

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ:
ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΝΤΕΛΙΡΙΟΥ
ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**ANNA-MARIA ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ
Α.Μ.: 20150606**

ΑΘΗΝΑ 2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελέτη του μετεγχειρητικού ντελίου σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς

Αναφερόμενοι στον όρο ντελίριο εννοούμε το σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από μια οξεία κατάσταση σύγχυσης, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, οι διαταραχές στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, διαταραχές στην αντίληψη, τη γλωσσική δυσλειτουργία, την έλλειψη προσοχής και η οποία συνοδεύεται από μεταβολή τόσο στο επίπεδο συνείδησης όσο και από αποδιοργάνωση της σκέψης. Η διαταραχή είναι οξεία και εξελίσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ παρουσιάζει διακυμάνσεις στην ένταση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μελέτες δείχνουν ότι η διαταραχή προκαλείται από κάποια ιατρική κατάσταση, όπως είναι η τοξίκωση, η απότομη διακοπή ουσιών ή και η παρενέργεια από ορισμένα φάρμακα. Το ντελίριο κατηγοριοποιείται σε τρεις υποομάδες, τον υπερδραστήριο τύπο, τον υποδραστήριο και τον μεικτό. Στην παρούσα έρευνα μελετήσαμε το μετεγχειρητικό ντελίριο σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, το οποίο εμφανίζεται μεταξύ 3^{ης} και 5^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας και εκδηλώνεται με σύγχυση κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την αφύπνιση από τη γενική αναισθησία, συνήθως δε παρέρχεται μέσα σε λίγα λεπτά ή ώρες. Σχετικά με την αιτιολογία του ντελίου, αυτή είναι πολυπαραγοντική περιλαμβανομένων προεγχειρητικών, διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών παραγόντων. Στην παρούσα μελέτη, όπως επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία, η ηλικία του ασθενούς και η παραμονή του στη ΜΕΘ αποτελούν τους ισχυρότερους προβλεπτικούς παράγοντες για την εμφάνιση μετεγχειρητικού ντελίου. Όσον αφορά στα φάρμακα με αντιχολινεργικές ιδιότητες, φαίνεται πράγματι να επηρεάζουν την εμφάνιση ντελίου, επισημαίνεται ωστόσο διαφορά σχετικά με την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή. Έχει αποδειχθεί ότι οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιχολινεργικών φαρμάκων. Άλλωστε ο επιβαρυντικός παράγων της ηλικίας, καθιστά πιθανότερες τις επιπλοκές λόγω υψηλής συννοσηρότητας και άρα αυξημένης πιθανότητας λήψης φαρμάκων αυτής της ιδιότητας.

ABSTRACT

Study of post-operative delirium in cardiothoracic surgery patients

Introduction: Delirium is a syndrome defined as an acute state of confusion, which includes change in cognition, disturbance of the sleep-wake cycle, perceptual distortions, inattention, which may be accompanied by an altered level of consciousness and disorganized thinking. Post-operative delirium is a common sequel of cardiothoracic surgery at a percentage varying from 3% to 72%. Purpose of this study is to evaluate the usage of anticholinergic drugs to those patients diagnosed with post-operative delirium during perioperative period .

Methodos: Two-hundred consecutive patients undergoing cardiac surgery were evaluated for post-operative delirium according to DSM-IV, DSM-5, ICD-10 criteria, as well as CAM and the SQID, being examined based on their sex, age, family status, usage of alcohol and tobacco. Furthermore, the patients were also tested regarding the comorbidity, type of surgery, anesthesia, postoperative pain, postoperative incidents, as well as the postoperative and preoperative medications.

Results: Among the patients who were examined, 76% were men aged 66,5 years old $\pm$ 10,7 years. As far as their family status is concerned, 73,3% were married, 11% widowers, 7,9% unmarried and 7,9% divorced. Regarding the usage of alcohol and tobacco, 51,9% of the patients had been drinking alcohol and 30,9% were smokers. Concerning the type of surgery, 52% had undergone by pass, 25% valve replacement and 10,5% both bypass and valve replacement. As far as postoperative implications are concerned, 38,7% did not present anything, while the remaining 61,3% presented arrhythmias at a percentage of 60%, respiratory distress at 15%, bleeding at 11% and infections at 7%. The average score of anticholinergic drugs was $2,55 \pm 1,54$. Regarding the evaluation of postoperative delirium, most of the patients were diagnosed with delirium taking into account the diagnostic criteria of DSM-IV (54,9%), followed by DSM-5 (41,7%), CAM and SQID 26,4% and 25,8% respectively and finally according to ICD-10, 18,1% of the patients were diagnosed with delirium.

Conclusions: The presentation of delirium is a multifactorial procedure, which is influenced by preoperative, intraoperative and postoperative factors. The differences in the evaluation of delirium are a result of the more restrictive criteria of ICD-10 and the more inclusive criteria of DSM-IV. Another major conclusion is that anticholinergic drugs appear to be a decisive element in the presentation of delirium, however, there is difference based on the preoperative medications, intraoperative medications and postoperative medications. The above information aims to a deeper understanding of delirium, considering that under-diagnosis of postoperative delirium has detrimental consequences and therefore the prompt recognition is essential.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να απευθύνω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Αναστάσιο Κουζούπη, για την επιστημονική καθοδήγηση, τις υποδείξεις, την ηθική συμπαράσταση καθώς και για την επιμέλεια της συγγραφής της παρούσας εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους Αναπληρωτές Καθηγητές Ψυχιατρικής κ.κ. Χρήστο Χριστοδούλου και Ρωσσέτο Γουρνέλλη, για τις επιστημονικές υποδείξεις τους. Ακολούθως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής κ. Γιώργο Σταυρόπουλο, για την πολύτιμη και ηθική συμβολή του και την εμπιστοσύνη του στην παρουσία μου στο «Ιπποκράτειο Νοσοκομείο». Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιστημονικό Συνεργάτη κ. Νίκο Κόκρα για όλη την καθοδήγηση και βοήθεια που μου πρόσφερε καθ' όλη τη διάρκεια συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων της διπλωματικής μου εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
2. ΝΤΕΛΙΡΙΟ	9
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	9
2.2. ΤΥΠΟΙ ΝΤΕΛΙΡΙΟΥ	9
2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	10
3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΝΤΕΛΙΡΙΟ	11
3.1. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΝΤΕΛΙΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	11
4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	11
5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	12
6. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	13
6.1. ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ	14
6.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	14
6.3. ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ	15
6.3.1. Ακετυλοχολίνη	15
6.3.2. Ντοπαμίνη	16
6.3.3. Σεροτονίνη	16
6.3.4. Νοραδρεναλίνη	17
7. ΣΚΟΠΟΣ	17

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

1. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ	18
1.1. ΔΕΙΓΜΑ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ	18
1.2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	18
1.3. ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	19
2. ΚΛΙΜΑΚΕΣ & ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	19
2.1. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	19
2.2. Clock Drawing Test (CDT)	20
2.3. Mini Mental State Examination (MMSE)	20
2.4. Visual Analogue Scale (VAS)	21
2.5. Confusion Assessment Method (CAM) & Delirium Rating Scale-Revised 98 (DRS-R-98)	21
2.6. Single Question (SQ)	22
2.7. Anticholinergic Drug Scale (ADS)	23
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	23
3.1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ICD-10, DSM-IV, DSM-5, SQ-CAM	32
3.2. ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΝΤΕΛΙΡΙΟ	33
3.2.1. Προεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή	33
3.2.2. Διεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή	34
3.2.3. Μετεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή	35
3.2.4. Συνολική αντιχολινεργική βαθμολογία	36
3.3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΤΕΛΙΡΙΟΥ	37
3.4. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	40
3.4.1. Κατά τρόπο διάγνωσης	40
3.4.2. Κατά κλίμακα	43
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	50

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι φάρμακα με αντιχολινεργική δράση συνταγογραφούνται συχνά στους ηλικιωμένους για τη θεραπεία ποικίλων παθήσεων, όπως για παράδειγμα η κατάθλιψη, η νόσος Πάρκινσον, καρδιαγγειακά νοσήματα, το άσθμα, ψυχιατρικά νοσήματα και διαταραχές συμπεριφοράς (Roe, Anderson, & Spivack, 2002; Vangala & Tueth, 2003).

Οι παρενέργειες από τη λήψη ενός ή περισσότερων φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση αναφέρονται ως αντιχολινεργική επιβάρυνση και σε αυτή συμπεριλαμβάνονται συμπτώματα όπως ξηροστομία, ξηροφθαλμία, δυσκοιλιότητα, ταχυκαρδία, διέγερση, αμνησία, παρανοϊκές ιδέες, ακράτεια ούρων, πτώσεις, ζάλη και τέλος ντελίριο (Peters, 1989; Rudolph, Salow, Angelini, & McGlinchey, 2008; Tune, 2001). Τα πλείστα των φαρμάκων που συνταγογραφούνται στους ηλικιωμένους ασθενείς συνήθως δεν αποτελούν φάρμακα με αντιχολινεργική δράση και εμπειρικά οι γιατροί τα συνταγογραφούν με βάση τα αναμενόμενα θεραπευτικά οφέλη, παραβλέποντας τον κίνδυνο των αντιχολινεργικών δράσεων (Kersten & Wyller, 2014).

Έχει αποδειχθεί ότι οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε ανεπιθύμητες ενέργειες αντιχολινεργικών φαρμάκων για δύο κυρίως λόγους. Καταρχήν λόγω υψηλής συννοσηρότητας η πιθανότητα λήψης αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι μεγάλη και συνεπώς λαμβάνουν πολλά συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα φάρμακα για τη θεραπεία αυτών (Blazer, Federspiel, Ray, & Schaffner, 1983; Flacker et al., 1999; Mulsant et al., 2003). Επιπλέον ο επιβαρυντικός παράγοντας της ηλικίας, τους καθιστά περισσότερο ευαίσθητους στην εμφάνιση δυσμενών επιπτώσεων στις γνωστικές τους λειτουργίες. (Tune, 2001). Γνωρίζουμε άλλωστε ότι με την πρόοδο της ηλικίας μειώνεται η ικανότητα μεταβολισμού των φαρμάκων από το ήπαρ και τους νεφρούς, αυξάνεται η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και παρατηρείται μείωση στην κεντρική χολινεργική δραστηριότητα (Dyer, Ashton, & Teasdale, 1995; Tune, 2001). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντιχολινεργικά φάρμακα επηρεάζουν αρνητικά τη γνωστική και σωματική λειτουργία (Boustani, Schubert, & Sennour, 2007; Cao et al., 2008; Carnahan, Lund, Perry, Pollock, & Culp, 2006; Gnjdic et al., 2009; Hilmer et al., 2007; Hilmer et al., 2009; Landi et al., 2007; Lechevallier-Michel, Molimard, Dartigues, Fabrigoule, & Fourrier-Réglat, 2005; Nishtala, McLachlan, Bell, & Chen, 2010; Tune & Egeli, 1999) και η επιβάρυνση αυτή αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη γνωστικών και σωματικών επιπτώσεων σε

ηλικιωμένα άτομα που ζουν τόσο στην κοινότητα, όσο και σε ειδικούς χώρους φροντίδας (Cao et al., 2008; Hilmer et al., 2007; Landi et al., 2007; Lechevallier-Michel et al., 2005; Nishtala et al., 2009; Tune & Egeli, 1999).

2. ΝΤΕΛΙΡΙΟ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Το ντελίριο αποτελεί σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από οξεία κατάσταση σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών, διαταραχών στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, διαταραχών αντίληψης καθώς και γλωσσική δυσλειτουργία, έλλειψη προσοχής, η οποία συνοδεύεται από μεταβολή στο επίπεδο συνείδησης και από αποδιοργάνωση της σκέψης (Cole, 2005; P. T. Trzepacz, 1996).

Η διαταραχή είναι οξεία και εξελίσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ παρουσιάζει διακυμάνσεις στην ένταση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες, δε μπορούν να εξηγηθούν ως άλλη νευρολογική διαταραχή και δεν εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μιας κατάστασης μειωμένου επιπέδου εγρήγορσης, συμπεριλαμβανομένου του κώματος. Στοιχεία δείχνουν ότι η διαταραχή προκαλείται από μια ιατρική κατάσταση που μπορεί να είναι τοξίκωση, απότομη διακοπή ουσιών, ή παρενέργεια κάποιων φαρμάκων. Άλλα χαρακτηριστικά του ντελίου μπορεί να περιλαμβάνουν ψυχοκινητικές διαταραχές και διακυμάνσεις στη διάθεση.

2.2. ΤΥΠΟΙ ΝΤΕΛΙΡΙΟΥ

Το ντελίριο κατηγοριοποιείται σε τρεις υποομάδες: τον υποδραστήριο τύπο, τον υπερδραστήριο και τον μεικτό. Ο πιο συνηθισμένος τύπος ντελίου είναι ο υποδραστήριος τύπος, όπου το άτομο έχει μειωμένο επίπεδο ψυχοκινητικής δραστηριότητας που μπορεί να συνοδεύεται από νωθρότητα και λήθαργο που πλησιάζει το stupor. Αυτό που χρειάζεται προσοχή κατά τη διάγνυσή του είναι η διέγερση, διότι ως σύμπτωμα μπορεί να ερμηνευθεί ως υπερδραστήριος τύπος ντελίου.

Όσον αφορά στον υπερδραστήριο τύπο, το άτομο παρουσιάζει αυξημένο επίπεδο ψυχοκινητικής δραστηριότητας που μπορεί να συνοδεύεται από αστάθεια της διάθεσης, διέγερση ή /και άρνηση να συνεργαστεί.

Τέλος όσον αφορά στον μεικτό τύπο, το άτομο έχει ένα κανονικό επίπεδο ψυχο-κινητικής δραστηριότητας ακόμα και αν υπάρχουν διαταραχές στην προσοχή και τη συνείδηση. Επίσης περιλαμβάνει άτομα, των οποίων το επίπεδο δραστηριότητας μεταβάλλεται γρήγορα.

Μια άλλη κατηγοριοποίηση του ντελίριου που λαμβάνει υπόψη τη διάρκειά του, είναι ο διαχωρισμός σε οξύ, το οποίο διαρκεί λίγες ώρες ή ημέρες, και σε επίμονο το οποίο είναι δυνατόν να διαρκέσει βδομάδες ή και μήνες (Association, 2013).

2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δεδομένου του εύρους των συμπτωμάτων και των υποομάδων, η διάγνωση του ντελίριου είναι δύσκολη και συχνά υποδιαγιγνώσκεται από τους επαγγελματίες υγείας (Boustani et al., 2010). Περίπου το 18%-20% των ασθενών που νοσηλεύονται σε γενικό νοσοκομείο είναι δυνατόν να διαγνωστούν με ντελίριο, αν και το ποσοστό αυτό ποικίλλει κάπως ανάλογα με την πάθηση των ασθενών και τη μεθοδολογία της έρευνας (P. T. Trzepacz, 1996).

Το ντελίριο αποτελεί αιτία επιβάρυνσης της νοσηρότητας και θνησιμότητας στα ηλικιωμένα άτομα που νοσηλεύονται στο γενικό νοσοκομείο. Έχει αποκτήσει μεγάλη σημασία, επειδή οι νοσηλευόμενοι ασθενείς άνω των 65 ετών, αντιπροσωπεύουν σε ημέρες νοσηλείας ποσοστό μεγαλύτερο του 48% του συνόλου των νοσηλευομένων ασθενών. Συνεπώς το ντελίριο παρατηρείται σε ποσοστό μεταξύ 25-60% σε ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς, με τη θνησιμότητα αυτών να κυμαίνεται σε ποσοστό από 25-33%. Αποτελεί επίσης αίτιο αύξησης του χρόνου νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο, με αποτέλεσμα την οικονομική επιβάρυνση των ασφαλιστικών ταμείων και γενικότερα του κόστους νοσηλείας. Για παράδειγμα, με βάση στοιχεία από τη στατιστική υπηρεσία υγείας των ΗΠΑ φαίνεται ότι κάθε χρόνο η συγκεκριμένη πάθηση ευθύνεται για την παράταση του χρόνου νοσηλείας 2,3 εκατομμυρίων ηλικιωμένων ατόμων που αντιστοιχεί σε πάνω από 17,5 εκατομμύρια ημέρες νοσηλείας και επιπλέον επιβάρυνση 8 δισεκατομμυρίων δολαρίων για φάρμακα. Θα πρέπει να επισημάνουμε επίσης ότι ακόμα και μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο απαιτείται αυξημένη φροντίδα είτε σε κατ' οίκον νοσηλεία, είτε σε εξειδικευμένα κέντρα νοσηλείας (Inouye et al., 1990). Μια από τις πιο συνηθισμένες περιπτώσεις εμφάνισης ντελίριου στους ασθενείς του γενικού νοσοκομείου είναι αυτή μετά από χειρουργική επέμβαση και τότε αναφερόμαστε στο λεγόμενο μετεγχειρητικό ντελίριο.

