

Delirij superponiran na demenciju – klinička slika i preporuke za liječenje

/ Delirium superimposed on dementia – clinical picture and recommendations for treatment

Dijana Lucijanić¹, Marija Kušan Jukić², Ninoslav Mimica^{3,4}

¹Neuropsihijatrijska bolnica „Dr Ivan Barbot“, Popovača, ²Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, ³Klinika za psihijatriju Vrapče i ⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Croatia

/ ¹Ivan Barbot Neuropsychiatric Hospital, Popovača, ²Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, ³University Psychiatric Hospital Vrapče, and ⁴University of Zagreb, Medical School, Zagreb, Croatia

Članak donosi pregled najnovije literature o deliriju superponiranom na demenciju, uključujući sadašnje spoznaje o patofiziologiji te raspravu o aktualnim preporukama koje se koriste pri dijagnosticiranju i liječenju delirija. Delirij je sindrom koji se pojavljuje u svim dobnim skupinama i na mnogim bolničkim odjelima, a najčešći je u jedinicama intenzivnog liječenja. Unutar psihijatrije posebno je značajan kod osoba starije životne dobi s Alzheimerovom i drugim demencijama. Uvijek intrigantan, na preklapajućem području somatske medicine, neurologije i psihijatrije, delirij je fenomen koji se javlja naglo, dramatično po kliničkoj slici te obvezuje na brzu reakciju, prepoznavanje i liječenje na bolničkom odjelu. U ovom tekstu zbog širine cijelog područja, usmjerit ćemo se na dijagnosticiranje i liječenje delirantnih stanja kod gerijatrijskih psihijatrijskih bolesnika od demencije.

/ This article reviews the recent literature about delirium superimposed on dementia, including current knowledge about pathophysiology and the discussion on current recommendations that are used in diagnosing and treating delirium. Delirium is a syndrome occurring in all age groups at different hospital wards, and is most common in the intensive care units. In psychiatry, it is most relevant to older patients with Alzheimer's and other types of dementia. Always intriguing, traddling the borders of somatic medicine, neurology and psychiatry, delirium is a phenomenon occurring abruptly, with a dramatic clinical picture, and committing us to quick reaction, recognition and treatment at the hospital ward. In this article, because of the broadness of the topic, we will focus on diagnosis and treatment of delirium within geriatric psychiatric patients suffering from dementia.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dijana Lucijanić, dr. med.
Bisačka 10
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: ± 358 91 576 99 19
E-pošta: dijana.lucijanic@gmail.com

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:

delirij / *delirium*
demencija / *dementia*
liječenje / *treatment*

Simptomi delirija opisani su u ranoj medicinskoj literaturi, a sam termin „delirium“ prvi je upotrijebio Celsus u I. stoljeću poslije Krista (1). Riječ delirij proizlazi iz latinske riječi *delirare* što znači „izaći s tračnica“ odnosno „postati poremećen“. Tek krajem 20. stoljeća delirij je konzensusom klasificiran kao klinički entitet, zajedno s drugim duševnim smetnjama u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, u trećem izdanju, DSM-III (2). Najvjerojatnije je to posljedica demografskih promjena u populaciji što je dovelo do većeg broja hospitaliziranih pacijenata u kasnijoj životnoj dobi, 70-tim i 80-tim godinama kod kojih je pogoršanja tjelesnog stanja pratila pojava simptoma delirija (3). Akutni moždani sindrom (akutni psihoorganski sindrom, akutno smeteno stanje, akutna organska psihoza, akutna simptomatska psihoza, akutni egzogeni tip reakcije) akutna je reakcija središnjeg živčanog sustava (SŽS) na promijenjene uvjete u kojima on funkcionira. Najčešći oblik akutnog moždanog sindroma je delirij. To je akutna, najčešće reverzibilna, nespecifična psihoza, koju obilježavaju dezorijentiranost, konfuznost i dezorganizirano ponašanje (4,5). Diljem svijeta procjenjuje se da je učestalost delirija 0,4 % u općoj populaciji uz povećanje do 1 % u populaciji dobi iznad 55 godina starosti (6). U bolnicama je delirij češći i pojavljuje se u 22 % pacijenata koji se liječe na bolničkim odjelima, 11-35 % na kirurškim, i do 80 % bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi (7). Delirij i demencija su usko povezani te je demencija vodeći rizični čimbenik za razvoj delirija. Dvije trećine delirija javljaju se kod bolesnika s demencijom. Studije su pokazale da su i delirij i demencija povezani sa nižim moždanim metabolizmom, kolinergičkim deficitom i upalom odražavajući tako preklapanje u kliničkim, metaboličkim i staničnim mehanizmima (8). Na njih se može gledati i kao na dvije točke u kontinuumu kognitivnih

