της συσχέτισής του με την πρόωρη θνησιμότητα της ΜΕΘ.

3.4 Πρόληψη παραληρήματος

Για τους Wassenaar και συν. (2018) η ακριβής πρόβλεψη παραληρήματος στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μπορεί να διευκολύνει την αποτελεσματική χρήση έγκαιρων προληπτικών στρατηγικών και τη διαστρωμάτωση των ασθενών λόγω κινδύνου παραληρήματος στην κλινική έρευνα, αλλά το βέλτιστο μοντέλο πρόβλεψης παραληρήματος για χρήση είναι ασαφές. Συγκρίθηκε η προγνωστική απόδοση και η ευκολία των χρηστών του μοντέλου πρόβλεψης για παραλήρημα (PRE-DELIRIC) και του μοντέλου πρώιμης πρόβλεψης για παραλήρημα (E-PRE-DELIRIC) σε ασθενείς σε ΜΕΘ και προσδιορίστηκε η αξία ενός υπολογισμού δύο σταδίων. Η μελέτη κοόρτης 7 χωρών, 11 νοσοκομείων, αξιολόγησε διαδοχικούς ενήλικες που έγιναν δεκτοί στη ΜΕΘ, οι οποίοι θα μπορούσαν να αξιολογηθούν αξιόπιστα για παραλήρημα χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο αξιολόγησης σύγχυσης-ΜΕΘ ή τη Λίστα ελέγχου διαγνωστικής παρακολούθησης εντατικής θεραπείας. Η προγνωστική απόδοση των μοντέλων μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας του δέκτη. Η βαθμονόμηση αξιολογήθηκε γραφικά. Ένα ερωτηματολόγιο γιατρού αξιολόγησε την ευκολία του χρήστη. Για τον υπολογισμό σε δύο στάδια χρησιμοποιήθηκε το E-PRE-DELIRIC αμέσως μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και ενημερώθηκε η πρόβλεψη χρησιμοποιώντας το PRE-DELIRIC μετά από 24 ώρες. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 2178 ασθενείς. Η περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας του δέκτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για το PRE-DELIRIC σε σύγκριση με το E-PRE-DELIRIC. Και τα δύο μοντέλα ήταν καλά βαθμονομημένα. Η ευαισθησία βελτιώθηκε κατά τη χρήση του υπολογισμού σε δύο στάδια σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο. Σε σύγκριση με το PRE-DELIRIC, οι γιατροί στη ΜΕΘ (n = 68) βαθμολόγησαν το μοντέλο E-PRE-DELIRIC πιο εφικτό. Συμπερασματικά, ενώ και τα δύο μοντέλα πρόβλεψης παραληρήματος

στη ΜΕΘ έχουν μέτρια έως καλή απόδοση, το μοντέλο PRE-DELIRIC προβλέπει καλύτερα το παραλήρημα. Ωστόσο, οι γιατροί στη ΜΕΘ βαθμολόγησαν την ευκολία του χρήστη με το E-PRE-DELIRIC ανώτερο από το PRE-DELIRIC. Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου η πρόβλεψη παραληρήματος βελτιώνεται περαιτέρω μετά από ενημέρωση με το μοντέλο PRE-DELIRIC μετά από 24 ώρες.

Τέλος σύμφωνα με τους Trogrlié και συν. (2015) παρά τις συστάσεις από επαγγελματικές κοινωνίες και οργανισμούς ασφάλειας των ασθενών, η πλειονότητα των ασθενών σε ΜΕΘ παγκοσμίως δεν παρακολουθείται τακτικά για παραλήρημα, αποτρέποντας έτσι την έγκαιρη πρόληψη και διαχείριση. Ο σκοπός της συστηματικής επισκόπησης των ερευνητών ήταν να συνοψίσει ποιοί τύποι στρατηγικών εφαρμογής έχουν δοκιμαστεί για τη βελτίωση της ικανότητας των ιατρών στη ΜΕΘ να αξιολογούν αποτελεσματικά, να προλαμβάνουν και να θεραπεύουν παραλήρημα και να αξιολογούν την επίδραση αυτών των στρατηγικών στα κλινικά αποτελέσματα.

Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Embase, PsychINFO, Cochrane και CINAHL για μελέτες σχετικά με στρατηγικές υλοποίησης που περιελάμβαναν παρεμβάσεις προσανατολισμένες στο παραλήρημα σε ενήλικες ασθενείς σε ΜΕΘ. Οι μελέτες ήταν κατάλληλες για συμπερίληψη εάν περιγραφόταν η αποτελεσματικότητα των στρατηγικών υλοποίησης, όσον αφορά το κλινικό αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα της διαδικασίας.

Συμπεριλήφθηκαν 21 μελέτες, όλες συμπεριλαμβανομένων των μέτρων διαδικασίας, ενώ 9 ανέφεραν τόσο τα μέτρα διαδικασίας όσο και τα κλινικά αποτελέσματα. Ορισμένες μεμονωμένες στρατηγικές όπως «έλεγχος και ανατροφοδότηση» και «προσαρμοσμένες παρεμβάσεις» μπορεί να είναι σημαντικές για την επίτευξη βελτιώσεων κλινικών αποτελεσμάτων, αλλά αλλιώς σπάνια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων στρατηγικών υλοποίησης. Επιτυχημένες παρεμβάσεις υλοποίησης αναφέρθηκαν για να αλλάξουν τα μέτρα της διαδικασίας, όπως βελτιώσεις στην τήρηση του ελέγχου παραληρήσεων έως και 92%, αλλά γενικά δεν ήταν δυνατή η

συσχέτιση των μέτρων διαδικασίας με τις αλλαγές αποτελεσμάτων. Σε μετα-αναλύσεις, η μειωμένη θνησιμότητα και η μείωση της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ ήταν στατιστικά πιο πιθανό με προγράμματα υλοποίησης που χρησιμοποιούσαν περισσότερες (έξι ή περισσότερες) παρά λιγότερες στρατηγικές υλοποίησης και όταν χρησιμοποιήθηκε ένα πλαίσιο που είτε ενσωμάτωσε τις τρέχουσες ενδείξεις για τον πόνο, την ταραχή και το παραλήρημα διαχείριση (PAD) ή όταν χρησιμοποιήθηκε μια στρατηγική πρόωρης αφύπνισης, αναπνοής, διαλογής παραληρήματος και πρώιμης άσκησης (δέσμη ABCDE) Η χρήση στρατηγικών εφαρμογής που στοχεύουν στην οργανωτική αλλαγή, δίπλα στην αλλαγή συμπεριφοράς, συσχετίστηκε επίσης με μειωμένη θνησιμότητα.

Τα ευρήματα της μελέτης μπορεί να υποδηλώνουν ότι τα προγράμματα υλοποίησης πολλαπλών συστατικών με μεγαλύτερο αριθμό στρατηγικών που στοχεύουν στην εκτίμηση, την πρόληψη και τη θεραπεία παραληρήματος στη ΜΕΘ και ενσωματωμένα στο πακέτο PAD ή ABCDE έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τα κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, απαιτείται μελλοντική επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων για την ενημέρωση της αποτελεσματικότερης πρακτικής εφαρμογής όσον αφορά την ολοκληρωμένη διαχείριση παραληρήματος και μια τέτοια έρευνα θα πρέπει σαφώς να οριοθετήσει την αποτελεσματική αλλαγή πρακτικής από βελτιώσεις στα κλινικά αποτελέσματα.

Συζήτηση

Από το σύνολο της παρούσης συστηματικής ανασκόπησης συμπεραίνεται ότι οι παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι η υποξαιμία, η λοίμωξη, η συστηματική φλεγμονή ή η μεταβολική ανισορροπία τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία οργάνων. Επίσης τα άτομα μεγάλης ηλικίας κινδυνεύουν από παραλήρημα στη ΜΕΘ. Το παραπάνω εύρημα συμφωνεί με τους Vaurio et al. (2006) βάσει των οποίων η προχωρημένη ηλικία, η γεροντική αδυναμία και μια σοβαρή συστηματική νόσος (ειδικά του αναπνευστικού συστήματος) που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο παραληρήματος. Ομοίως, η προχωρημένη ηλικία που συσχετίζεται με γνωστική εξασθένηση και ελλείμματα στη μνήμη είναι παράγοντας κινδύνου παραληρήματος σε οξείες καταστάσεις. Επίσης ασθενείς με μειωμένο λειτουργικό αποθεματικό, σωματική ή ψυχική, έχουν φτωχότερες ικανότητες να διατηρήσουν τη σωστή λειτουργία του ΚΝΣ σε απάντηση στο στρες, όπως μια σοβαρή συστηματική νόσος (π.χ. σήψη) ή χειρουργική επέμβαση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο παραλήρησης. Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου, ειδικά μετεγχειρητικά, μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα με βλάβη της νευροδιαβίβασης. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο πόνος γίνεται ένας παράγοντας που προκαλεί στρεσογόνες διαταραχές της νευρωνικής μετάδοσης.