3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΝΤΕΛΙΡΙΟ

Το μετεγχειρητικό ντελίριο εμφανίζεται συνήθως μέσα στις 3 πρώτες μέρες μετά την επέμβαση, και συνηθέστερα την 3^η μετεγχειρητική μέρα, διακρίνεται από την εμφάνιση σύγχυσης που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την αφύπνιση από τη γενική αναισθησία και συνήθως υποχωρεί μέσα σε λίγα λεπτά ή ώρες. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες το μετεγχειρητικό ντελίριο θεωρείται μεγάλη πρόκληση για όσους κλινικούς ασχολούνται με την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ανάλογα με την ομάδα ασθενών που μελετάται, το είδος και τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, την αναισθησία και το εργαλείο διάγνωσης του ντελίου, το μετεγχειρητικό ντελίριο επηρεάζει περίπου το 10%-70% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση (Mackensen & Gelb, 2004).

3.1. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΝΤΕΛΙΡΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Όσον αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, αυτοί θεωρούνται πληθυσμός υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικού ντελίου σε ποσοστό που κυμαίνεται από 3 έως 72% (Sockalingam et al., 2005). Σε μελέτες που διεξήχθησαν από το 1963-1994 φάνηκε η εμφάνιση του ντελίου σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση να κυμαίνεται από 3 έως 47% (Van Der Mast & Roest, 1996). Ομοίως, σε μελέτες που διεξήχθησαν μετά το 1994, το εύρος εμφάνισης ντελίου ήταν και πάλι μεγάλο, με το ποσοστό να κυμαίνεται από 3 έως 50% (Bucorius et al., 2004; Norkiene et al., 2007; Rudolph et al., 2006).

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το ντελίριο προκαλείται από ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων, οι οποίοι μπορούν να δράσουν μόνοι τους ή σε συνδυασμό. Στους αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται πρωτοπαθείς εγκεφαλικές νόσοι, συστηματικές διαταραχές που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία, έκθεση σε φάρμακα και τοξικές ουσίες (τοξίκωση ή απόσυρση) καθώς και ένα μεγάλο εύρος παραγόντων που μπορεί να συντείνουν στην πρόκληση ντελίου, αλλά ο ρόλος τους στην αιτιολογία να παραμένει αμφίβολος. Διαφέρει ωστόσο ο

μηχανισμός που προκαλεί ντελίριο, λόγω απόσυρσης από το αλκοόλ από αυτόν που προκαλεί το μετεγχειρητικό ντελίριο.

Επομένως η αιτιολογία του ντελίου είναι πολυπαραγοντική και σε αυτήν περιλαμβάνονται προεγχειρητικοί, περιεγχειρητικοί και μετεγχειρητικοί παράγοντες. Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι ο ρόλος των μετεγχειρητικών παραγόντων στην εμφάνιση ντελίου είναι συχνά υποβαθμισμένος στις μελέτες (Tse et al., 2012).

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το ντελίριο είναι ιδιαίτερα συχνό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου κατηγοριοποιούνται σε προδιαθεσικούς και εκλυτικούς. Στην περίπτωση που στον ασθενή εντοπίζονται πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες, ακόμα και ασήμαντοι εκλυτικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε ντελίριο.

Με βάση υπάρχουσες μελέτες κύριος προδιαθεσικός παράγοντας θεωρείται η ηλικία, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σε πολλές μελέτες (Chung, Lee, Park, & Choi, 2015; Benedikt Trabold & Thomas Metterlein, 2014). Η συννοσηρότητα με άλλες παθήσεις, η μειωμένη όραση ή ακοή, το ιστορικό κατάθλιψης, η μακροχρόνια διαμονή στο νοσοκομείο ή σε ειδικούς χώρους φροντίδας του ασθενούς, η έκπτωση γνωστικών λειτουργιών και το ιστορικό προηγηθέντος ντελίου αποτελούν επίσης βασικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ντελίριο (Dasgupta & Dumbrell, 2006; Inouye, 1994, 2006; Inouye & Charpentier, 1996; Pandharipande, Jackson, & Ely, 2005).

Η γνωστική έκπτωση είναι πιθανό να μην αναγνωρίζεται εύκολα σε κάποιους ασθενείς που πάσχουν από ήπια έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, και η οποία δε διαγνώστηκε πριν την επέμβαση, λόγω του γεγονότος ότι τα συμπτώματα είναι ήπια σε αυτό το στάδιο της νόσου (Robinson, Wu, Pointer, Dunn, & Moss, 2012). Έτσι οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ντελίριο, ακριβώς διότι το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό δεν το γνωρίζει. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν τους ασθενείς για γνωστική δυσλειτουργία πριν από τη χειρουργική επέμβαση και όσο μπορούν να μετριάσουν ή/και να αποφύγουν τυχόν εκλυτικούς παράγοντες σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σημαντικοί εκλυτικοί παράγοντες εκτός από τη χειρουργική επέμβαση είναι η εισαγωγή σε ΜΕΘ και η λήψη αντιχολινεργικών φαρμάκων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση. Εδώ υπάγονται φαρμακευτικές ουσίες όπως στατίνες, αντιυπερτασικά,

αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες και οποιοιδή, όπως επίσης και η πολυφαρμακία. Επιπλέον, η στέρηση αλκοόλ ή τοξικές ουσίες, οι λοιμώξεις, οι ιατρογενείς επιπλοκές, και ο μετεγχειρητικός πόνος θεωρούνται εκλυτικοί παράγοντες για την πρόκληση ντελίριου (O'Neal & Shaw, 2016; L. A. Steiner, 2011; Tse et al., 2012). Επιπρόσθετα άλλες προεγχειρητικές καταστάσεις που έχουν σχέση με την εμφάνιση ντελίριου είναι η αναιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αφυδάτωση, η υποξία και ο υποσιτισμός (B. Trabolde & T. Metterlein, 2014). Σε μια μικρή προοπτική μελέτη νοσηλευομένων ασθενών ηλικίας άνω των 70 ετών, βρέθηκε η αναιμία και η αφυδάτωση να είναι παράγοντες κινδύνου για ντελίριο (Joosten, Lemiengre, Nelis, Verbeke, & Milisen, 2006). Δεν πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε τις προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ενδοκρανιακή αιμορραγία, η μηνιγγίτιδα και η εγκεφαλίτιδα ως επιβαρυντικούς παράγοντες για την πρόκληση ντελίριου (Inouye, 2006). Πιο συγκεκριμένα, οι προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν σχέση με το ιστορικό του ασθενούς είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται στην προεγχειρητική φάση, προκειμένου οι ασθενείς να αξιολογούνται για αυξημένο κίνδυνο.

Χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψιν από τους κλινικούς γιατρούς οι εκλυτικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ασθενούς ειδικότερα δε για όσους ασθενείς θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητικό ντελίριο. Συγκεκριμένα, σχετικά με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, στους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου σημαντικό είναι το είδος της επέμβασης. Για παράδειγμα αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση βαλβίδας, προϋπάρχον εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχή στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, κοιλιακή μαρμαρυγή και αναιμία είναι παράγοντες που έχουν αναφερθεί σε μελέτες (Kazmierski, Kowman, Banach, Fendler, Okonski, Banys, Jaszewski, Rysz, Mikhailidis, et al., 2010).

6. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην παθοφυσιολογία του ντελίριου. Όμως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον άνθρωπο σχετικά με την παθοφυσιολογία του ντελίριου σε μετεγχειρητικούς ασθενείς και πολλές από τις υποθέσεις βασίζονται σε δεδομένα από μελέτες σε ζώα (Mackensen & Gelb, 2004).

6.1. ANATOMΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

Η ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη συχνά ενοχοποιείται ως αίτιο εμφάνισης ντελίριου, με μελέτες κυρίως λήψης δεικτών ορού από τον εγκέφαλο. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου (van Munster et al., 2009) και σε ασθενείς με σήψη που συνδέεται με ντελίριο (Pfister et al., 2008), βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα S100B. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την S100B πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η S100B είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται κατά κύριο λόγο στα αστροκύτταρα και τα κύτταρα Schwann, αλλά εντοπίζεται και εξωκρανιακά σε όργανα όπως η καρδιά, οι σκελετικοί μύες και οι νεφροί (Fenton, 2006). Υπάρχουν και άλλοι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί, χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Marcantonio et al., 2006).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη περιοχή στον εγκέφαλο που να έχει συσχετιστεί με το ντελίριο. Βλάβες οπουδήποτε στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωσή του. Ωστόσο, έχει αναφερθεί σχέση μεταξύ ντελίριου και βαθύτερων αλλοιώσεων στα βασικά γάγγλια, το ατρακτοειδές, τη γλωσσική έλικα και στα δυο ημισφαίρια, βλάβες στον προμετωπιαίο φλοιό, επιφανειακές αλλοιώσεις στον δεξιό οπίσθιο βρεγματικό φλοιό και αλλοιώσεις στον πρόσθιο δεξιό θάλαμο (P. Trzepacz, 2000).

Συνοψίζοντας, ο τραυματισμός διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου έχει συσχετιστεί με ντελίριο. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμοι βιοχημικοί δείκτες οι οποίοι να μπορούν να βοηθήσουν στην αποσαφήνιση της σχέσης της εγκεφαλικής βλάβης και του ντελίριου.

6.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Ο εγκέφαλος δεν απομονώνεται από φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα σε άλλα σημεία του σώματος. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), ο παράγοντας-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6, οι οποίες παράγονται στην περιφέρεια, φαίνεται ότι επιδρούν και στον εγκέφαλο.

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους ένα αρχικό, αποκλειστικά περιφερικό σήμα κυτοκινών μπορεί να μεταδοθεί στον εγκέφαλο: άμεσες νευρικές οδοί, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, των διαδρομών ή μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή εισόδου μέσω της περικολιακής περιοχής (περιοχές του εγκεφάλου όπου ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ανύπαρκτος ή ασυνεχής) (Van Gool, Van de Beek, & Eikelenboom, 2010). Αυτές οι κυτταροκίνες συνδέονται με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών από τα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου.

Μελέτες δείχνουν ότι, σε σύγκριση με νεότερες ομάδες, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ηλικιωμένα, αλλά κατά τα άλλα υγιή άτομα, προκαλεί υπερβολική φλεγμονώδη εγκεφαλική αντίδραση. Η διαδικασία της γήρανσης φαίνεται να χρησιμεύει σαν πρωτεύον ερέθισμα για τα μικρογλοιακά κύτταρα, με επακόλουθη πρόκληση φλεγμονής. Αυτά τα μικρογλοιακά κύτταρα απελευθερώνουν υπερβολική ποσότητα προφλεγμονωδών κυτοκινών (Dilger & Johnson, 2008). Αυτού του τύπου η διαδικασία θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ντελίριο, ακόμη και μετά από φαινομενικά ασήμαντα εκλυτικά γεγονότα.

Η απελευθέρωση των προφλεγμονωδών παραγόντων από τα μικρογλοιακά κύτταρα δημιουργεί τον φαύλο κύκλο της φλεγμονής των νεύρων (Cerejeira, Firmino, Vaz-Serra, & Mukaetova-Ladinska, 2010). Οι ανωτέρω μηχανισμοί έχουν περιγραφεί σε ζωικά μοντέλα, είναι σε μεγάλο βαθμό υποθετικές για τους ανθρώπους. Σε υγιείς εθελοντές η πολύ χαμηλή έγχυση μη-πυρετογόνων δόσεων λιποπολυσακχαρίτη (LPS) συνέβαλε σημαντικά στην εξασθένηση της μνήμης (Reichenberg et al., 2001) και σε μια μελέτη παρατήρησης, οι ασθενείς με ντελίριο ήταν πιθανότερο να έχουν τα επίπεδα των IL-6 και IL-8 πάνω από το όριο ανίχνευσης συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν ντελίριο (de Rooij, van Munster, Korevaar, & Levi, 2007) υποστηρίζοντας τη σχέση μεταξύ περιφερειακής φλεγμονής και γνωστικής λειτουργίας. Αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) έχουν επίσης βρεθεί ότι συσχετίζονται με το ντελίριο (Beloosesky et al., 2007; Burkhart et al., 2010). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί ότι η CRP συνδέεται με την κατάθλιψη αλλά όχι τη γνωστική δυσλειτουργία (van den Biggelaar et al., 2007).

6.3. ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

6.3.1. Ακετυλοχολίνη

Σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών, η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη είναι οι πιο συνηθισμένοι νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην πρόκληση ντελίου (P. Trzepacz, 2000).

Η ακετυλοχολίνη μπορεί να παίζει ρόλο σε πολλά από τα συμπτώματα του ντελίου, όπως η προσοχή, η μάθηση και η μνήμη, καθώς και σε διαταραχές της συμπεριφοράς. Η αυξημένη αντιχολινεργική δραστηριότητα σχετίζεται με συμπεριφορική αναστολή, ενώ τα αντιχολινεργικά συνδέονται με υπερδραστηριότητα (P. Trzepacz, 2000). Η «χολινεργική υπόθεση» είναι από τις βασικές ισχύουσες υποθέσεις (Hshieh, Fong,

Marcantonio, & Inouye, 2008). Η σπουδαιότητα της ακετυλοχολίνης στην ανάπτυξη του ντελίριου φαίνεται και από τις επιδράσεις των φαρμάκων με ακετυλοχολινεργική δράση.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο ευάλωτοι σε φάρμακα με αντιχολινεργική δράση, καθώς η λειτουργικότητα των χολινεργικών νευροδιαβιβαστών μειώνεται με την ηλικία (Müller, Stoll, Schubert, & Gelbmann, 1991).

Έχει βρεθεί ότι και άλλα φάρμακα που δε συνδέονται με σαφή αντιχολινεργική δράση, έχουν επίδραση στον εγκέφαλο (Chew et al., 2008; Mintzer & Burns, 2000). Έχει αποδειχθεί ότι αλλαγή στην έκθεση σε αντιχολινεργικά φάρμακα είναι ανεξάρτητη και συνδέεται με μια αλλαγή στην ένταση των συμπτωμάτων του ντελίριου (Han et al., 2001). Επιπλέον διαταραχές όπως υποξία, υπογλυκαιμία, έλλειψη θειαμίνης μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης στο *achoplasm*.

6.3.2. Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής για την ψυχοκινητική λειτουργία, την προσοχή και τη γνωστική λειτουργία. Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης (D1-D5) μπορεί να διαιρεθούν σε δύο ομάδες. Η ενεργοποίηση της ομάδας D1 (που περιλαμβάνει τους υποδοχείς D1 και D5) αυξάνει την έκκριση της ακετυλοχολίνης, ενώ οι D2, D3 και D4 υποδοχείς μειώνουν την ενεργοποίηση της έκκρισης ακετυλοχολίνης. Ο αριθμός των D1 και D2 υποδοχέων μειώνεται με την ηλικία, αυξάνοντας την πιθανότητα ντελίριου σε ηλικιωμένα άτομα. Τοξίκωση με ντοπαμινεργικές ουσίες όπως λεβοντόπα μπορεί να προκαλέσει υπερδαστήριο τύπο ντελίριου (P. Trzeczacz, 2000).

Όπως και με την ακετυλοχολίνη, οι μεταβολικοί παράγοντες και βεβαίως οι μεταβολικές νόσοι είναι σημαντικές για τη σύνθεση της ντοπαμίνης.

6.3.3. Σεροτονίνη

Ο ρόλος της σεροτονίνης στην εμφάνιση ντελίριου είναι πολύπλοκος. Τόσο η έλλειψη όσο και τα υψηλά επίπεδα σεροτονίνης συνδέονται με την πρόκληση ντελίριου. Το ντελίριο είναι από τις εκδηλώσεις του σεροτονινεργικού συνδρόμου, το οποίο μπορεί να συμβεί μετά από έκθεση σε εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Το σεροτονινεργικό σύστημα αλληλεπιδρά με το χολινεργικό και το ντοπαμινεργικό σύστημα (Boyer & Shannon, 2005).