poremećaja radije nego na dva u potpunosti zasebna entiteta. Delirij može promijeniti tijekom podležećoj demenciji uz dramatično pogoršanje na putanju kognitivnog propadanja. Studije praćenja su pokazale da se osobe s demencijom s preboljenim delirijem rijetko vraćaju na prijašnju razinu funkcioniranja, imaju veću stopu kognitivnih oštećenja, institucionalizacije i smrti (9). Prema tome, delirij u starijih osoba je česta komplikacija, a povezuje se s negativnim ishodima, uključujući i duži boravak u bolnici, povećan rizik od komplikacija i mortaliteta za vrijeme hospitalizacije i nakon nje, gubitak samostalnosti i povećanje rizika za kognitivno oštećenje (10). Unatoč visokoj stopi učestalosti simptomi delirija nisu uvijek prepoznati. Postoji nekoliko razloga za izostajanje prepoznavanja simptoma delirija. Prvo, delirij nije uvijek smatran važnim kliničkim sindromom, jer je raznolik i njegova višestruka etiologija je drugačija u odnosu na druge bolesti gdje se traži jedan uzrok bolesti. Osim toga za delirij se pretpostavlja da se prezentira agitacijom, halucinacijama i neprimjerenim ponašanjem, dok se on može pojaviti u hipotivnom obliku s letargijom i smanjenom aktivnosti. Konačno, fluktuirajući tijekom delirija može sakriti pravu dijagnozu (11). Budući da se pokazalo kako se delirij može u velikoj mjeri prevenirati, na delirij više ne gledamo kao na neizbježnu komplikaciju bolesti te je njegova incidencija postala koristan parametar za procjenu i praćenje kvalitete medicinske skrbi (12).

ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA DELIRIJA

Delirij nije bolest, to je sindrom čiji uzroci su obično multipli (13). Razvoj delirija uključuje kompleksni međudodnos između vulnerabilnosti bolesnika, predisponirajućih čimbenika (tablica 1) i izloženosti precipitirajućim čimbenicima (tablica 2).

TABLICA 1. Predisponirajući čimbenici

Demografski: dob iznad 65 godina, muški spol
Kognitivni status: demencija, kognitivna oštećenja, delirij u anamnezi, depresija
Funkcionalni status: nesamostalnost, nepokretnost, učestali padovi, slaba aktivnost
Senzorna oštećenja: oslabljen vid, oslabljen sluh
Slabiji unos hrane i tekućine: malnutricija, dehidracija
Lijekovi: psihoaktivne supstance, polifarmacija, zloupotreba alkohola
Komorbiditeti: teške bolesti, kronična bubrežna i jetrena zatajenja, moždani udar, neurološke bolesti, metabolička neravnoteža, terminalne bolesti, frakture u anamnezi

Prema Inouye SK, 2006.

TABLICA 2. Precipitirajući čimbenici koji mogu pridonijeti nastanku delirija

Lijekovi: sedativi, narkotici, lijekovi s antikolinergičkim učinkom, alkoholni apstinencijski sindrom
Neurološke bolesti: moždani udar (posebno nedominantna hemisfera), intrakranijsko krvarenje, meningitis ili encefalitis
Interkurentne bolesti: infekcije, jatrogene komplikacije, ozbiljne akutne bolesti, hipoksija, šok, vrućica ili hipotermija, anemija, dehidracija, slab nutritivni status, niska razina serumskog albumina, metabolički disbalans
Kirurški zahvati: ortopedski, kardijalni, druge operacije
Okolinski činitelji: prijam u jedinicu intenzivne njege, upotreba fizičkog sputavanja, urinarni kateter, bol, emocionalni distres
Deprivacija sna

Prema Inouye SK, 2006.

Stoga u bolesnika koji su visoko vulnerabilni za delirij, kao što su osobe s demencijom i kognitivno oštećenim zdravstvenim stanjima može doći do razvoja delirija i kod relativno benignih razloga kao što je promjena jedne doze lijeka za spavanje. Suprotno tome, kod pacijenata koji nisu osjetljivi za nastanak delirija, on će se eventualno razviti tek nakon izlaganja multiplim štetnim događajima kao što je opća anestezija, velika operacija i psihoaktivne supstance. Rizični čimbenici za razvoj delirija su i oštećenja mozga prije pojave delirantne epizode. To se odnosi na cerebrovaskularnu bolest i njezine posljedice (cerebrovaskularni infarkt), demenciju, tumore i kranio-cerebralnu traumu (5).