Η σήψη αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με τους Salluh et al (2010) οι αιτίες του παραληρήματος εξαρτώνται από τις υποκείμενες ασθένειες, νέα προβλήματα όπως σήψη και χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, και τα ηρεμιστικά και τα φάρμακα για τον πόνο που χορηγούνται σχεδόν καθολικά σε όλους τους ασθενείς στις ΜΕΘ. Επίσης μελέτες (Granja et al., 2005, Paparrigopoulos et al., 2014, Chahraoui et al., 2015, Reznik & Slooter, 2019, Brown et al., 2020) απέδειξαν ότι οι νευροψυχολογικές διαταραχές σχετίζονται με το παραλήρημα στη ΜΕΘ καθώς οι ασθενείς με προϋπάρχουσες νευροψυχιατρικές διαταραχές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταγενέστερων διαταραχών. Σύμφωνα με τους Girard et al. (2010) το παραλήρημα περιλαμβάνει άλλα νευρολογικά ελλείμματα, όπως ψυχοκινητικές διαταραχές (π.χ. υπερκινητική, υποκινητική ή

μικτή), μειωμένο κύκλο ύπνου-αφύπνισης, συναισθηματικές διαταραχές και αντιληπτικές διαταραχές (π.χ. ψευδαισθήσεις και αυταπάτες), αν και αυτά τα χαρακτηριστικά δεν απαιτούνται για τη διάγνωση.

Επίσης διαπιστώθηκε ότι η ανάμνηση (π.χ., εκείνοι που δεν θυμούνται τη διαμονή τους) και οι αρνητικές αναμνήσεις (π.χ. επίμονοι εφιάλτες) που σχετίζονται με παραμονή στη ΜΕΘ συχνά προέβλεπαν χειρότερη ποιότητα ζωής και κίνδυνο για νευροψυχιατρικά επακόλουθα.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος περιλαμβάνουν: προϋπάρχουσα άνοια, υπέρταση, προκριματική χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης ή τραύμα, αυξημένη σοβαρότητα ασθένειας, μηχανικό αερισμό, μεταβολική οξέωση, προηγούμενο παραλήρημα ή κώμα και χρήση ορισμένων φαρμάκων που ενισχύουν το παραλήρημα, όπως αντιχολινεργικά και κατασταλτικά υπνωτικά φάρμακα. Το παραλήρημα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Αναφορικά με τον ρόλο των συγγενών, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση προέβη ένα καινοτόμο στοιχείο στην ελληνική βιβλιογραφία καθώς ελληνικές μελέτες δεν έχουν μελετήσει τον ρόλο των συγγενών στην πρόληψη και τη μείωση της ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης τα μέλη της οικογένειας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τη μείωση της ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς με μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω στρατηγικές για την αξιολόγηση της πιστότητας παρέμβασης και τη βελτίωση της συλλογής δεδομένων.

Αναφορικά με το κόστος του παραληρήματος, διαπιστώθηκε από τους Vasilevskis και συν. (2018) ότι το συνολικό κόστος 30 ημερών ήταν 17.838 \$ (95% CI, 11.132 \$ έως 23.497 \$).

Τέλος για να προβλεφθεί το παραλήρημα σύμφωνα με τους Wassenaar και συν. (2018) πρέπει να δημιουργηθούν κατάλληλα μοντέλα. Σύμφωνα εξάλλου με τους Gagnon et al. (2012) το παραλήρημα μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις που επικεντρώνονται σε παράγοντες κινδύνου, όπως δυσκοιλιότητα, αφυδάτωση,

χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, ακινησία, προβλήματα όρασης ή ακοής, στέρηση ύπνου, λειτουργική μείωση και αφαίρεση ή ελαχιστοποίηση προβληματικών φαρμάκων.