6.3.4. Νοραδρεναλίνη

Ο ρόλος της νοραδρεναλίνης είναι λιγότερο σαφής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η νοραδρεναλίνη μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια του ντελίου. Έχει περιγραφεί η επίδραση της νοραδρεναλίνης σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Tassin, 1997) και σε ασθενείς με ντελίριο μετά από διακοπή αλκοόλ, έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Hawley et al., 1994).

Συμπερασματικά οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευροδιαβιβαστών που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι πολύπλοκες και εν μέρει μόνο κατανοητές. Η επικρατέστερη θεωρία για την πρόκληση ντελίου είναι αυτή που αναφέρεται σε δυσλειτουργία που προκύπτει όταν υπάρχει χολινεργική ανεπάρκεια και περίσσεια ντοπαμινεργικών ουσιών.

7. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της λήψης κατά την περιεγχειρητική περίοδο αντιχολινεργικών φαρμάκων από ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ντελίριο μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, λαμβάνοντας υπόψιν τις μεταβλητές που έχουν χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μελέτες, αλλά και άλλες, όπως η οικογενειακή κατάσταση και το μορφωτικό επίπεδο που δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι συσχετίζονται σημαντικά με το μετεγχειρητικό ντελίριο (Peng Xue, Ziyu Wu, Kunpeng Wang, Chuanquan Tu, & Xiangbo Wang, 2016).

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

1. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ

1.1. ΔΕΙΓΜΑ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν 200 ασθενείς οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αντικατάσταση βαλβίδας, συνδυασμό των δύο προηγούμενων επεμβάσεων, αντικατάσταση ανιούσας αορτής κ.ά.) στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» στην Α΄ και Β΄ καρδιοχειρουργική κλινική.

Από την έρευνα αποκλείστηκαν οι 20 εξής περιπτώσεις: 1 ασθενής με ιστορικό άνοιας, όπως συνηθίζεται να γίνεται και σε άλλες μελέτες (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; C. S. Oh et al., 2016; P. Xue, Z. Wu, K. Wang, C. Tu, & X. Wang, 2016), 1 ασθενής με νοητική υστέρηση, 2 ασθενείς οι οποίοι δε μιλούσαν και με άγνοια της ελληνικής γλώσσας, 3 ασθενείς που πήραν εξιτήριο πριν εξεταστούν από την ερευνήτρια, καθώς και 6 ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν περισσότερες μέρες διασωληνομένοι και με τραχειοστομία μέσα στη ΜΕΘ, λόγω επιπλοκών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Οι ασθενείς αυτοί δεν επικοινωνούσαν ικανοποιητικά, ώστε να συμμετέχουν στην έρευνα. Τέλος, 7 ασθενείς απεβίωσαν, κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ή κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ. (Πίνακας 1)

1.2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Από το φάκελο του ασθενούς καταγράφηκαν βασικά δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, χρήση αλκοόλ και καπνού). Επίσης καταγράφηκε το αναμνηστικό ιστορικό του ασθενούς για να υπολογιστεί σε δεύτερο χρόνο ο δείκτης συννόσησης με τη χρήση της «Cumulative Illness Rating Scale» (Salvi et al., 2008). Τέλος καταγράφηκε το είδος και η διάρκεια της επέμβασης, η αναισθησία, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, οι ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ, προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις και η προηγούμενη ύπαρξη επεισοδίου ντελίριου, η ένταση του πόνου, η αναλγητική αγωγή καθώς και η προεγχειρητική και μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή.

1.3. ΧΡΟΝΟΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η αξιολόγηση της εμφάνισης του ντελρίου έλαβε χώρα εντός 3 έως και 5 ημερών μετά την επέμβαση (Scholz, Oldroyd, McCarthy, Quinn, & Hewitt, 2016) με τη χρήση ειδικών εργαλείων αξιολόγησης που συμπληρώθηκαν από την ερευνήτρια, κατόπιν ολιγό-λεπτης συνέντευξης με τους ασθενείς και τους παρόντες συγγενείς, όπου υπήρχαν. Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και ανώνυμη.

2. ΚΛΙΜΑΚΕΣ & ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

2.1. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Για την αξιολόγηση της ύπαρξης και της βαρύτητας και άλλων παθήσεων (συννοσηρότητα) χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Salvi et al., 2008). Η συννοσηρότητα αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για την ολοκλήρωση της αξιολόγησης ενός ασθενούς και θεωρείται γνωστό ότι αποτελεί στοιχείο σημαντικής επιβάρυνσης, ενώ συγχρόνως προδιαθέτει σε κάποιου βαθμού αναπηρία μέχρι και θνησιμότητα (Fried, Bandeen-Roche, Kasper, & Guralnik, 1999; Fried, Ferrucci, Darer, Williamson, & Anderson, 2004; Fried et al., 2001).

Η κλίμακα αυτή είναι ένα από τα υπάρχοντα εργαλεία μέτρησης της συννοσηρότητας, η οποία μετράει τη χρόνια επιβάρυνση των ασθενών από παθήσεις λαμβάνοντας παράλληλα υπόψιν και τη σοβαρότητα των χρόνιων ασθενειών. Η CIRS κατασκευάστηκε (Linn, LINN, & Gurel, 1968) και αργότερα αναθεωρήθηκε (Miller et al., 1992) για να αναδεικνύει τα κοινά προβλήματα των ηλικιωμένων. Στη συνέχεια δημιουργήθηκε μια τροποποιημένη έκδοση της κλίμακας αυτής η οποία και σταθμίστηκε σε ηλικιωμένους (Parmelee, Thuras, Katz, & Lawton, 1995). Η εγκυρότητα της τελευταίας αυτής εφαρμογής με μικρές μόνο τροποποιήσεις έχει αποδειχτεί ως ένας δείκτης ιατρικής επιβάρυνσης που προβλέπει το ποσοστό θνησιμότητας εντός 2 ετών συμπεριλαμβανομένων οξείων καταστάσεων (Mistry et al., 2004).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η CIRS θεωρείται ένα εύχρηστο και γρήγορο εργαλείο αξιολόγησης των χρόνιων συνεπειών που μπορεί να προκαλέσουν οξείες καταστάσεις. Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελείται από 14 γενικές κατηγορίες νοσολογικών καταστάσεων και βαθμολογεί την έκπτωση σε κάθε σύστημα οργάνων με μια κλίμακα από 0 έως 4, όπου το 0 δείχνει την απουσία επιβάρυνσης και το 4 την επιβάρυνση που

δυναμικά απειλεί τη ζωή. Η συνολική βαθμολογία είναι το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών και μπορεί να διακυμαίνεται από 0 έως 56 (ασθενείς τελικού σταδίου).

2.2. Clock Drawing Test (CDT)

Στη συνέχεια ζητήθηκε από τους ασθενείς να κατασκευάσουν ένα ρολόι. Η δοκιμασία κατασκευής ενός ρολογιού χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των γνωστικών διαταραχών, της άνοιας και της οπτικοχωρικής δυσλειτουργίας.

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των οπτικο-κατασκευαστικών ικανοτήτων, γνωρίζουμε ωστόσο ότι η κατασκευή ενός μη φυσιολογικού ρολογιού μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες γνωστικές διαταραχές. Για την επίτευξη αυτής της δοκιμασίας απαιτείται λεκτική κατανόηση, μνήμη καθώς και γνώση σχετικά με την οπτικοχωρική ικανότητα (Freedman, 1994). Η εκπαίδευση, η ηλικία και η διάθεση μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, με τους ασθενείς χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, μεγάλης ηλικίας και με κατάθλιψη να παρουσιάζουν χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία (Ainslie & Murden, 1993; H. Lee & Lawlor, 1995; Manos & Wu, 1994).

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι κατασκευής και βαθμολόγησης της συγκεκριμένης δοκιμασίας. Στην παρούσα μελέτη ζητήθηκε από τους ασθενείς να φτιάξουν την πλάκα ενός ρολογιού, να τοποθετήσουν μέσα όλους τους αριθμούς και να βάλουν τους δείκτες να δείχνουν την ώρα 10 και 10. Όσον αφορά στη βαθμολόγηση της δοκιμασίας, χρησιμοποιήσαμε τη βαθμολόγηση από 0-5, όπου το 0 σημαίνει ότι το ρολόι δε σχεδιάστηκε καθόλου, το 1 ότι ο ασθενής σχεδίασε μόνο τον κύκλο, το 2 ότι έβαλε τους αριθμούς με σωστή σειρά, αλλά όχι σωστά στο χώρο, το 3 ότι οι αριθμοί είναι σε σωστή σειρά και σωστά τοποθετημένοι στο χώρο, το 4 ότι έβαλε δείκτες στο ρολόι χωρίς όμως η ώρα να είναι σωστή και 5 ότι οι δείκτες δείχνουν τη σωστή ώρα (Korner, Lauritzen, Nilsson, Lolk, & Christensen, 2012).

2.3. Mini Mental State Examination (MMSE)

Η γενική νοητική κατάσταση των μετεγχειρητικών ασθενών αξιολογήθηκε με τη χρήση του Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975).

Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο που αποτελείται από 30 ερωτήσεις οι οποίες αξιολογούν τον προσανατολισμό ως προς το χρόνο και το χώρο, την ικανότητα εγχάραξης πληροφοριών, την προσοχή και την ικανότητα υπολογισμού, την ανάκληση λέξεων, τη χρήση και κατανόηση της γλώσσας και την κατονομασία αντικειμένων και βασικές κινητικές

δεξιότητες. Στο τέλος παράγεται ένα συνολικό σκορ από 0 έως 30. Κάθε σκορ που είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 24 θεωρείται φυσιολογικό, ενώ σκορ από 18 έως 23 δείχνει ήπια έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες και από 0 έως 17 σοβαρή έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.

2.4. Visual Analogue Scale (VAS)

Όσον αφορά στη μέτρηση της έντασης του πόνου που αισθανόταν ο ασθενής, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Visual Analogue Scale (VAS) (Wewers & Lowe, 1990).

Πρόκειται για ένα εργαλείο το οποίο προσπαθεί να μετρήσει ένα χαρακτηριστικό ή μια στάση που δε μπορεί εύκολα να μετρηθεί άμεσα και απεικονίζεται πάνω σε μια συνεχή γραμμή. Είναι συνήθως μια οριζόντια γραμμή, μήκους 100mm, όπου στο ένα άκρο βρίσκεται «καθόλου πόνος» και στο άλλο άκρο βρίσκεται «σοβαρός πόνος». Ο ασθενής σημειώνει πάνω στη γραμμή το σημείο που αισθάνεται ότι αντιπροσωπεύει την αντίληψή του για την τρέχουσα κατάσταση. Η βαθμολογία της VAS προσδιορίζεται με μέτρηση σε χιλιοστά από το αριστερό άκρο της γραμμής μέχρι το σημείο που έχει σημειώσει ο ασθενής. Μια τέτοια εκτίμηση είναι εξαιρετικά υποκειμενική, παρά ταύτα χρήσιμη και συχνά χρησιμοποιούμενη.

2.5. Confusion Assessment Method (CAM) & Delirium Rating Scale-Revised 98 (DRS-R-98)

Για την αξιολόγηση του ντελίριου χρησιμοποιήθηκαν τα εξής δυο ερωτηματολόγια, το Confusion Assessment Method (CAM) (Inouye et al., 1990) και το Delirium Rating Scale- Revised 98 (DRS-R- 98) (P. T. Trzepacz et al., 2001).

Το CAM δημιουργήθηκε το 1988-1990 με σκοπό την βελτίωση της ταυτοποίησης και αναγνώρισης του ντελίριου. Είχε ως στόχο να παράσχει μια νέα τυποποιημένη μέθοδο που θα επέτρεπε στους μη ψυχιατρικά εκπαιδευμένους κλινικούς ιατρούς να εντοπίζουν το ντελίριο γρήγορα και με ακρίβεια τόσο σε κλινικά, όσο και σε ερευνητικά περιβάλλοντα. Το CAM αποτελεί το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο εργαλείο παγκοσμίως για την αναγνώριση του ντελίριου, λόγω της εγκυρότητας και της εύκολης χρήσης του. Έχει χρησιμοποιηθεί σε περισσότερα από 4000 άρθρα και έχει μεταφραστεί σε περίπου 14 γλώσσες. Το CAM αξιολογεί την παρουσία, τη σοβαρότητα και τη διακύμανση 10 χαρακτηριστικών του ντελίριου, την οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία, την έλλειψη προσοχής, την αποδιοργάνωση της σκέψης, το αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, τον αποπροσανατο-

λισμό, τις διαταραχές μνήμης, τις αντιληπτικές διαταραχές, την ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση και τις μεταβολές στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Η παρουσία των συμπτωμάτων αυτών βαθμολογείται με 2 όταν εμφανίζονται σε ήπια μορφή και 3 σε σοβαρή μορφή, ενώ η απουσία βαθμολογείται με 1.

Η διάγνωση του ντελίριου απαιτεί απαραίτητα την παρουσία της οξείας έναρξης και κυμαινόμενης πορείας, καθώς και της έλλειψης προσοχής (χαρακτηριστικά Α και Β) και την παρουσία είτε της αποδιοργανωμένης σκέψης (χαρακτηριστικό Γ), είτε του αλλοιωμένου επίπεδου συνείδησης (χαρακτηριστικό Δ). Σύμφωνα με τους Inouye και συν. τα υπόλοιπα 6 χαρακτηριστικά (αποπροσανατολισμός, διαταραχές μνήμης, αντιληπτικές διαταραχές, ψυχοκινητική διέγερση, ψυχοκινητική επιβράδυνση και διαταραχές στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης) δε θεωρούνται σημαντικά για τη διάγνωση του ντελίριου αλλά για την αξιολόγηση της βαρύτητάς του (Inouye et al., 1990).

Όσον αφορά στο DRS-R-98 (P. T. Trzepacz et al., 2001), πρόκειται για ένα εργαλείο το οποίο μπορεί να προβλέψει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων για την αξιολόγηση της βαρύτητας του ντελίριου. Αποτελείται από 16 λήμματα, 13 εκ των οποίων αξιολογούν τη βαρύτητα των συμπτωμάτων (κύκλος ύπνου-εγρήγορσης, διαταραχές αντίληψης, παραληρητικές ιδέες, συναισθηματική αστάθεια, διαταραχές στο λόγο, διαταραχές στη σκέψη, ψυχοκινητική ανησυχία, ψυχοκινητική επιβράδυνση, διαταραχές στον προσανατολισμό, διαταραχή της προσοχής, διαταραχές στη μακρόχρονη μνήμη, διαταραχές στη βραχύχρονη μνήμη, οπτικοχωρική ικανότητα), και 3 λήμματα που έχουν επιπρόσθετη διαγνωστική σημασία (χρονική έναρξη των συμπτωμάτων, διακύμανση της βαρύτητας, σωματική δυσλειτουργία).

Η βαθμολογία κάθε λήμματος που αξιολογεί τη βαρύτητα κυμαίνεται από 0 (χωρίς έκπτωση) έως 3 (σοβαρή έκπτωση) και των λημμάτων διαγνωστικής σημασίας από 0 έως 2 ή 3. Η μεγαλύτερη συνολική βαθμολογία που μπορεί να προκύψει είναι 46 βαθμοί, αν συμπεριληφθούν και τα 3 διαγνωστικά λήμματα. Ένα συνολικό σκορ σοβαρότητας >15 (ή κατά άλλους >18) είναι ενδεικτικά της διάγνωσης ντελίριου (P. T. Trzepacz et al., 2001).

2.6. Single Question (SQ)

Συμπληρωματικά στα δυο προηγούμενα εργαλεία για την εκτίμηση του ντελίριου, χρησιμοποιήσαμε ένα ακόμη πολύ εύχρηστο εργαλείο που λέγεται Single Question (SQ) (Sands, Dantoc, Hartshorn, Ryan, & Lujic, 2010). Πρόκειται για μια και μοναδική ερώτηση την οποία καλείται να απαντήσει κάποιος συγγενής ή φίλος του ασθενούς. Η ερώτηση είναι

η εξής: «Πιστεύετε ότι (το όνομα του ασθενούς) ήταν περισσότερο μπερδεμένος τις τελευταίες μέρες;» Στη συνέχεια συγκρίνουμε τη θετική απάντηση σε αυτή την ερώτηση με την κλινική διάγνωση του ντελίριου από την ερευνήτρια, που προκύπτει από τη χρήση εξειδικευμένων και αξιόπιστων κλινικών και ερευνητικών εργαλείων.