Sadašnje razumijevanje patofiziologije delirija temelji se na nekoliko hipoteza i još uvijek

je tema brojnih istraživanja. Vodeće hipoteze usmjerene su na neurotransmisiju, upalu i kronični stres. Elektroencefalografske studije su pokazale difuzno usporenje kortikalne moždane aktivnosti koja nije korelirala s podležim uzrocima. Neuropsihološka i neuroslikovna istraživanja su otkrila generalizirane smetnje u višim kortikalnim funkcijama s poremećajima u prefrontalnom korteksu, subkortikalnim strukturama, talamusu, bazalnim ganglijima, frontalnom i temporoparijentalnom korteksu, fusiformnom i lingvalnom girusu, posebno na nedominantnoj strani (14). Među proučavanim neurotransmiterima najvažniju ulogu imaju acetilkolin i dopamin. Oni djeluju na suprotne načine: acetilkolin smanjuje, a dopamin pojačava ekscitabilnost neurona. Kolinergički deficit s dopaminergičkom hiperaktivnosti smatra se zajedničkim obrascem neravnoteže

neuroprijenosnika u svim delirantnim stanjima (15) tako da davanje acetilkolinergičkih lijekova može inducirati delirij kod ljudi i životinja, a serumska acetilkolinergička aktivnost je povećana u pacijenata s delirijem. Fizostigmin i inhibitori acetilkolinesteraze poboljšavaju kliničku sliku. Višak dopamina doprinosi nastanku delirija vjerojatno putem svog regulatornog učinka na otpuštanje acetilkolina. Dopaminergički lijekovi poput levodope i bupropiona poznati su precipitirajući čimbenici delirija, a dopaminski antagonisti poput antipsihotika učinkovito tretiraju simptome delirija. Drugi neurotransmitori koji bi mogli biti važni u patogenezi delirija su serotonin, adrenalin, GABA, glutamat i melatonin, ali o tome postoji manje dokaza. Sve je više dokaza da upalni procesi i traume izazivaju sistemski upalni odgovor i produkciju citokina. Citokini, uključujući interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, tumorski faktor nekroze α (TNF- α) i interferon mogli bi doprinositi nastanku delirija putem povećavanja permeabilnosti krvno-moždane barijere i mijenjanjem neurotransmisije (16). Posljedično dolazi do pojačane aktivnosti mikroglije što je znak upalnog procesa u mozgu koji za posljedicu ima oštećujuće učinke na neurone i njihovo funkcioniranje (17). Navedeni patofiziološki mehanizam posebno bi mogao biti važan kod osoba s postojećom neurodegenerativnom bolesti. Nadalje, kronični stres uzrokovan bolešću ili traumom aktivira simpatički živčani sustav i hipotalamično-hipofizno-adrenokortikalnu os te dovodi do povećanja koncentracije citokina u krvi i kronične hiperkortizolemije što ima za posljedicu štetan učinak na hipokampalne serotonininske 5-HT-1A receptore i može doprinijeti nastanku delirija (18). S obzirom na kliničku heterogenost i multifaktorsku prirodu delirija, najvjerojatnije je da u patogenezi delirija ipak sudjeluju višestruki mehanizmi. Molekularni i stanični uzroci delirija postaju cilj današnjih istraživanja, no još nema specifičnog biokemijskog testa koji bi se koristio za dijagnostiku. Mozak