Τέλος σύμφωνα με τους Trogrlič και συν. (2015) παρά τις συστάσεις από επαγγελματικές κοινωνίες και οργανισμούς ασφάλειας των ασθενών, η πλειονότητα των ασθενών σε ΜΕΘ παγκοσμίως δεν παρακολουθείται τακτικά για παραλήρημα, αποτρέποντας έτσι την έγκαιρη πρόληψη και διαχείριση. Αντίθετα σύμφωνα με τους Rosenbloom-Brunton et al. (2010) η διασφάλιση ενός θεραπευτικού περιβάλλοντος (π.χ. εξατομικευμένη φροντίδα, καθαρή επικοινωνία, επαρκής επαναπροσανατολισμός και φωτισμός κατά τη διάρκεια της ημέρας, προώθηση της αδιάλειπτης υγιεινής ύπνου με ελάχιστο θόρυβο και φως τη νύχτα · ελαχιστοποίηση της μετεγκατάστασης του κρεβατιού · έχοντας οικεία αντικείμενα όπως οικογενειακές φωτογραφίες · παροχή ωτοασπίδων · και παροχή επαρκούς διατροφής, έλεγχος του πόνου και βοήθεια για πρόωρη κινητοποίηση) μπορεί επίσης να αποφέρει όφελος για την πρόληψη παραληρήματος.

Συμπεράσματα

Το παραλήρημα όπως διαπιστώθηκε αποτελεί ένα σύνδρομο πολλών διαφορετικών αιτιών που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της συνείδησης με συνοδευτική αλλαγή στη γνωστική συνείδηση. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη, μειωμένη προσοχή, αποπροσανατολισμό, ανάπτυξη σε σύντομο χρονικό διάστημα και διακυμάνσεις. Δεν πρέπει να υπάρχουν όλα τα περιγραφόμενα χαρακτηριστικά για τη διάγνωση παραληρήματος και η ένταση των συμπτωμάτων κυμαίνεται ευρέως μεταξύ των ασθενών. Μία από τις πολλές προσεγγίσεις για την ταξινόμηση του παραληρήματος είναι η διαίρεσή του σε κινητικούς υποτύπους. Τρεις υπότυποι παραληρήματος αναγνωρίζονται με βάση το μοτίβο των συμπτωμάτων: υπερκινητικά, υποκινητικά και μικτά. Φυσιολογικά, το παραλήρημα χαρακτηρίζεται από διαταραχή του εγκεφαλικού μεταβολισμού με εγκεφαλική δυσλειτουργία και συνήθως προκαλείται από μια γενική ιατρική ασθένεια, δηλητηρίαση ή απόσυρση ουσιών. Το σύνδρομο παραληρήματος περιλαμβάνει μερικές ξεχωριστές οντότητες με μοναδική παθοφυσιολογία και κλινικές εκδηλώσεις. Αυτές περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με σήψη, σύνδρομο απόσυρσης αλκοόλ και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Ο επιπολασμός παραληρήματος σε ασθενείς με ΜΕΘ διαπιστώθηκε ότι είναι περίπου 32,3%. Σε εξειδικευμένες ΜΕΘ, ο επιπολασμός του παραληρήματος μπορεί να είναι υψηλότερος. Οι δύο πιο συνηθισμένοι τύποι παραληρήματος στη ΜΕΘ είναι μικτοί και υποκινητικοί. Το υπολειτουργικό παραλήρημα τείνει να εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με άλλους τύπους παραληρήματος και έχει χειρότερη πρόγνωση.

Το παραλήρημα είναι ένα κοινό πρόβλημα σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Παραμένει κλινική διάγνωση χωρίς συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους. Η ανάπτυξη παραληρήματος προηγείται συχνά και προειδοποιεί για την υποδιάχυση των ιστών και την πιθανή επιδείνωση της ιατρικής κατάστασης, π.χ. σηπτικές επιπλοκές. Όταν δεν αναγνωριστεί, μπορεί να προχωρήσει σε αποτυχία πολλαπλών οργάνων ή πιθανώς ακόμη και σε θάνατο.