2.7. Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Τέλος όσον αφορά στην επίδραση των αντιχολινεργικών φαρμάκων και τη δράση τους, η κλίμακα που χρησιμοποιήσαμε είναι η Anticholinergic Drug Scale (ADS). Η κλίμακα αυτή αξιολογεί το βαθμό στον οποίο ένας ασθενής τίθεται σε κίνδυνο αντιχολινεργικών επιπλοκών από τη χρήση αυτών των φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική δυσλειτουργία και ντελίριο.

Η κλίμακα ADS κατατάσσει τα φάρμακα με αντιχολινεργική δράση σε κλίμακα 3 σημείων με το 0 να σημαίνει «καμία γνωστή αντιχολινεργική δράση», το 1 «δυσνητική αντιχολινεργική δράση», το 2 «αναφέρονται μερικές φορές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συνήθως όταν το φάρμακο λαμβάνεται σε υπερβολική δόση» και το 3 «υψηλή αντιχολινεργική δράση». Η συνολική βαθμολογία ADS για τον ασθενή προκύπτει από το άθροισμα των βαθμών των φαρμάκων που λαμβάνει (Carnahan et al., 2006). Η ADS περιλαμβάνει 117 φάρμακα με γνωστή αντιχολινεργική δράση. Έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη σε διάφορα πλαίσια, όπως η κοινότητα, οι νοσηλευτικές εστίες και τα νοσοκομεία. Οι επιδράσεις που μελετήθηκαν από την αντιχολινεργική επιβάρυνση είναι γνωστικές δυσλειτουργίες, ο κίνδυνος νοσηλείας και η θνησιμότητα (Salahudeen, Duffull, & Nishtala, 2015).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους ασθενείς που εξετάστηκαν, το 76% ήταν άνδρες ηλικίας 66.5 ± 10.7 ετών. Ως προς την κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση, το 25.8% αποτελείτο από ασθενείς που ανήκαν στα κατώτερα κοινωνικά στρώματα, το 73.7% στα μεσαία κοινωνικά στρώματα και τέλος το 0.5% ανήκε στην ανώτερη κοινωνική τάξη. Όσον αφορά στην οικογενειακή κατάσταση των ασθενών το 73.3% ήταν παντρεμένοι, το 11% είχαν χηρέψει και τέλος σε ποσοστό 7.9% οι ασθενείς ήταν άγαμοι και στο ίδιο ποσοστό ήταν διαζευγμένοι. Σχετικά με το επίπεδο μόρφωσης, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα σε ποσοστό 49.2% είχαν

τελειώσει τη βασική εκπαίδευση, το 29.5% των συμμετεχόντων είχε τελειώσει τη μέση εκπαίδευση, το 11.5% τεχνική εκπαίδευση και τέλος το 9.9% ανώτερη και ανώτατη εκπαίδευση. Σχετικά με τη χρήση αλκοόλ, το 51.9% των ασθενών είχε κάνει χρήση τις προηγούμενες μέρες του χειρουργείου, το 8.6% των ασθενών ήταν πρώην χρήστες αλκοόλ και τέλος 39.5% δεν έπινε ποτέ. Ως προς τη χρήση καπνού, οι ασθενείς ήταν καπνιστές σε ποσοστό 30.9%. Το 39.8% των ασθενών ανέφερε ότι ήταν πρώην καπνιστές και το 29.3% δεν είχε καπνίσει ποτέ. Από τους ασθενείς που εξετάστηκαν το 31.4% των ασθενών δεν είχε υποβληθεί σε επέμβαση στο παρελθόν και σε ίδιο ποσοστό υπήρχαν ασθενείς που είχαν στο ιστορικό τους 1 επέμβαση. Το 30.8% είχε υποβληθεί σε 2-3 επεμβάσεις και το υπόλοιπο 6.5% είχε υποβληθεί σε >4 επεμβάσεις. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1: Βασικά Δημογραφικά & Κλινικά Χαρακτηριστικά

N (εξετάστηκαν/εκτιμήθηκαν)		200/180
Λόγοι που δεν εκτιμήθηκαν		
	Θάνατος	7
	Χωρίς αισθήσεις στη ΜΕΘ	6
	Πρόωρο εξιτήριο	3
	Όχι ελληνικά	2
	Νοητική Υστέρηση & Άνοια	2
Φύλο (Άνδρες)		76%
Ηλικία (Μ.Ο+Τυπική Απόκλιση)		66.5±10.7
Κοινωνικοοικονομική Κατάσταση		
	Ανώτερη	0.5%
	Μεσαία	73.7%
	Κατώτερη	25.8%
Οικογενειακή Κατάσταση		
	Παντρεμένοι	73.3%
	Χήροι	11%
	Άγαμοι	7.9%
	Διαζευγμένοι	7.9%
Εκπαίδευση		
	Βασική	49.2%
	Μέση	29.5%
	Τεχνική	11.5%
	Ανώτερη & Ανώτατη	9.9%
Χρήση Αλκοόλ		
	Ναι	51.9%
	Πρώην	8.6%
	Ποτέ	39.5%
Χρήση Καπνού		
	Ναι	30.9%
	Πρώην	39.8%
	Ποτέ	29.3%
Προηγούμενες Επεμβάσεις		
	0	31.4%
	1	31.4%
	2-3	30.8%
	>4	6.5%

Σχετικά με την ύπαρξη συννοσηρότητας μεταξύ των παθήσεων, ο Μ.Ο ήταν 12.97 ± 3.5 . Συγκεκριμένα, ο Μ.Ο των καρδιολογικών παθήσεων ήταν 3.3 ± 0.4 , των αγγειολογικών παθήσεων 2.8 ± 0.6 και της αρτηριακής υπέρτασης 2.3 ± 0.8 . Επίσης ο Μ.Ο της βαθμολογίας των ενδοκρινολογικών προβλημάτων ήταν 1.8 ± 1 , των παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος 0.8 ± 1.1 και του ουροποιητικού συστήματος 0.3 ± 0.7 . Ακολουθούν παθήσεις του ΚΝΣ με μέση βαθμολογία 0.2 ± 0.8 , παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος με 0.2 ± 0.7 και παθήσεις του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος με μέση βαθμολογία 0.2 ± 0.6 . Ακόμη παρατηρούμε μικρότερες τιμές στα ψυχιατρικά νοσήματα 0.2 ± 0.5 , σε παθήσεις των νεφρών 0.1 ± 0.7 και στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα 0.1 ± 0.4 . Τέλος, ακόμα μικρότερος ήταν ο Μ.Ο της βαθμολογίας συννοσηρότητας με παθήσεις του ήπατος και ΩΡΛ με τιμές 0.1 ± 0.3 και 0.1 ± 0.2 αντίστοιχα.

Όσον αφορά στην κύρια προεγχειρητική διάγνωση, οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί σε ποσοστό 36% με στεφανιαία νόσο. Σε ποσοστό 14.5% είχαν διαγνωστεί με στένωση αορτής, ακολουθούν με 10.5% η διάγνωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και με ίδιο ποσοστό η στένωση αορτής και στεφανιαία νόσος. Επίσης, με διάγνωση ανευρύσματος σε ποσοστό 6.5% εισήχθησαν οι ασθενείς στο νοσοκομείο και με ίδιο ποσοστό ασθενείς με διάγνωση ασταθούς στηθάγχης. Επιπλέον με διάγνωση ενδοκαρδίτιδας είχαν διαγνωστεί ασθενείς σε ποσοστό 3%, ακολουθούν με 2.5% η διάγνωση ανεπάρκειας μιτροειδούς και με 2% η ανεπάρκεια αορτής. Τέλος, μικρότερες τιμές, ποσοστό 1.5%, είχε η ανεπάρκεια μιτροειδούς μαζί με στεφανιαία νόσο και το ίδιο ποσοστό το ανεύρυσμα μαζί με βαλβιδοπάθεια. Το υπόλοιπο 5% αφορούσε σε άλλες διαγνώσεις.

Αναφορικά με το είδος της επέμβασης οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ποσοστό 52% σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το 25% των ασθενών υπεβλήθη σε αντικατάσταση βαλβίδας ενώ το 10.5% σε συνδυαστική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και αντικατάστασης βαλβίδας. Επίσης το 5% υπεβλήθη σε επέμβαση για ανεύρυσμα και το 3.5% σε συνδυαστική επέμβαση για ανεύρυσμα και αντικατάσταση βαλβίδας. Τέλος, το υπόλοιπο 4% υποβλήθηκε σε άλλου είδους επεμβάσεις.

Από το συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων το 21% των ασθενών εισήχθη ως επείγον περιστατικό στο νοσοκομείο και υπεβλήθη σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Η μέση διάρκεια της επέμβασης ήταν 4.9 ± 1.5 ώρες και μέσος χρόνος παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ ήταν 2.1 ± 1.8 ημέρες.

Όσον αφορά στα μετεγχειρητικά συμβάντα, το 38.7% των ασθενών δεν παρουσίασε κανένα συμβάν μετά την επέμβαση ενώ το υπόλοιπο 61.3% των ασθενών παρουσίασε. Τα συμβάντα ήταν αρρυθμία σε ποσοστό 60%, αναπνευστική δυσχέρεια σε ποσοστό 15% και αιμορραγία σε ποσοστό 11%. Ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά οι μολύνσεις και οι διαταραχές της πίεσης με 7% και 4% αντίστοιχα και τέλος με 3% άλλα συμβάντα. Σχετικά με τη βαθμολογία των αντιχολινεργικών φαρμάκων ο Μ.Ο ήταν 2.55 ± 1.54 . (Πίνακας 2)

Πίνακας 2: Διαδικασίες Επέμβασης & Μετεγχειρητικές Συνθήκες

M.ΟΣυννοσηρότητας (CIRS)		12.97±3.5
	Καρδιά	3,3±0,4
	Αγγεία	2,8±0,6
	Αρτηριακή Υπέρταση	2,3±0,8
	Ενδοκρινικό/Μεταβολικό	1,8±1
	Αναπνευστικό	0,8±1,1
	Ουροποιητικό	0,3±0,7
	ΚΝΣ&ΠΝΣ	0,2±0,8
	Μυοσκελετικό	0,2±0,7
	Ανώτερο Γαστρεντερικό	0,2±0,6
	Ψυχική Νόσος	0,2±0,5
	Νεφροί	0,1±0,7
	Κατώτερο Γαστρεντερικό	0,1±0,4
	Ήπαρ	0,1±0,3
	ΩΡΛ	0,1±,2
Κύρια Προ-εγχειρητική Διάγνωση		
	Στεφανιαία Νόσος	36%
	Στένωση Αορτής	14,50%
	OEM	10,50%
	Στένωση Αορτής & στεφανιαία νόσος	10,50%
	Ανεύρυσμα	6,50%
	Ασταθής Στηθάγχη	6,50%
	Ενδοκαρδίτιδα	3%
	Ανεπάρκεια Μιτροειδούς	2,50%
	Ανεπάρκεια Αορτής	2%
	Ανεπάρκεια Μιτροειδούς & στεφανιαία νόσος	1,50%
	Ανεύρυσμα & βαλβιδοπάθεια	1,50%
	Άλλες	5%
Είδος Επέμβασης		
	Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη	52%
	Αντικατάσταση Βαλβίδας	25%
	Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη & Αντικατάσταση Βαλβίδας	10.5%
	Ανεύρυσμα	5%
	Ανεύρυσμα & Αντικατάσταση Βαλβίδας	3.5%
	Άλλες*	4%
Επείγουσες Επεμβάσεις		21%
Διάρκεια Επέμβασης		4.9±1.5
Παραμονή στη ΜΕΘ		2.1±1.8
Μετεγχειρητικά Συμβάντα		
	Κανένα	38.7%
	Ναι	61.3%
	Αρρυθμία	60%
	Αναπνευστική Δυσχέρεια	15%
	Αιμορραγία	11%
	Μολύνσεις	7%
	Διαταραχές Αρτηριακής Πίεσης	4%
	Άλλα*	3%
Αντιχολινεργική βαθμολογία		2.55±1.54

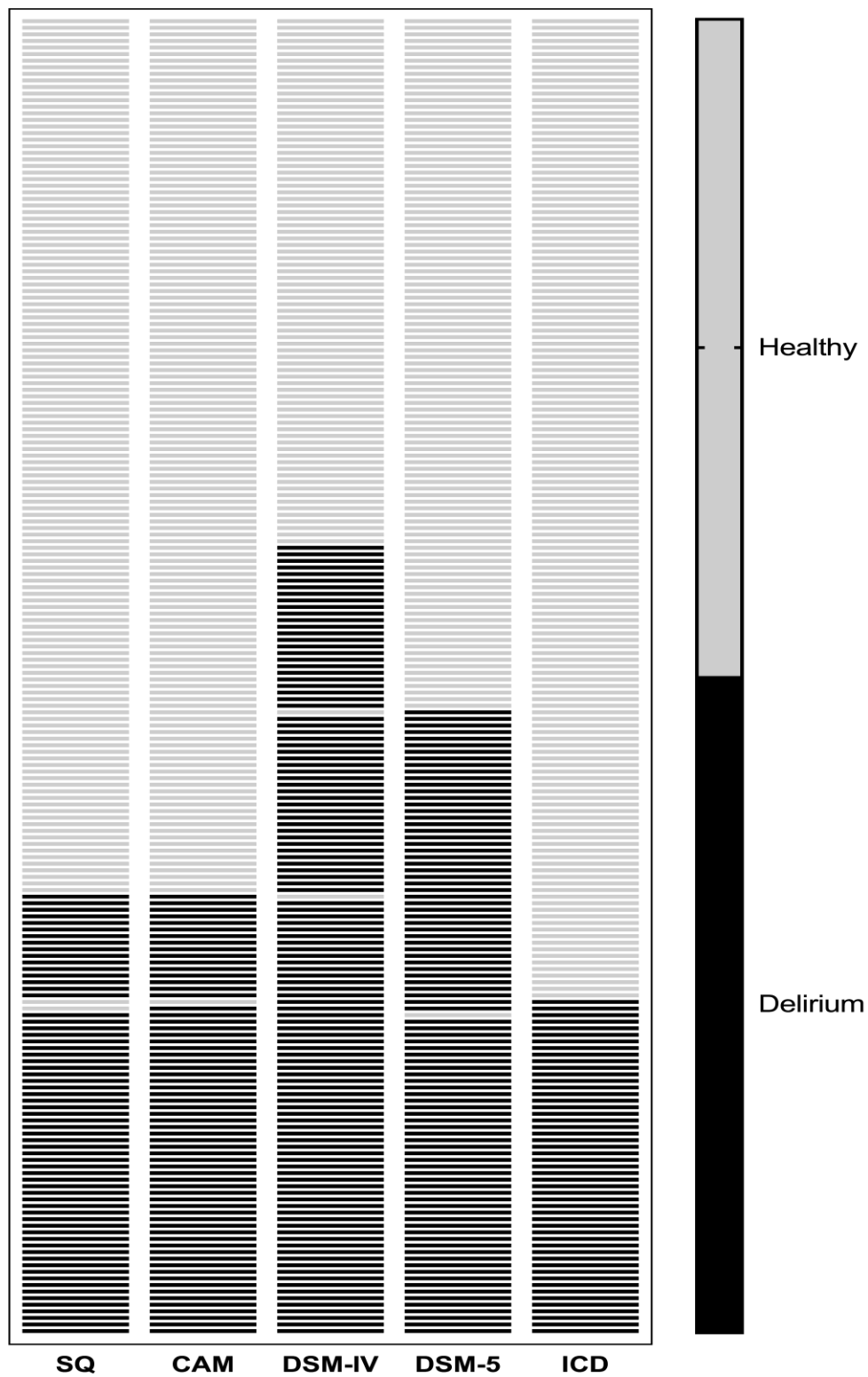
Η εκτίμηση έλαβε χώρα μεταξύ 3 έως και 5 ημερών μετά το χειρουργείο (Μ.Ο 3.8 ± 0.9). Οι ασθενείς είχαν σκορ στο MMSE κατά Μ.Ο 24.69 ± 5.254 και σκορ 3.09 ± 1.52 στο Clock Drawing Test. Σε ποσοστό 62.4% οι ασθενείς ανέφεραν μετεγχειρητικό πόνο, ο Μ.Ο του οποίου σύμφωνα με την κλίμακα VAS ήταν 4.1 ± 2.5 . Παρουσίαζαν επίσης μετεγχειρητική αϋπνία σε ποσοστό 78.7%. Σχετικά με το λόγο της αϋπνίας οι ασθενείς ανέφεραν κυρίως τον πόνο σε ποσοστό 35.3%, ακολουθεί το άγχος και ο θόρυβος με ποσοστό 15.8% το καθένα, το ντελίριο με 8.3% και με 8% η ανησυχία. Τέλος, ο βήχας σε ποσοστό 6.8% δυσκόλευε τους ασθενείς στον ύπνο και η άβολη θέση στο κρεβάτι στο υπόλοιπο 6%.

Όσον αφορά στην αξιολόγηση του ντελίου με βάση τα διάφορα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα, παρατηρούμε ότι περισσότεροι ασθενείς διαγνώστηκαν με ντελίριο λαμβάνοντας ως βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV (54.9%), ακολουθεί το DSM-5 (41.8%), στη συνέχεια το CAM και το Single Question με ποσοστό 26.4% και 25.8% αντίστοιχα και τέλος σύμφωνα με το ICD-10 διαγνώστηκε με ντελίριο το 18.1% των ασθενών.

Μια γραφική αναπαράσταση απεικονίζεται στην εικόνα 1, όπου φαίνεται κάθε ασθενής αν διαγνώστηκε με ντελίριο σύμφωνα με τα εργαλεία που χρησιμοποιήσαμε (SQ, CAM, DSM-IV, DSM-5, ICD-10). Αναφορικά με τη βαθμολογία που υπολογίζει τη βαρύτητα του ντελίου βάσει του CAM, ο Μ.Ο της σύντομης εκδοχής του ήταν 1.82 ± 1.74 και της εκτεταμένης 4.93 ± 3.63 , ενώ ο Μ.Ο της συνολικής βαθμολογίας στο DRS ήταν 8.43 ± 6.04 και του σκορ βαρύτητας 6.72 ± 5.46 . (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Μετεγχειρητική Εκτίμηση

Εκτίμηση		3.8±0.9
MMSE		24.69±5.254
Clock Drawing Test		3.09±1.52
Μετεγχειρητικός Πόνος		62.4%
M.O Πόνου (VAS)		4.1±2.5
Μετεγχειρητική Αϋπνία		78.7%
Λόγοι Αϋπνίας		
	Άγχος	15.8%
	Θόρυβος	15.8%
	Πόνος	35.3%
	Άβολη Θέση	6.0%
	Βήχας	6.8%
	Ανησυχία	8.0%
	Ντελίριο	8.3%
Εκτίμηση Ντελίου		
ICD-10		18.1%
DSM-IV		54.9%
DSM-5		41.8%
Single Question		25.8%
CAM		26.4%
CAM Σκορ Βαρύτητας		
	Σύντομη Εκδοχή	1.82±1.74
	Εκτεταμένη Εκδοχή	4.93±3.63
DRS		
	Συνολικό Σκορ	8.43±6.04
	Σκορ Βαρύτητας	6.72±5.46



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση των ασθενών που διαγνώστηκαν με ντελίριο ανάλογα με το διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε

Το CAM αναγνώρισε το 66.7% των ασθενών που είχαν ντελίριο σύμφωνα με το ICD-10 και το 99.3% των ασθενών που δεν είχαν ντελίριο σύμφωνα με το ICD-10. Το CAM αναγνώρισε το 99.7% των ασθενών που είχαν ντελίριο σύμφωνα με το DSM-IV και το 60% των ασθενών που δεν είχαν ντελίριο σύμφωνα με το DSM-IV. Το SQ αναγνώρισε το 66% των ασθενών που είχαν ντελίριο σύμφωνα με το ICD-10 και το 98.5% των ασθενών που δεν είχαν ντελίριο σύμφωνα με το ICD-10. Το SQ αναγνώρισε σωστά το 97.9% των ασθενών που είχαν ντελίριο σύμφωνα με το DSM-IV και το 60% των ασθενών που δεν είχαν ντελίριο σύμφωνα με το DSM-IV.

3.1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ICD-10, DSM-IV, DSM-5, SQ, CAM

Ορισμένα εργαλεία έδειξαν υψηλό βαθμό συσχέτισης, ενώ άλλα χαμηλό βαθμό συσχέτισης. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι το SQ έχει υψηλό βαθμό συσχέτισης με το CAM $r=0.986$ ($p<0.001$). Το DSM-IV έχει χαμηλό βαθμό συσχέτισης με τα υπόλοιπα εργαλεία, εκτός του DSM-5. Ειδικότερα, με το SQ η συσχέτιση είναι $r=0.509$ ($p<0.001$), με το CAM είναι $r=0.517$ ($p<0.001$) και με το ICD-10 είναι $r=0.426$ ($p<0.001$) ενώ η συσχέτιση με το DSM-5 είναι 0.722 ($p<0.001$). Τέλος, το ICD-10 έχει μέτριο βαθμό συσχέτισης με το SQ και το CAM, συγκεκριμένα $r=0.765$ ($p<0.001$) και $r=0.754$ ($p<0.001$) για κάθε εργαλείο αντίστοιχα.

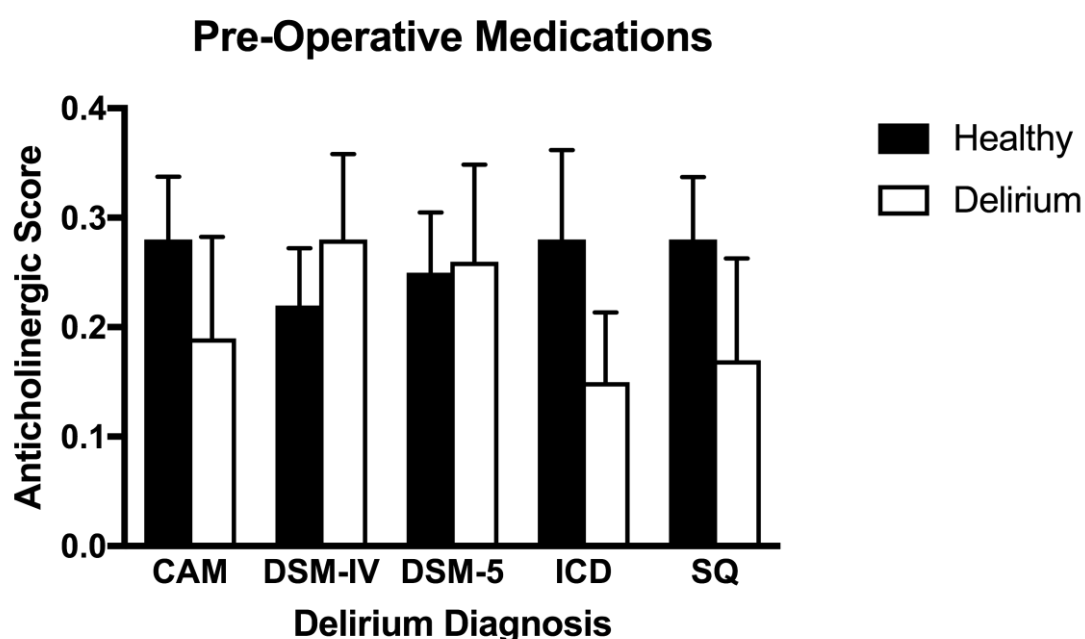
		Correlations				
		DELIRIUM_SQ	DELIRIUM_CAM	DELIRIUM_DSM4	DELIRIUM_DSM5	DELIRIUM_ICD
DELIRIUM_SQ	Pearson Correlation	1	0.986**	0.509**	0.671**	0.732**
	Sig. (2-tailed)		0.000	0.000	0.000	0.000
	N	182	182	182	182	182
DELIRIUM_CAM	Pearson Correlation	0.986**	1	0.517**	0.682**	0.754**
	Sig. (2-tailed)	0.000		0.000	0.000	0.000
	N	182	182	182	182	182
DELIRIUM_DSM4	Pearson Correlation	0.509**	0.517**	1	0.722**	0.426**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000		0.000	0.000
	N	182	182	182	182	182
DELIRIUM_DSM5	Pearson Correlation	0.671**	0.682**	0.722**	1	0.527**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000		0.000
	N	182	182	182	182	182
DELIRIUM_ICD	Pearson Correlation	0.732**	0.754**	0.426**	0.527**	1
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	
	N	182	182	182	182	182

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.2. ANTIXΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΝΤΕΛΙΡΙΟ

3.2.1. Προεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

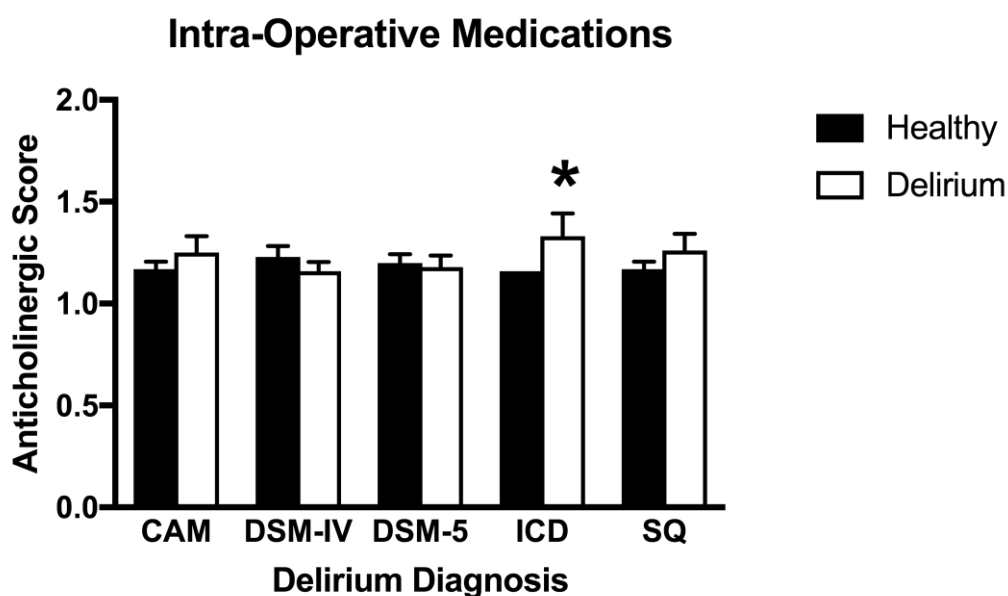
Όπως φαίνεται και στην εικόνα 2, η οποία παρουσιάζει την αντιχολινεργική βαθμολογία όσον αφορά στην αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς προεγχειρητικά, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίριο δε φάνηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίριο. Συγκεκριμένα, για τη διάγνωση κατά CAM [$F_{(1,180)}=0.640$ $p=0.425$], κατά DSM-IV [$F_{(1,180)}=0.379$ $p=0.539$], κατά DSM-5 [$F_{(1,180)}=0.032$ $p=0.857$], κατά ICD-10 [$F_{(1,180)}=0.954$ $p=0.330$] και τέλος σύμφωνα με το SQ [$F_{(1,180)}=0.997$ $p=0.319$].



Εικόνα 2: Προεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

3.2.2. Διεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

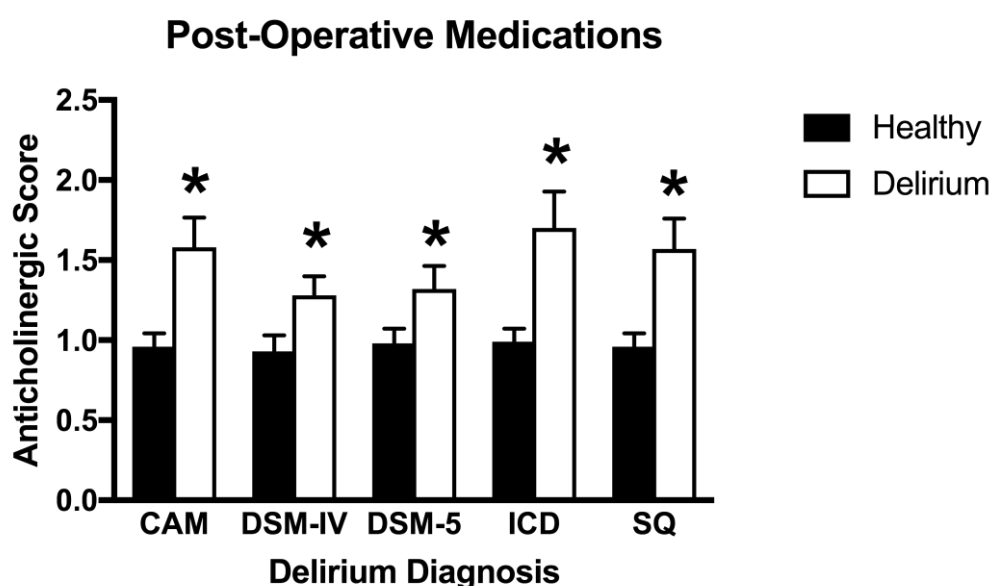
Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3, η οποία παρουσιάζει την αντιχολινεργική βαθμολογία σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίριο είχαν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίριο, μόνο σύμφωνα με το ICD-10 [$F_{(1,180)}=3.851$ $p=0.05$]. Αντίθετα, σύμφωνα με τα υπόλοιπα διαγνωστικά εργαλεία, δεν υπήρχαν διαφορές στη αντιχολινεργική βαθμολογία: CAM [$F_{(1,180)}=1.026$ $p=0.312$], DSM-IV [$F_{(1,180)}=1.096$ $p=0.296$], DSM-5 [$F_{(1,180)}=0.040$ $p=0.841$], και τέλος σύμφωνα με το SQ [$F_{(1,180)}=1.191$ $p=0.277$].



Εικόνα 3: Διεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

3.2.3. Μετεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

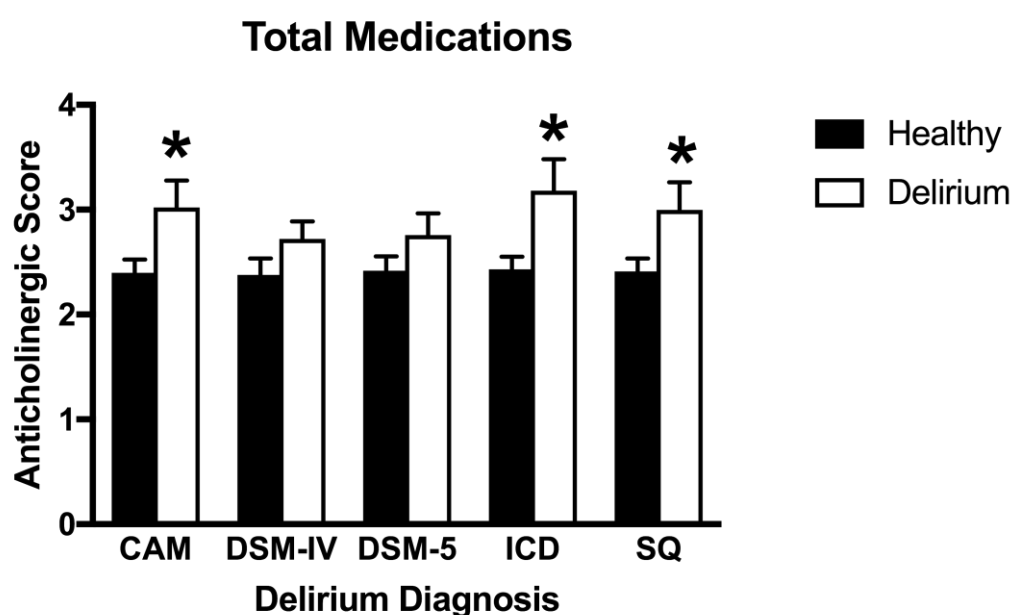
Όπως φαίνεται στην εικόνα 4, η οποία παρουσιάζει την αντιχολινεργική βαθμολογία κατά την μετεγχειρητική περίοδο, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίριο είχαν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίριο, με βάση και τα πέντε εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν. Συγκεκριμένα, για τη διάγνωση κατά CAM [$F_{(1,180)}=12.586$ $p<0.001$], κατά DSM-IV [$F_{(1,180)}=4.870$ $p=0.029$], κατά DSM-5 [$F_{(1,180)}=4.282$ $p=0.040$], κατά ICD-10 [$F_{(1,180)}=12.042$ $p<0.001$] και τέλος σύμφωνα με το SQ [$F_{(1,180)}=6.439$ $p=0.012$].