Φαίνεται ότι ένας ασθενής διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος σε περίπτωση σοβαρότερης ασθένειας ή όταν εμφανιστούν επιπλοκές. Επιπλέον, η έναρξη του παραληρήματος μπορεί να υποδηλώνει ότι είναι επικείμενες επιπλοκές. Το βασικό στοιχείο της διαχείρισης του παραληρήματος είναι η έγκαιρη ανίχνευση. Οι οδηγίες της ΜΕΘ συνιστούν τακτική εξέταση των ασθενών για παραλήρημα χρησιμοποιώντας το CAM-ICU. Η έρευνα των Kanona και συν. (2017) έδειξε ένα πολύ πιο περίπλοκο και πολυπαραγοντικό σύνολο μηχανισμών ανάπτυξης παραληρήματος σε ασθενείς με ΜΕΘ που αλληλεπιδρούν συχνά μεταξύ τους. Μια πιο περίπλοκη αιτιολογία του παραληρήματος απαιτεί μια πιο σύνθετη θεραπεία ανάλογα με τις υποκείμενες αιτίες του παραληρήματος. Η συνειδητοποίηση των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο παραληρήματος στη ΜΕΘ είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση αυτού του σύνθετου συνδρόμου και είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη.

Το παραλήρημα είναι συχνό σε ασθενείς με ΜΕΘ αλλά συχνά δεν ανιχνεύεται. Διαφορετικά όργανα έχουν σχεδιαστεί για να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών με παραλήρημα. Το εάν η εφαρμογή αυτών των μέσων οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα δεν έχει αποδειχθεί πλήρως. Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις, όπως η φυσική και η εργασιακή θεραπεία, μειώνουν τη διάρκεια παραληρήματος και πρέπει να ενθαρρύνονται. Η φαρμακολογική θεραπεία για το παραλήρημα περιλαμβάνει παραδοσιακά αλοπεριδόλη. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς έχουν προκύψει ως εναλλακτική λύση για τη θεραπεία του παραληρήματος και μπορεί να έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Ωστόσο, μέχρι σήμερα οι μελέτες που αξιολογούν αυτά τα φάρμακα έχουν περιοριστεί από το μικρό μέγεθος του δείγματος. Απαιτούνται πιο ισχυρές κλινικές δοκιμές για την καθιέρωση της φαρμακολογικής θεραπείας πρώτης γραμμής για το παραλήρημα.

Τα δεδομένα από τη συστηματική ανασκόπηση που επιχειρήθηκε στα παλίσια τα παορύσης μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που βιώνουν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της ΜΕΘ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρογνωστικής διαταραχής το 1 έτος μετά την παραμονή τους στη ΜΕΘ.

Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση. Βέβαια περαιτέρω έρευνα πρέπει να διερευνήσει τις διαφορές στα αποτελέσματα των ασθενών μεταξύ ασθενών με παραλήρημα μικρής διάρκειας και εκείνων με παρατεταμένο παραλήρημα, αλλά επίσης να αξιολογήσει ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια. Είναι επίσης ενδιαφέρον να γίνει γνωστό ποιοι παράγοντες κάνουν ένα άτομο πιο επιρρεπές στην επανεμφάνιση παραληρήματος. Θα μπορούσε να είναι εύλογο, όπως και σε άλλες ψυχιατρικές ασθένειες, όπως οι επιληπτικές διαταραχές, ότι η πιθανότητα επακόλουθων επεισοδίων αυξάνεται με κάθε νέο επεισόδιο. Κοινά μοντέλα αδυναμίας μπορούν να εφαρμοστούν σε μοντέλα επαναλαμβανόμενων επεισοδίων παραληρήματος λαμβάνοντας υπόψη αυτόν τον ατομικό βαθμό ευπάθειας (αδυναμία) για την ανάπτυξη παραληρήματος και τα ανταγωνιστικά γεγονότα επαναλαμβανόμενων επεισοδίων παραληρήματος (κώμα, εκκένωση ICU και θάνατος).

Βιβλιογραφία

- Álvarez, E. A., Garrido, M. A., Tobar, E. A., Prieto, S. A., Vergara, S. O., Briceño, C. D., & González, F. J. (2017). Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: a pilot randomized clinical trial. *Journal of Critical Care*, *37*, 85-90.
- American Psychiatric Association, A. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (Vol. 3). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gélinas, C., Dasta, J. F., ... & Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: executive summary. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *70*(1), 53-58.
- McGrane, B. (1989). *Beyond anthropology*. Columbia University Press.
- Brown, K. N., Soo, A., Faris, P., Patten, S. B., Fiest, K. M., & Stelfox, H. T. (2020). Association between delirium in the intensive care unit and subsequent neuropsychiatric disorders. *Critical Care*, *24*(1), 1-9.
- Brown, K. N., Soo, A., Faris, P., Patten, S. B., Fiest, K. M., & Stelfox, H. T. (2020). Association between delirium in the intensive care unit and subsequent neuropsychiatric disorders. *Critical Care*, *24*(1), 1-9.
- Burns, A., Gallagley, A., & Byrne, J. (2004). Delirium. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(3), 362-367.
- Cavallazzi, R., Saad, M., & Marik, P. E. (2012). Delirium in the ICU: an overview. *Annals of intensive care*, *2*(1), 1-11.
- Cavallazzi, R., Saad, M., & Marik, P. E. (2012). Delirium in the ICU: an overview. *Annals of intensive care*, *2*(1), 1-11.
- Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica*, *119*(6), 737-754.
- Cerejeira, J., Nogueira, V., Luís, P., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). The cholinergic system and inflammation: common pathways in