Εικόνα 4: Μετεγχειρητική Φαρμακευτική Αγωγή

3.2.4. Συνολική αντιχολινεργική βαθμολογία

Όπως φαίνεται στην εικόνα 5, η οποία παρουσιάζει τη συνολική αντιχολινεργική βαθμολογία, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίριο είχαν υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίριο, αλλά στατιστικά σημαντική μόνο σύμφωνα με το CAM, ICD-10 και SQ [$F_{(1,180)}=5.658$ $p=0.018$; $F_{(1,180)}=6.439$ $p=0.012$; $F_{(1,180)}=4.989$ $p=0.027$ αντίστοιχα]. Αντίθετα, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αντιχολινεργική βαθμολογία όταν η διάγνωση ντελίου γινόταν με τα DSM-IV & DSM-5 [$F_{(1,180)}=2.168$ $p=0.143$; $F_{(1,180)}=2.088$ $p=0.150$ αντίστοιχα] .



Εικόνα 5: Συνολική Φαρμακευτική Αγωγή

3.3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΤΕΛΙΡΙΟΥ

Επιπρόσθετα εξετάσαμε αν τα φάρμακα που χορηγούνται στους ασθενείς, ανεξάρτητα από τις αντιχολινεργικές ιδιότητές τους, σχετίζονταν με την εμφάνιση ντελίριου με χρήση πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης, και αφού τα σκευάσματα κατηγοριοποιήθηκαν κατά ATC κατηγορίες. Όπως φαίνεται και στους πίνακες 4 & 5, οι κατηγορίες φαρμάκων που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την διάγνωση του ντελίριου ήταν φάρμακα του ουροποιητικού συστήματος (ATC.G) σύμφωνα με τα διαγνωστικά εργαλεία DSM-IV και DSM-5 με ($p=0.015$) και ($p=0.011$) αντίστοιχα. Επίσης τα ορμονικά σκευάσματα (ATC.H) και συγκεκριμένα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του θυρεοειδούς φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση ντελίριου σύμφωνα με το SQ ($p=0.05$), με το CAM ($p=0.05$), με το DSM-IV ($p=0.05$) και με το ICD-10 ($p=0.04$). καθώς και τα φάρμακα που χορηγούνται για την ομοιοστασία ασβεστίου σχετίζονταν σύμφωνα με το ICD-10 ($p=0.01$) με την εμφάνιση ντελίριου. Άλλα φάρμακα που σχετίζονταν με την εμφάνιση ντελίριου ήταν φάρμακα κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (ATC.J) σύμφωνα με το SQ ($p=0.002$), με το CAM ($p=0.001$), με το DSM-IV ($p=0.023$), με το DSM-5 ($p=0.030$), και με το ICD-10 ($p=0.000$). Συγκεκριμένα τα αντιβιοτικά σχετίζονταν με την εμφάνιση ντελίριου σύμφωνα με το ICD-10 ($p=0.004$). Επιπλέον αντινεοπλασματικοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (ATC.L) φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση ντελίριου σύμφωνα με το SQ ($p=0.047$), με το CAM ($p=0.046$), και με το DSM-5 ($p=0.013$). Φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία του νευρικού συστήματος (ATC.N) σχετίζονταν επίσης με την εμφάνιση ντελίριου κατά DSM-IV ($p=0.022$) και DSM-5 ($p=0.044$) και συγκεκριμένα τα αντικαταθλιπτικά σύμφωνα με το DSM-IV ($p=0.01$), με το DSM-5 ($p=0.02$) και το ICD-10 ($p=0.01$). Τέλος, τα αντιβηχικά φάνηκε να μην επηρεάζουν την εμφάνιση ντελίριου σύμφωνα με το SQ ($p=0.05$), με το DSM-IV ($p=0.01$) και με το DSM-5 ($p=0.01$).

Κατηγορία Φαρμάκων	SQ		CAM		DSM-IV		DSM-5		ICD	
	b	p	b	p	b	p	b	p	b	p
φάρμακα πεπτικού συστήματος (ATC.A)	-0,003	ns	-0,005	ns	0,010	ns	0,027	ns	-0,013	ns
φάρμακα για το αίμα και τα αιμοποιητικά όργανα (ATC.B)	-0,012	ns	-0,011	ns	0,007	ns	0,022	ns	0,023	ns
φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος (ATC.C)	0,011	ns	0,006	ns	-0,006	ns	0,005	ns	0,020	ns
φάρμακα ουροποιητικού συστήματος (ATC.G)	0,005	ns	0,004	ns	0,213	0,015	0,221	0,011	-0,044	ns
Ορμονικά σκευάσματα (ATC.H)	0,244	0,001	0,237	0,001	0,187	0,025	0,151	ns	0,215	0,001
φάρμακα κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (ATC.J)	0,118	0,002	0,124	0,001	0,098	0,023	0,093	0,030	0,130	0,000
Αντινεοπλασματικοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (ATC.L)	-0,430	0,047	-0,434	0,046	-0,337	ns	-0,612	0,013	-0,294	ns
φάρμακα αρθροπαθειών και μυοσκελετικών παθήσεων (ATC.M)	0,052	ns	0,043	ns	0,044	ns	-0,010	ns	-0,076	ns
φάρμακα νευρικού συστήματος (ATC.N)	0,037	ns	0,049	ns	0,092	0,022	0,080	0,044	0,043	ns
φάρμακα αναπνευστικού συστήματος (ATC.R)	0,036	ns	0,035	ns	-0,010	ns	0,017	ns	0,037	ns
φάρμακα αισθητήριων οργάνων (ATC.S)	0,063	ns	0,060	ns	-0,054	ns	0,104	ns	-0,183	ns
άλλα φάρμακα (ATC.V)	0,041	ns	0,054	ns	0,299	ns	0,301	ns	0,182	ns

Πίνακας 4: Κατηγορίες Φαρμάκων και συσχέτισή τους με την εμφάνιση ντελίριου, ανάλογα με το διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται

	SQ		CAM		DSM-IV		DSM-5		ICD-10	
	b	p	b	p	b	p	b	p	b	p
Αντιόξινα	-0,093	ns	-0,101	ns	-0,082	ns	-0,024	ns	-0,075	ns
Λοιμώδη νοσήματα	0,103	ns	0,116	ns	0,139	ns	0,136	ns	-0,022	ns
Αντιψυχωσικά	-0,002	ns	-0,003	ns	-0,003	ns	0,028	ns	0,002	ns
Βιταμίνες	0,504	ns	0,501	ns	0,802	0,05	0,225	ns	0,246	ns
Συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων	-0,218	ns	-0,213	ns	-0,069	ns	-0,147	ns	-0,152	ns
Αντιθρομβωτικά	0,006	ns	0,005	ns	0,033	ns	-0,002	ns	0,021	ns
Αντιαιμορραγικά	0,371	ns	0,357	ns	0,226	ns	0,511	0,09	0,237	ns
Αντιαναιμικά	0,042	ns	0,030	ns	-0,085	ns	0,104	ns	-0,097	ns
Υποκατάστατα αίματος	-0,052	ns	-0,042	ns	0,043	ns	0,141	ns	0,041	ns
Αντιυπερτασικά	0,435	ns	0,423	ns	0,418	ns	0,507	ns	0,297	ns
Διουρητικά	0,081	ns	0,079	ns	0,074	ns	0,106	ns	0,045	ns
β-blockers	0,051	ns	0,054	ns	-0,063	ns	-0,002	ns	0,068	ns
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	-0,053	ns	-0,055	ns	0,001	ns	0,021	ns	-0,049	ns
Αντιυπερτασικοί παράγοντες	-0,062	ns	-0,071	ns	-0,034	ns	-0,046	ns	-0,012	ns
Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες	0,031	ns	0,020	ns	-0,017	ns	0,011	ns	-0,002	ns
Φάρμακα ουροποιητικού	0,006	ns	0,007	ns	0,215	0,02	0,241	0,01	-0,037	ns
Κορτικοστεροειδή	0,212	ns	0,197	ns	0,077	ns	0,177	ns	0,068	ns
Θεραπεία θυρεοειδούς	0,216	0,05	0,209	0,05	0,242	0,05	0,023	ns	0,190	0,04
Ομοιοστασία ασβεστίου	0,538	0,07	0,541	0,07	0,391	ns	0,298	ns	0,650	0,01
Αντιβιωτικά	0,068	0,09	0,074	0,07	0,060	ns	0,018	ns	0,072	0,04
Αντιμυκητιασικά	-0,781	ns	-0,832	ns	0,261	ns	-0,823	ns	0,037	ns
Αντιμυκοβακτηριδιακά	0,812	ns	0,814	ns	0,201	ns	1,020	ns	-0,094	ns
Ανοσοκατασταλτικά	-0,215	ns	-0,198	ns	-0,512	ns	-0,306	ns	-0,158	ns
Αντιφλεγμονώδη	0,020	ns	0,006	ns	0,076	ns	-0,067	ns	-0,044	ns
Θεραπεία ουρικής αρθρίτιδας	-0,110	ns	-0,119	ns	-0,273	ns	-0,137	ns	-0,167	ns
Θεραπεία παθήσεων νωστών	0,090	ns	0,097	ns	0,081	ns	0,119	ns	-0,265	ns
Αναισθητικά	-0,221	ns	-0,214	ns	0,018	ns	-0,317	ns	-0,108	ns
Αναλγητικά	-0,055	ns	-0,042	ns	0,046	ns	0,037	ns	0,013	ns
Αντιεπιληπτικά	0,054	ns	0,046	ns	0,069	ns	-0,102	ns	-0,060	ns
Ψυχοτρόπα	0,073	ns	0,101	ns	0,002	ns	0,087	ns	0,107	ns
Αντικαταθλιπτικά	0,161	0,06	0,159	0,07	0,288	0,01	0,243	0,02	0,198	0,01
Άλλα φάρμακα νευρικού συστήματος	0,220	ns	0,221	ns	0,367	ns	0,052	ns	0,076	ns
Φάρμακα αναπνευστικού	0,058	ns	0,058	ns	0,039	ns	0,032	ns	0,071	0,03
Αντιβηχικά	-0,144	0,05	-0,140	0,06	-0,249	0,01	-0,153	0,07	-0,180	0,01
Αντιισταμινικά	0,566	ns	0,560	ns	0,351	ns	0,787	0,06	0,633	0,04
Οφθαλμολογικά	-0,034	ns	-0,023	ns	0,020	ns	0,037	ns	-0,119	ns
Άλλα φάρμακα	0,049	ns	0,059	ns	0,321	ns	0,326	ns	-0,007	ns

Πίνακας 5: Κατηγορίες Φαρμάκων και συσχέτισή τους με την εμφάνιση ντελίριου, ανάλογα με το διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται

3.4. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

3.4.1. Κατά τρόπο διάγνωσης

Συνεξετάζοντας τους παράγοντες που μελετήθηκαν στην παρούσα ερευνητική εργασία ως προς το την προβλεπτική ικανότητα της διάγνωσης ντελίου, ανάλογα με τα πέντε εργαλεία που μελετήθηκαν (DSM-IV, DSM-5, ICD-10, CAM, SQ), προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Παράγοντες όπως: η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η προεγχειρητική διάγνωση, το είδος επέμβασης, οι επείγουσες επεμβάσεις και η συννοσηρότητα δεν έδειξαν καμία συσχέτιση με τη διάγνωση ντελίου. Το φύλο φάνηκε να συνδέεται με την εμφάνιση ντελίου μόνο όταν η διάγνωση γινόταν βάσει DSM-IV ($p=0.001$). Η ηλικία φάνηκε να αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση ντελίου σύμφωνα με όλα τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν, εκτός από το DSM-5. Συγκεκριμένα, με το ICD-10 ($p=0.019$), με το SQ ($p=0.010$), με το DSM-IV ($p=0.013$) και με το CAM ($p=0.021$). Επίσης η διάρκεια της επέμβασης συνεδέετο με το ντελίο με βάση το SQ ($p=0.040$) και το CAM ($p=0.026$). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονταν με το ντελίο ήταν η παραμονή στη ΜΕΘ σύμφωνα με το ICD-10 ($p=0.012$), το SQ ($p=0.053$) και το CAM ($p=0.035$) και ο μετεγχειρητικός πόνος μόνο βάσει του ICD-10 ($p=0.003$). Το επίπεδο μόρφωσης σχετιζόταν με την εμφάνιση ντελίου μόνο σύμφωνα με το DSM-5 ($p=0.023$) και τέλος το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων μόνο σύμφωνα με το DSM ($p=0.036$) και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές μόνο σύμφωνα με το SQ ($p=0.060$) αποτελούν και αυτοί σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες για την εμφάνιση ντελίου. (Πίνακας 6)

Οι υπό μελέτη προβλεπτικοί παράγοντες συσχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τη διάγνωση ντελίου κατά ICD-10 [$F_{(14,121)}=2.827$ $p=0.001$] εξηγώντας το 24.7% της μεταβλητότητας ($R^2=0.247$), κατά SQ [$F_{(14,121)}=2.608$ $p=0.002$] εξηγώντας το 23.2% της μεταβλητότητας ($R^2=0.232$), σύμφωνα με το DSM-IV [$F_{(14,121)}=3.362$ $p<0.001$] εξηγώντας το 28% της μεταβλητότητας ($R^2=0.280$) και τέλος σύμφωνα με το CAM [$F_{(14,121)}=2.413$ $p=0.005$] εξηγώντας το 21.8% της μεταβλητότητας ($R^2=0.218$).

	ICD		SQ		DSM-IV		DSM-5		CAM	
Προβλεπτικός παράγοντας	b	p	b	p	b	p	b	p	b	p
Φύλο	0,057	<i>ns</i>	0,094	<i>ns</i>	0,345	0,001	0,023	<i>ns</i>	0,079	<i>ns</i>
Ηλικία	0,008	0,019	0,01	0,01	0,011	0,013	0,008	<i>ns</i>	0,009	0,021
Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	-0,007	<i>ns</i>	0,002	<i>ns</i>	-0,011	<i>ns</i>	-0,036	<i>ns</i>	0,002	<i>ns</i>
Οικογενειακή κατάσταση	0,05	<i>ns</i>	0,006	<i>ns</i>	-0,025	<i>ns</i>	-0,012	<i>ns</i>	0,009	<i>ns</i>
Εκπαίδευση	-0,01	<i>ns</i>	-0,027	<i>ns</i>	-0,057	<i>ns</i>	-0,086	0,023	-0,017	<i>ns</i>
Προεγχειρητική διάγνωση	0,001	<i>ns</i>	0,001	<i>ns</i>	0,007	<i>ns</i>	0,002	<i>ns</i>	0,007	<i>ns</i>
Είδος επέμβασης	-0,002	<i>ns</i>	0,024	<i>ns</i>	0,022	<i>ns</i>	0,035	<i>ns</i>	0,007	<i>ns</i>
Επείγουσα επέμβαση	0,039	<i>ns</i>	-0,027	<i>ns</i>	0,154	<i>ns</i>	0,097	<i>ns</i>	0,011	<i>ns</i>
Διάρκεια επέμβασης	-0,01	<i>ns</i>	0,051	0,04	0,009	<i>ns</i>	0,033	<i>ns</i>	0,056	0,026
Συννοσηρότητα	0,009	<i>ns</i>	-0,003	<i>ns</i>	0,008	<i>ns</i>	0,000	<i>ns</i>	-0,001	<i>ns</i>
Παραμονή στη ΜΕΘ	0,049	0,012	0,043	0,053	0,034	<i>ns</i>	0,034	<i>ns</i>	0,048	0,035
Μετεγχειρητικός πόνος	0,042	0,003	0,022	<i>ns</i>	0,002	<i>ns</i>	0,024	<i>ns</i>	0,023	<i>ns</i>
Προηγούμενες επεμβασεις	-0,016	<i>ns</i>	-0,005	<i>ns</i>	-0,069	0,036	-0,038	<i>ns</i>	0,001	<i>ns</i>
Μετεγχειρητικές επιπλοκές	-0,085	<i>ns</i>	-0,153	0,06	-0,14	<i>ns</i>	-0,143	<i>ns</i>	-0,129	<i>ns</i>

Πίνακας 6: Προβλεπτικοί παράγοντες κατά τρόπο διάγνωσης του ντελρίου

3.4.2. Κατά κλίμακα

Συνεξετάζοντας τους παράγοντες που μελετήθηκαν στην παρούσα έρευνα ως προς την προβλεπτική ικανότητα της υψηλότερης βαθμολογίας βαρύτητας ανάλογα με την κάθε κλίμακα που μελετήθηκε (CAM σύντομη μορφή - CAM εκτεταμένη μορφή- DRS συνολική βαθμολογία- DRS βαρύτητα), προέκυψαν τα ακόλουθα:

Το φύλο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η προεγχειρητική διάγνωση, το είδος της επέμβασης, η επείγουσα επέμβαση, η διάρκεια της επέμβασης και η συννοσηρότητα δεν έδειξαν καμία συσχέτιση με το σκορ βαρύτητας του ντελίριου σε κάποια από τις τέσσερις κλίμακες. Η ηλικία συνδεόταν με τη βαθμολογία βαρύτητας του ντελίριου σύμφωνα και με τα τέσσερα εργαλεία. Συγκεκριμένα, με τη σύντομη εκδοχή CAM ($p=0.002$), με την εκτενή εκδοχή CAM ($p=0.001$), με τη συνολική βαθμολογία DRS ($p=0.005$) και με τη βαρύτητα DRS ($p=0.006$). Επίσης η παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ συσχετιζόταν σημαντικά με τη βαθμολογία της βαρύτητας του ντελίριου βάσει και των τεσσάρων εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν. Ειδικότερα, με τη σύντομη εκδοχή CAM ($p=0.024$), με την εκτενή εκδοχή CAM ($p=0.001$), με τη συνολική βαθμολογία DRS ($p=0.000$) και με τη βαρύτητα DRS ($p=0.001$). Ακόμη, ο μετεγχειρητικός πόνος και το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων φάνηκε να συνδέονται με τη βαθμολογία της βαρύτητας του ντελίριου σύμφωνα με τα εξής τρία εργαλεία: την εκτεταμένη εκδοχή CAM ($p=0.025$), τη συνολική βαθμολογία DRS ($p=0.021$) και τη βαρύτητα DRS ($p=0.037$), αντίστοιχα ($p=0.036$), ($p=0.041$) και ($p=0.039$) για το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων. Τέλος, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές σχετίζονταν με τη βαθμολογία της βαρύτητας ντελίριου, βάσει μόνο της σύντομης εκδοχής CAM και της βαρύτητας DRS με ($p=0.087$) και στις δυο κλίμακες. (Πίνακας 7)

Οι υπό μελέτη προβλεπτικοί παράγοντες συσχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τη βαθμολογία της βαρύτητας του ντελίριου κατά τη σύντομη εκδοχή CAM [$F_{(14,121)}=3.448$ $p<0.001$] εξηγώντας το 28.5% της μεταβλητότητας ($R^2=0.285$), κατά την εκτεταμένη εκδοχή CAM [$F_{(14,121)}=4.700$ $p<0.001$] εξηγώντας το 35.2% της μεταβλητότητας ($R^2=0.352$), κατά τη συνολική βαθμολογία DRS [$F_{(14,121)}=4.268$ $p<0.001$] εξηγώντας το 33.1% της μεταβλητότητας ($R^2=0.331$) και τέλος σύμφωνα με τη βαρύτητα του DRS [$F_{(14,121)}=4.007$ $p<0.001$] εξηγώντας το 31.7% της μεταβλητότητας ($R^2=0.317$).

Προβλεπτικός παράγοντας	CAM σύντομη εκδοχή		CAM εκτεταμένη εκδοχή		DRS συνολική βαθμολογία		DRS βαρύτητα	
	b	p	b	p	b	p	b	p
Φύλο	0,588	ns	1,103	ns	1,351	ns	1,374	ns
Ηλικία	0,049	0,002	0,099	0,001	0,146	0,005	0,131	0,006
Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	0,026	ns	0,257	ns	0,519	ns	0,394	ns
Οικογενειακή κατάσταση	-0,042	ns	-0,057	ns	0,145	ns	0,077	ns
Εκπαίδευση	-0,189	ns	-0,269	ns	-0,303	ns	-0,189	ns
Προεγχειρητική διάγνωση	0,043	ns	0,112	ns	0,155	ns	0,145	ns
Είδος επέμβασης	0,046	ns	0,016	ns	-0,049	ns	-0,084	ns
Επείγουσα επέμβαση	0,389	ns	0,793	ns	1,437	ns	1,419	ns
Διάρκεια επέμβασης	0,071	ns	0,129	ns	0,125	ns	0,123	ns
Συννοσηρότητα	-0,014	ns	0,117	ns	0,183	ns	0,166	ns
Παραμονή στη ΜΕΘ	0,193	0,024	0,595	0,001	1,044	0,000	0,882	0,001
Μετεγχειρητικός πόνος	0,071	ns	0,268	0,025	0,467	0,021	0,385	0,037
Προηγούμενες επεμβάσεις	-0,169	ns	-0,476	0,036	-0,789	0,041	-0,726	0,039
Μετεγχειρητικές επιπλοκές	-0,533	0,087	-0,798	ns	-1,699	ns	-1,634	0,087

Πίνακας 7: Προβλεπτικοί παράγοντες βάσει των τεσσάρων κλιμάκων

Συνολικά βλέπουμε ότι οι ισχυρότεροι προβλεπτικοί παράγοντες για ντελίριο είναι, κατά σειρά αξιολόγησης, η ηλικία και η παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ, οι οποίοι φάνηκε ότι συνδέονται ισχυρά με την εμφάνιση ντελίου. Ακολουθούν ο μετεγχειρητικός πόνος, το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, οι οποίοι σχετίζονταν μέτρια με την εμφάνιση ντελίου. Επιπλέον, η διάρκεια της επέμβασης και το φύλο συνδέονται περιστασιακά ενώ δεν φάνηκε να συνδέονται η κοινωνικοοικονομική και η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η προεγχειρητική διάγνωση, το είδος της επέμβασης, η επείγουσα επέμβαση και η συννοσηρότητα.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, επιβεβαιώνεται ότι η εμφάνιση ντελίριου είναι πολυπαραγοντική διαδικασία, την οποία επηρεάζουν προεγχειρητικοί, διεγχειρητικοί και μετεγχειρητικοί παράγοντες. Όσον αφορά στους προβλεπτικούς παράγοντες που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ντελίριου, στην παρούσα ερευνητική εργασία είδαμε ότι οι ισχυρότεροι προβλεπτικοί παράγοντες είναι κατά σειρά αξιολόγησης η ηλικία και η παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ, οι οποίοι φάνηκε ότι συνδέονται ισχυρά με την εμφάνιση ντελίριου.

Οι δυο αυτοί παράγοντες, όπως επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία αποτελούν ισχυρούς προβλεπτικούς παράγοντες (Devlin, Fong, Fraser, & Riker, 2007; Grover & Kate, 2012; Inouye, 2000; Orena, King, & Hughes, 2016; Luzius A Steiner, 2011; P. Xue et al., 2016). Ακολουθούν ο μετεγχειρητικός πόνος, το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, παράγοντες οι οποίοι σχετίζονταν μέτρια με την εμφάνιση ντελίριου. Έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες ότι οι μετεγχειρητικές επιπλοκές αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για ντελίριο (Bekker & Weeks, 2003; Bilotta et al., 2011; Deiner & Silverstein, 2009; Inouye, 2000; Laurila, Laakkonen, Laurila, Timo, & Reijo, 2008; Moller et al., 1998; J. Rudolph et al., 2008), ενώ όσον αφορά στο μετεγχειρητικό πόνο σε ορισμένες μελέτες υπάρχει σημαντική συσχέτιση (P. Xue et al., 2016) ενώ σε άλλες αναφέρονται διαφωνίες (Sieber, Mears, Lee, & Gottschalk, 2011). Επίσης, η διάρκεια της επέμβασης και το φύλο φάνηκε στην παρούσα εργασία ότι συσχετίζονταν περιστασιακά. Το φύλο φαίνεται να αποτελεί αμφιλεγόμενο παράγοντα για την εμφάνιση ντελίριου στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς σε κάποιες μελέτες δεν υπάρχει συσχέτιση (Goldenberg et al., 2006; E. S. Oh et al., 2015; Luzius A Steiner, 2011), ενώ σε άλλες φάνηκε ότι το ανδρικό φύλο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μετεγχειρητικό ντελίριο. Πολλές μελέτες το συσχετίζουν με μετεγχειρητικό ντελίριο σε ορθοπεδικά χειρουργεία (Fisher & Flowerdew, 1995; H. B. Lee et al., 2011; Williams-Russo, Urquhart, Sharrock, & Charlson, 1992) και όχι σε καρδιολογικά (Rudolph et al., 2007) Τέλος στην παρούσα έρευνα δεν φάνηκε

να συσχετίζονται καθόλου η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, η προεγχειρητική διάγνωση, το είδος της επέμβασης, η επείγουσα επέμβαση και η συννοσηρότητα. Σε άλλες μελέτες δεν έχει αποδειχθεί η οικογενειακή κατάσταση και το εκπαιδευτικό επίπεδο να σχετίζονται σημαντικά με ντελίριο (P. Xue et al., 2016), ενώ για τη συννοσηρότητα υπάρχουν μελέτες στις οποίες φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα συσχέτισης με το μετεγχειρητικό ντελίριο, χωρίς όμως πάντα να προκύπτουν επαρκή δεδομένα (Devlin et al., 2007; Luzius A Steiner, 2011; P. Xue et al., 2016). Το είδος της επέμβασης σε κάποιες έρευνες συνδέεται με την εμφάνιση ντελίου (Parikh & Chung, 1995), ενώ η προεγχειρητική διάγνωση, η διάρκεια της επέμβασης, το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων και οι επείγουσες επεμβάσεις είναι παράγοντες που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στη διεθνή βιβλιογραφία.

Παρατηρούνται επίσης διαφορές στην εμφάνιση ντελίου ανάλογα με τα εργαλεία που χρησιμοποιεί ο κάθε ερευνητής. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ορισμένα εργαλεία να έχουν υψηλό βαθμό συσχέτισης, ενώ άλλα χαμηλό βαθμό συσχέτισης. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε ότι το SQ έχει υψηλό βαθμό συσχέτισης με το CAM, ενώ το DSM-IV έχει χαμηλό βαθμό συσχέτισης με τα υπόλοιπα εργαλεία, εκτός του DSM-5 και το ICD-10 έχει μέτριο βαθμό συσχέτισης με το SQ και το CAM. Αυτό σημαίνει ότι το SQ και το CAM διαγιγνώσκουν τον ίδιο αριθμό ασθενών με ντελίριο, επομένως τα δυο εργαλεία έχουν μεγάλο βαθμό συμφωνίας. Επίσης, στους ασθενείς που το SQ και το CAM διαγιγνώσκουν ντελίριο είναι αυτοί στους οποίους η διάγνωση έγινε σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του ICD-10 και όχι του DSM-IV.

Οι διαφορές στην εκτίμηση ντελίου που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη οφείλονται στα πιο περιοριστικά διαγνωστικά κριτήρια του ICD-10. Αυτό συμβαίνει, διότι το ICD-10 προϋποθέτει για τη διάγνωση ντελίου να είναι παρόντα όλα τα συμπτώματα ντελίου (διαταραχή συνείδησης και προσοχής, διαταραχή στις γνωστικές λειτουργίες, διαταραχές ψυχοκινητικότητας, διαταραχές διάθεσης και διαταραχή στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης), ενώ τα διαγνωστικά κριτήρια στο DSM-IV είναι λιγότερο περιοριστικά. Οι ασθενείς δηλαδή που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη

διάγνωση ντελίου κατά ICD-10, τα πληρούσαν κατά DSM-IV (Kazmierski, Kowman, Banach, Fendler, Okonski, Banys, Jaszewski, Rysz, Sobow, et al., 2010).

Ένα ακόμη σημαντικό συμπέρασμα που προέκυψε από την παρούσα μελέτη είναι ότι πράγματι τα αντιχολινεργικά φάρμακα φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ντελίου (Bledowski & Trutia, 2012; Devlin et al., 2007; Noimark, 2009; Parikh & Chung, 1995), ωστόσο υπάρχει διαφορά ανάλογα με την προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή. Καταρχήν όσον αφορά στην προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίο δε φάνηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίο (**Εικόνα 2**). Σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίο είχαν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίο, μόνο κατά το ICD-10 (**Εικόνα 3**). Ακόμη, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 4**, η οποία παρουσιάζει την αντιχολινεργική βαθμολογία κατά την μετεγχειρητική περίοδο, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίο εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίο, με βάση και τα τέσσερα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν. Τέλος, όταν λαμβάνουμε υπόψιν το σύνολο της αγωγής του ασθενούς, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μετεγχειρητικό ντελίο εμφάνισαν υψηλότερη αντιχολινεργική βαθμολογία συγκριτικά με εκείνους που δε διαγνώστηκαν με ντελίο, αλλά στατιστικά σημαντική μόνο σύμφωνα με το ICD-10 και το DSM-IV (**Εικόνα 5**).

Όσον αφορά στις κατηγορίες φαρμάκων που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με την διάγνωση του ντελίου ήταν φάρμακα του ουροποιητικού συστήματος (ATC.G) σύμφωνα με τα διαγνωστικά εργαλεία DSM-IV και DSM-5 με ($p=0.015$) και ($p=0.011$) αντίστοιχα. Επίσης τα ορμονικά σκευάσματα (ATC.H) και συγκεκριμένα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του θυρεοειδούς φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση ντελίου σύμφωνα με το SQ ($p=0.05$), με το CAM ($p=0.05$), με το DSM-IV ($p=0.05$) και με το ICD-10 ($p=0.04$), καθώς και τα φάρμακα που χορηγούνται για την ομοιοστασία

ασβεστίου σχετίζονταν σύμφωνα με το ICD-10 ($p=0.01$) με την εμφάνιση ντελίου. Άλλα φάρμακα που σχετίζονταν με την εμφάνιση ντελίου ήταν φάρμακα κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (ATC.J) σύμφωνα με το SQ ($p=0.002$), με το CAM ($p=0.001$), με το DSM-IV ($p=0.023$), με το DSM-5 ($p=0.030$), και με το ICD-10 ($p=0.000$). Συγκεκριμένα τα αντιβιοτικά σχετίζονταν με την εμφάνιση ντελίου σύμφωνα με το ICD-10 ($p=0.004$). Επιπλέον αντινεοπλασματικοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (ATC.L) φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση ντελίου σύμφωνα με το SQ ($p=0.047$), με το CAM ($p=0.046$), και με το DSM-5 ($p=0.013$). Φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία του νευρικού συστήματος (ATC.N) σχετίζονταν επίσης με την εμφάνιση ντελίου κατά DSM-IV ($p=0.022$) και DSM-5 ($p=0.044$) και συγκεκριμένα τα αντικαταθλιπτικά σύμφωνα με το DSM-IV ($p=0.01$), με το DSM-5 ($p=0.02$) και το ICD-10 ($p=0.01$). Τέλος, τα αντιβηχικά φάνηκε να μην επηρεάζουν την εμφάνιση ντελίου σύμφωνα με το SQ ($p=0.05$), με το DSM-IV ($p=0.01$) και με το DSM-5 ($p=0.01$) (Πίνακας 4 & 5).

Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης μπορούμε να αναφέρουμε τη χρήση του υποκειμενικού εργαλείου μέτρησης του πόνου, ο οποίος αξιολογήθηκε ταυτόχρονα με την εκτίμηση του μετεγχειρητικού ντελίου. Η χρήση του συγκεκριμένου εργαλείου ενδεχομένως να αποτελεί πρόβλημα σε άτομα με διαταραχές αντίληψης, όπως συμβαίνει στο μετεγχειρητικό ντελίριο, καθώς η αξιοπιστία του και η εγκυρότητά του για την αξιολόγηση είναι αβέβαιη. Ωστόσο αυτό είναι ένα θέμα που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για να επιβεβαιωθεί. Αντίστοιχα, το πλεονέκτημα της μελέτης ήταν το αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το μετεγχειρητικό ντελίριο είναι ένα ιατρικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ψυχιατρικές εκδηλώσεις διαφορετικές ως προς τη διάρκεια και τη βαρύτητα. Η εμφάνισή του είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία. Από την παρούσα μελέτη προέκυψε ότι πράγματι φάρμακα με αντιχολινεργικές ιδιότητες, τα οποία χορηγούνται συνολικά σε διάφορες ασθένειες ή συμβάματα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ντελίου. Τα φάρμακα που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τη διάγνωση ντελίου ήταν φάρμακα του ουροποιητικού συστήματος, αντιβιοτικά του αναπνευστικού, αντинеοπλασματικά, ανοσοτροποποιητικά, φάρμακα του θυρεοειδούς και αντικαταθλιπτικά. Τα αποτελέσματα και τα εν γένει συμπεράσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι συμφωνούν και επιβεβαιώνονται σε ικανό ποσοστό με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Τελικά το μετεγχειρητικό ντελίριο είναι ένα πολύπλοκο ιατρικό θέμα που σίγουρα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Παρά την ύπαρξη περιορισμών, όπως συμβαίνει σε κάθε μελέτη, το πλεονέκτημα της παρούσας είναι το αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ainslie, N. K., & Murden, R. A. (1993). Effect of Education on the Clock-Drawing Dementia Screen in Non-Demented Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(3), 249-252.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Bekker, A. Y., & Weeks, E. J. (2003). Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 17(2), 259-272.
- Beloosesky, Y., Hendel, D., Weiss, A., HersHKovitz, A., Grinblat, J., Pirotsky, A., & Barak, V. (2007). Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(4), 420-426.
- Bilotta, F., Doronzio, A., Stazi, E., Titi, L., Zeppa, I. O., Cianchi, A., . . . Asouhidou, I. (2011). Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial-The PINOCCHIO trial. *Trials*, 12(1), 170.
- Blazer, D. G., Federspiel, C. F., Ray, W. A., & Schaffner, W. (1983). The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *Journal of Gerontology*, 38(1), 31-35.
- Bledowski, J., & Trutia, A. (2012). A review of pharmacologic management and prevention strategies for delirium in the intensive care unit. *Psychosomatics*, 53(3), 203-211.
- Boustani, M., Baker, M. S., Campbell, N., Munger, S., Hui, S. L., Castelluccio, P., . . . Miller, D. (2010). Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *Journal of hospital medicine*, 5(2), 69-75.
- Boustani, M., Schubert, C., & Sennour, Y. (2007). The challenge of supporting care for dementia in primary care. *Clinical interventions in aging*, 2007, 631.

- Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112-1120.
- Bucerius, J., Gummert, J. F., Borger, M. A., Walther, T., Doll, N., Falk, V., . . . Mohr, F. W. (2004). Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127(1), 57-64.
- Burkhart, C. S., Dell-Kuster, S., Gamberini, M., Moeckli, A., Grapow, M., Filipovic, M., . . . Steiner, L. A. (2010). Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 24(4), 555-559.
- Cao, Y. J., Mager, D., Simonsick, E., Hilmer, S., Ling, S., Windham, B., . . . Abernethy, D. (2008). Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(3), 422-429.
- Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G., & Culp, K. R. (2006). The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), 1481-1486.
- Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica*, 119(6), 737-754.
- Chew, M. L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Lehman, M. E., Greenspan, A., Mahmoud, R. A., . . . Gharabawi, G. (2008). Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1333-1341.
- Chung, K. S., Lee, J. K., Park, J. S., & Choi, C. H. (2015). Risk factors of delirium in patients undergoing total knee arthroplasty. *Archives of gerontology and geriatrics*, 60(3), 443-447.
- Cole, M. G. (2005). Delirium in elderly patients. *Focus*.
- Dasgupta, M., & Dumbrell, A. C. (2006). Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(10), 1578-1589.

- de Rooij, S. E., van Munster, B. C., Korevaar, J. C., & Levi, M. (2007). Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of psychosomatic research*, 62(5), 521-525.
- Deiner, S., & Silverstein, J. (2009). Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*, 103(suppl_1), i41-i46.
- Devlin, J. W., Fong, J. J., Fraser, G. L., & Riker, R. R. (2007). Delirium assessment in the critically ill. *Intensive care medicine*, 33(6), 929-940.
- Dilger, R. N., & Johnson, R. W. (2008). Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of leukocyte biology*, 84(4), 932-939.
- Dyer, C. B., Ashton, C. M., & Teasdale, T. A. (1995). Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies. *Archives of internal medicine*, 155(5), 461-465.
- Fenton, K. (2006). Sepsis and the BBB: brain injury, biomarkers, and the bedside. *Critical care medicine*, 34(7), 2022-2023.
- Fisher, B. W., & Flowerdew, G. (1995). A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(2), 175-178.
- Flacker, J. M., Cummings, V., Mach, J. R., Bettin, K., Kiely, D. K., & Wei, J. (1999). The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(1), 31-41.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Freedman, M. (1994). *Clock drawing: A neuropsychological analysis*: Oxford University Press, USA.
- Fried, L. P., Bandeen-Roche, K., Kasper, J. D., & Guralnik, J. M. (1999). Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *Journal of clinical epidemiology*, 52(1), 27-37.
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of*

- Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . Burke, G. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.
- Gnjidic, D., Cumming, R. G., Le Couteur, D. G., Handelsman, D. J., Naganathan, V., Abernethy, D. R., & Hilmer, S. N. (2009). Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *British journal of clinical pharmacology*, 68(1), 97-105.
- Goldenberg, G., Kiselev, P., Bharathan, T., Baccash, E., Gill, L., Madhav, V., . . . Thakur, C. (2006). Predicting post-operative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture. *Psychogeriatrics*, 6(2), 43-48.
- Grover, S., & Kate, N. (2012). Assessment scales for delirium: A review. *World journal of psychiatry*, 2(4), 58.
- Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., & Elie, M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of internal medicine*, 161(8), 1099-1105.
- Hawley, R. J., Nemeroff, C. B., Bissette, G., Guidotti, A., Rawlings, R., & Linnoila, M. (1994). Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18(6), 1312-1316.
- Hilmer, S. N., Mager, D. E., Simonsick, E. M., Cao, Y., Ling, S. M., Windham, B. G., . . . Shorr, R. I. (2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of internal medicine*, 167(8), 781-787.
- Hilmer, S. N., Mager, D. E., Simonsick, E. M., Ling, S. M., Windham, B. G., Harris, T. B., . . . Study, H. A. (2009). Drug burden index score and functional decline in older people. *The American journal of medicine*, 122(12), 1142-1149. e1142.

- Hshieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2008). Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 764-772.
- Inouye, S. K. (1994). The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *The American journal of medicine*, 97(3), 278-288.
- Inouye, S. K. (2000). Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Annals of medicine*, 32(4), 257-263.
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *New England Journal of Medicine*, 354(11), 1157-1165.
- Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 275(11), 852-857.
- Inouye, S. K., Van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*, 113(12), 941-948.
- Joosten, E., Lemiengre, J., Nelis, T., Verbeke, G., & Milisen, K. (2006). Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology*, 52(6), 382-385.
- Kazmierski, J., Kowman, M., Banach, M., Fendler, W., Okonski, P., Banys, A., . . . Sobow, T. (2010). Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of psychosomatic research*, 69(2), 179-185.
- Kazmierski, J., Kowman, M., Banach, M., Fendler, W., Okonski, P., Banys, A., . . . Kloszewska, I. (2010). The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for delirium among cardiac surgery patients: results from the IPDACS study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(4), 426-432.

- Kersten, H., & Wyller, T. B. (2014). Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain—How well is it Measured? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 114(2), 151-159.
- Korner, E. A., Lauritzen, L., Nilsson, F. M., Lolk, A., & Christensen, P. (2012). Simple scoring of the clock-drawing test for dementia screening. *Dan Med J*, 59(1), A4365.
- Landi, F., Russo, A., Liperoti, R., Cesari, M., Barillaro, C., Pahor, M., . . . Onder, G. (2007). Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(2).
- Laurila, J. V., Laakkonen, M.-L., Laurila, J. V., Timo, S. E., & Reijo, T. S. (2008). Predisposing and precipitating factors for delirium in a frail geriatric population. *Journal of psychosomatic research*, 65(3), 249-254.
- Lechevallier-Michel, N., Molimard, M., Dartigues, J. F., Fabrigoule, C., & Fourrier-Réglat, A. (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *British journal of clinical pharmacology*, 59(2), 143-151.
- Lee, H., & Lawlor, B. A. (1995). State-Dependent Nature of the Clock Drawing Task in Geriatric Depression. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(7), 796-798.
- Lee, H. B., Mears, S. C., Rosenberg, P. B., Leoutsakos, J. M. S., Gottschalk, A., & Sieber, F. E. (2011). Predisposing factors for postoperative delirium after hip fracture repair in individuals with and without dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(12), 2306-2313.
- Linn, B. S., LINN, M. W., & Gurel, L. (1968). Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(5), 622-626.
- Müller, W., Stoll, L., Schubert, T., & Gelbmann, C. (1991). Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83(S366), 34-39.
- Mackensen, G. B., & Gelb, A. W. (2004). Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *European journal of anaesthesiology*, 21(02), 85-88.

- Manos, P. J., & Wu, R. (1994). The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 24(3), 229-244.
- Marcantonio, E. R., Rudolph, J. L., Culley, D., Crosby, G., Alsop, D., & Inouye, S. K. (2006). Review Article Serum Biomarkers for Delirium. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(12), 1281-1286.
- Miller, M. D., Paradis, C. F., Houck, P. R., Mazumdar, S., Stack, J. A., Rifai, A. H., . . . Reynolds, C. F. (1992). Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*, 41(3), 237-248.
- Mintzer, J., & Burns, A. (2000). Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(9), 457.
- Mistry, R., Gokhman, I., Bastani, R., Gould, R., Jimenez, E., Maxwell, A., . . . Jarvik, L. (2004). Measuring medical burden using CIRS in older veterans enrolled in UPBEAT, a psychogeriatric treatment program: a pilot study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(10), M1068-M1075.
- Moller, J., Cluitmans, P., Rasmussen, L., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., . . . Hanning, C. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*, 351(9106), 857-861.
- Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Kirshner, M., Shen, C., Dodge, H., & Ganguli, M. (2003). Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Archives of General Psychiatry*, 60(2), 198-203.
- Nishtala, P. S., Fois, R. A., McLachlan, A. J., Bell, J. S., Kelly, P. J., & Chen, T. F. (2009). Anticholinergic activity of commonly prescribed medications and neuropsychiatric adverse events in older people. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(10), 1176-1184.
- Nishtala, P. S., McLachlan, A. J., Bell, J. S., & Chen, T. F. (2010). Determinants of antipsychotic medication use among older people

- living in aged care homes in Australia. *International journal of geriatric psychiatry*, 25(5), 449-457.
- Noimark, D. (2009). Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age and ageing*, 38(4), 368-373.
- Norkiene, I., Ringaitiene, D., Misiuriene, I., Samalavicius, R., Bubulis, R., Baublys, A., & Uzdavinys, G. (2007). Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 41(3), 180-185.
- O'Neal, J. B., & Shaw, A. D. (2016). Predicting, preventing, and identifying delirium after cardiac surgery. *Perioperative Medicine*, 5(1), 1.
- Oh, C. S., Rhee, K. Y., Yoon, T. G., Woo, N. S., Hong, S. W., & Kim, S. H. (2016). Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery in the Sugammadex Era: A Retrospective Study. *Biomed Res Int*, 2016, 1054597. doi: 10.1155/2016/1054597
- Oh, E. S., Li, M., Fafowora, T. M., Inouye, S. K., Chen, C. H., Rosman, L. M., . . . Puhon, M. A. (2015). Preoperative risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(9), 900-910.
- Orena, E. F., King, A. B., & Hughes, C. G. (2016). The role of anesthesia in the prevention of postoperative delirium: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.*
- Pandharipande, P., Jackson, J., & Ely, E. W. (2005). Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current opinion in critical care*, 11(4), 360.
- Parikh, S. S., & Chung, F. (1995). Postoperative delirium in the elderly. *Anesthesia & Analgesia*, 80(6), 1223-1232.
- Parmelee, P. A., Thuras, P. D., Katz, I. R., & Lawton, M. P. (1995). Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(2), 130-137.
- Peters, N. L. (1989). Snipping the thread of life: antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Archives of internal medicine*, 149(11), 2414-2420.

- Pfister, D., Siegemund, M., Dell-Kuster, S., Smielewski, P., Rüegg, S., Strebel, S. P., . . . Steiner, L. A. (2008). Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Critical Care*, 12(3), 1.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 445-452.
- Robinson, T. N., Wu, D. S., Pointer, L. F., Dunn, C. L., & Moss, M. (2012). Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*, 215(1), 12-17.
- Roe, C. M., Anderson, M. J., & Spivack, B. (2002). Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 836-842.
- Rudolph, J., Marcantonio, E. R., Culley, D. J., Silverstein, J., Rasmussen, L., Crosby, G., & Inouye, S. (2008). Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 63(9), 941-947.
- Rudolph, J. L., Jones, R. N., Grande, L. J., Milberg, W. P., King, E. G., Lipsitz, L. A., . . . Marcantonio, E. R. (2006). Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(6), 937-941.
- Rudolph, J. L., Jones, R. N., Rasmussen, L. S., Silverstein, J. H., Inouye, S. K., & Marcantonio, E. R. (2007). Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *The American journal of medicine*, 120(9), 807-813.
- Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C., & McGlinchey, R. E. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*, 168(5), 508-513.
- Salahudeen, M. S., Duffull, S. B., & Nishtala, P. S. (2015). Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*, 15(1), 31.
- Salvi, F., Miller, M. D., Grilli, A., Giorgi, R., Towers, A. L., Morichi, V., . . . Rappelli, A. (2008). A manual of guidelines to score the modified

- cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(10), 1926-1931.
- Sands, M. B., Dantoc, B. P., Hartshorn, A., Ryan, C., & Lujic, S. (2010). Single question in delirium (SQiD): testing its efficacy against psychiatrist interview, the confusion assessment method and the memorial delirium assessment scale. *Palliative Medicine*, 24(6), 561-565.
- Scholz, A. F., Oldroyd, C., McCarthy, K., Quinn, T. J., & Hewitt, J. (2016). Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 103(2), e21-28. doi: 10.1002/bjs.10062
- Sieber, F. E., Mears, S., Lee, H., & Gottschalk, A. (2011). Postoperative opioid consumption and its relationship to cognitive function in older adults with hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(12), 2256-2262.
- Sockalingam, S., Parekh, N., Bogoch, II, Sun, J., Mahtani, R., Beach, C., . . . Bhalerao, S. (2005). Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg*, 20(6), 560-567. doi: 10.1111/j.1540-8191.2005.00134.x
- Steiner, L. A. (2011). Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 28(9), 628-636.
- Steiner, L. A. (2011). Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*, 28(9), 628-636. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5
- Tassin, J.-P. (1997). Norepinephrine-dopamine interactions in the prefrontal cortex and the ventral tegmental area: relevance to mental diseases. *Advances in pharmacology*, 42, 712-716.
- Trabold, B., & Metterlein, T. (2014). Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 28(5), 1352-1360.

- Trabold, B., & Metterlein, T. (2014). Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(5), 1352-1360. doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.017
- Trzepacz, P. (2000). *Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine*. Paper presented at the Seminars in clinical neuropsychiatry.
- Trzepacz, P. T. (1996). Delirium: advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 19(3), 429-448.
- Trzepacz, P. T., Mittal, D., Torres, R., Kanary, K., Norton, J., & Jimerson, N. (2001). Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13(2), 229-242.
- Tse, L., KW Schwarz, S., B Bowering, J., L Moore, R., D Burns, K., M Richford, C., . . . M Barr, A. (2012). Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. *Current neuropharmacology*, 10(3), 181-196.
- Tune, L. E. (2001). Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 62(suppl 21), 11-14.
- Tune, L. E., & Egeli, S. (1999). Acetylcholine and delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 10(5), 342-344.
- van den Biggelaar, A. H., Gussekloo, J., de Craen, A. J., Frölich, M., Stek, M. L., van der Mast, R. C., & Westendorp, R. G. (2007). Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Experimental gerontology*, 42(7), 693-701.
- Van Der Mast, R. C., & Roest, F. H. (1996). Delirium after cardiac surgery: a critical review. *Journal of psychosomatic research*, 41(1), 13-30.
- Van Gool, W. A., Van de Beek, D., & Eikelenboom, P. (2010). Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*, 375(9716), 773-775.
- van Munster, B. C., Korse, C. M., de Rooij, S. E., Bonfrer, J. M., Zwinderman, A. H., & Korevaar, J. C. (2009). Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC neurology*, 9(1), 1.

- Vangala, V. R., & Tueth, M. J. (2003). Chronic anticholinergic toxicity. Identification and management in older patients. *Geriatrics*, 58(7), 36.
- Wewers, M. E., & Lowe, N. K. (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*, 13(4), 227-236.
- Williams-Russo, P., Urquhart, B. L., Sharrock, N. E., & Charlson, M. E. (1992). Post-Operative Delirium: Predictors and Prognosis in Elderly Orthopedic Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(8), 759-767.
- Xue, P., Wu, Z., Wang, K., Tu, C., & Wang, X. (2016). Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 137.
- Xue, P., Wu, Z., Wang, K., Tu, C., & Wang, X. (2016). Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 137-142. doi: 10.2147/NDT.S97249