- delirium pathophysiology. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 669-675.
- Chen, S., Shi, L., Liang, F., Xu, L., Desislava, D., Wu, Q., & Zhang, J. (2016). Exogenous melatonin for delirium prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular neurobiology*, 53(6), 4046-4053.
- Davidson, J. E., Harvey, M. A., Bemis-Dougherty, A., Smith, J. M., & Hopkins, R. O. (2013). Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome. *Critical care medicine*, 41(9), S136-S145.
- Finucane, A. M., Jones, L., Leurent, B., Sampson, E. L., Stone, P., Tookman, A., & Candy, B. (2020). Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Fong, T. G., Vasunilashorn, S. M., Libermann, T., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2019). Delirium and Alzheimer's Disease: A Proposed Model for Shared Pathophysiology. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(6), 781.
- Gagnon, P., Allard, P., Gagnon, B., Mérette, C., & Tardif, F. (2012). Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. *Psycho-Oncology*, 21(2), 187-194.
- Girard, T. D., Jackson, J. C., Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Thompson, J. L., Shintani, A. K., ... & Ely, E. W. (2010). Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine*, 38(7), 1513.
- Gleason, O. C. (2003). Delirium. *American family physician*, 67(5), 1027-1034.
- Godfrey, M., Smith, J., Green, J., Cheater, F., Inouye, S. K., & Young, J. B. (2013). Developing and implementing an integrated delirium prevention system of care: a theory driven, participatory research study. *BMC health services research*, 13(1), 1-15.
- Hildesheim, A., Herrero, R., Wacholder, S., Rodriguez, A. C., Solomon, D., Bratti, M. C., ... & Costa Rican HPV Vaccine Trial Group, F. T. (2007). Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *Jama*, 298(7), 743-753.

- Hughes, C. G., Boncyk, C. S., Culley, D. J., Fleisher, L. A., Leung, J. M., McDonagh, D. L., ... & Miller, T. E. (2020). American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesthesia and analgesia*, *130*(6), 1572.
- Kamdar, B. B., Combs, M. P., Colantuoni, E., King, L. M., Niessen, T., Neufeld, K. J., ... & Needham, D. M. (2016). The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Critical Care*, *20*(1), 1-9.
- Kanova, M., Sklienka, P., Kula, R., Burda, M., & Janoutova, J. (2017). Incidence and risk factors for delirium development in ICU patients-a prospective observational study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, *161*(2).
- Kotfis, K., Marra, A., & Ely, E. W. (2018). ICU delirium—A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology intensive therapy*, *50*(2).
- Kotfis, K., Zegan-Barańska, M., Żukowski, M., Kusza, K., Kaczmarczyk, M., & Ely, E. W. (2017). Multicenter assessment of sedation and delirium practices in the intensive care units in Poland-is this common practice in Eastern Europe?. *BMC anesthesiology*, *17*(1), 1-10.
- Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D.(2009)The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.*, *6*,
- Maldonado, J. R. (2017). Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Critical care clinics*, *33*(3), 461-519.
- Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*, *33*(11), 1428-1457.
- Mistraletti, G., Pelosi, P., Mantovani, E. S., Berardino, M., & Gregoretta, C. (2012). Delirium: clinical approach and prevention. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *26*(3), 311-326.

- Mitchell, M. L., Kean, S., Rattray, J. E., Hull, A. M., Davis, C., Murfield, J. E., & Aitken, L. M. (2017). A family intervention to reduce delirium in hospitalised ICU patients: A feasibility randomised controlled trial. *Intensive and Critical Care Nursing, 40*, 77-84.
- Morandi, A., Piva, S., Ely, E. W., Myatra, S. N., Salluh, J. I., Amare, D., ... & Latronico, N. (2017). Worldwide ABCDEF (Assessing pain, both spontaneous awakening and breathing trials, choice of drugs, delirium monitoring/management, early exercise/mobility, and family empowerment) survey. *Critical care medicine, 45*(11), e1111.
- Mulkey, M. A., Hardin, S. R., Olson, D. M., & Munro, C. L. (2018). Pathophysiology review: Seven neurotransmitters associated with delirium. *Clinical Nurse Specialist, 32*(4), 195-211.
- Munro, C. L., Cairns, P., Ji, M., Calero, K., Anderson, W. M., & Liang, Z. (2017). Delirium prevention in critically ill adults through an automated reorientation intervention—A pilot randomized controlled trial. *Heart & Lung, 46*(4), 234-238.
- Page, V. J., & Ely, E. W. (2015). *Delirium in critical care*. Cambridge University Press.
- Reznik, M. E., & Slooter, A. J. (2019). Delirium management in the ICU. *Current treatment options in neurology, 21*(11), 1-18.
- Rosenbloom-Brunton, D. A., Henneman, E. A., & Inouye, S. K. (2010). Feasibility of family participation in a delirium prevention program for hospitalized older adults. *Journal of gerontological nursing, 36*(9), 22-33.
- Rozzini, R., Bianchetti, A., Mazzeo, F., Cesaroni, G., Bianchetti, L., & Trabucchi, M. (2020). Delirium: clinical presentation and outcomes in older COVID-19 patients. *Frontiers in Psychiatry, 11*.
- Rudiger, A., Begdeda, H., Babic, D., Krüger, B., Seifert, B., Schubert, M., ... & Bettex, D. (2016). Intra-operative events during cardiac surgery are risk factors for the development of delirium in the ICU. *Critical Care, 20*(1), 1-8.
- Salluh, J. I., Soares, M., Teles, J. M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V. S., ... & Rocha, M. G. (2010). Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical Care, 14*(6), 1-7.

- Sambin, S., Gaspard, N., Legros, B., Depondt, C., De Breucker, S., & Naeije, G. (2019). Role of epileptic activity in older adults with delirium, a prospective continuous EEG study. *Frontiers in neurology, 10*, 263.
- Schreiber, M. P., Colantuoni, E., Bienvenu, O. J., Neufeld, K. J., Chen, K. F., Shanholtz, C., ... & Needham, D. M. (2014). Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Critical care medicine, 42*(6), 1480.
- Trogrlić, Z., van der Jagt, M., Bakker, J., Balas, M. C., Ely, E. W., van der Voort, P. H., & Ista, E. (2015). A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Critical Care, 19*(1), 1-17.
- Vasilevskis, E. E., Chandrasekhar, R., Holtze, C. H., Graves, J., Speroff, T., Girard, T. D., ... & Ely, E. W. (2018). The cost of ICU delirium and coma in the intensive care unit patient. *Medical care, 56*(10), 890.
- Vaurio, L. E., Sands, L. P., Wang, Y., Mullen, E. A., & Leung, J. M. (2006). Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesthesia & Analgesia, 102*(4), 1267-1273.
- Wassenaar, A., Schoonhoven, L., Devlin, J. W., van Haren, F. M., Slooter, A. J., Jorens, P. G., ... & van den Boogaard, M. (2018). Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Critical Care, 22*(1), 1-9.
- Williams, S. T. (2013). Pathophysiology of encephalopathy and delirium. *Journal of Clinical Neurophysiology, 30*(5), 435-437.
- Young, J., Murthy, L., Westby, M., Akunne, A., & O'Mahony, R. (2010). Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *Bmj, 341*.
- Paparrigopoulos, T., Melissaki, A., Tzavellas, E., Karaiskos, D., Ilias, I., & Kokras, N. (2014). Increased co-morbidity of depression and post-traumatic stress disorder symptoms and common risk factors in intensive care unit survivors: a two-year follow-up study. *International journal of psychiatry in clinical practice, 18*(1), 25-31.

- Granja, C., Lopes, A., Moreira, S., Dias, C., Costa-Pereira, A., & Carneiro, A. (2005). Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Critical Care*, 9(2), 1-14.
- Chahraoui, K., Laurent, A., Bioy, A., & Quenot, J. P. (2015). Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *Journal of critical care*, 30(3), 599-605.