nije zaštićen od perifernih proinflamacijskih medijatora kako se ranije vjerovalo. Neke studije su pokazale da citokini nesmetano prolaze intaktnu krvno-moždanu barijeru i ulaze u interakciju sa stanicama u mozgu. Unatoč njihovom ulasku one su inaktivirane putem potentnog kolinergičkog antiinflamacijskog štita koji djeluje u ekstracelularnom prostoru. Sustav acetilkolinskog štita se sastoji od ekstracelularne Ach sinteze, njegove difuzije kroz intersticij i djelovanja na alfa-7 nikotinske receptore (nAChR) koji se nalaze na imunološkim stanicama (makrofazima, NK stanicama, limfocitima, astrocitima i mikrogliji), neuronima i na endotelnim stanicama u CNS-u. Za sekreciju acetilkolintransferaze u ekstracelularni prostor odgovorni su astrociti kao i za volumen intersticijske tekućine. Astrociti održavaju homeostazu ekstracelularne tekućine u mozgu jer su njihove membrane propusnije za vodu od drugih stanica u mozgu i imaju najveći broj akvaporina (AQP-4 vodenih kanala). Ovo jedinstveno svojstvo im daje učinak spužve koja može otpuštati ili upijati tekućinu i tako održavati volumen intersticijske tekućine. Po istom principu ovo svojstvo čini astrocitate ranjivijima na citotoksične edeme. Kao posljedica bubrenja astrociti postaju insuficijentni i onesposobljeni za izlučivanje kolintransferaze i time se smanjuje funkcija acetilkolinskog obrambenog djelovanja što dovodi do neuroinflamacije. Hipovolemija u intersticijskom prostoru nadalje onemogućava uklanjanje beta-amiloida. Akumulacija beta-amiloida i snižen acetilkolin potvrđeni su u deliriju. Bubrenje astrocita i nakupljanje molekularnog „otpada“ u intersticiju opisano je u nekoliko neuropsihijatrijskih stanja uključujući delirij u sepsi, moždani udar, ozljede mozga zbog traume, tumore mozga i metastaze, meningitis, moždani apsces, malignu hipertenziju, hipoglikemiju, intoksikacije vodom i metaboličke encefalopatije. Hipoteza o disfunkciji astrocita nudi alternativno objašnjenje koje ne mora nužno obezvrijediti acetilkolinsku hipotezu, premda su se inhibitori

kolinesteraze pokazali bez učinka u liječenju delirija. U nedostatku ACH biosinteze u ekstracelularnom prostoru inhibicijom hidrolizirajućeg enzima neće se povratiti funkcija obrambenog štita. U drugu ruku ko-administracija inhibitora acetilkolinesteraze tvarima koje bi vraćale volumen ekstracelularne tekućine (kao agonisti alfa-7 nikotinskih receptora ili blokatori akvaporina kao što je eritropoetin) moglo bi biti ljekovito (19).

KLINIČKA SLIKA

Kada je konfuzan pacijent primljen u bolnicu bitno je u prvom koraku odrediti u kojem je stupnju promijenjen njegov mentalni status. Zanimarivanje ovog koraka je vodeći razlog propuštanja dijagnoze delirija. U slučaju da nije moguće dobiti pouzdanu anamnezu treba pacijenta smatrati delirantnim dok se ne dokaže suprotno. Svaki stariji hospitalizirani pacijent trebao bi proći kratko, ali formalno kognitivno testiranje uz korištenje instrumenta kao što je *Mini-Mental State Examination* (MMSE) i *Confusion Assessment Method* (CAM) jer se suptilnije slike delirija lako propuste. Za vrijeme obilazaka pacijenta i vizite, preporučljivo je pacijenta razbuditi i dnevno vrednovati njegove sposobnosti kako bi lakše uočili hipoaktivne oblike delirija tim više jer klinička slika fluktuirala tijekom dana. Podležeci uzroci delirija kod starije populacije su skriveni ili atipični - često su to infarkt miokarda, moždani udar, trauma glave, infekcije, respiracijska insuficijencija i mnoge druge bolesti. Potrebno je preispitati sve lijekove i dugotrajne preparate koje osoba koristi i po potrebi ih zamijeniti. Svakako treba ispitati i konzumaciju alkohola ili dugotrajno korištenje benzodiazepina koji su česti uzroci ovog stanja. Najprominentniji simptom je promjena svijesti. To se odnosi na stupanj alertnosti koji može varirati od potpune budnosti do kome, te svjesnost sebe i okruženja u kojem se nalazi. Sljedeća važna zna-

čajka delirija je nepažnja, a pacijenti se lako dekoncentriraju nekim nevažnim podražajima za vrijeme kliničkog intervjua. Nadalje, česti su deficiti u kogniciji koje vidimo u poteškoćama u kratkročnog i dugoročnog pamćenja, orijentaciji i razumijevanju. Zbog nepažnje često ne mogu registrirati nove informacije i upamtiti upute, a često su dezorijentirani u vremenu, prostoru i prema identitetu drugih osoba. Alteracije u misaonom procesu ispoljavaju se poteškoćama u jeziku, inkoherentnom govoru i poteškoćama u pronalasku ili izgovoru riječi. Kod pacijenta s delirijem ponekad se vide smetnje percepcije i mogu kulminirati kliničkom slikom psihotične dekompenzacije stanja praćene vidnim halucinacijama koje imaju tendenciju da se češće javljaju u kasno popodnevnom odnosno rano večernjim satima i noću, kao i paranoidnim i persekutornim sumanutostima. Spavanje je često neadekvatnog ritma, s dnevnom pospanošću i noćnom budnosti ili potpunim obratom dnevno-noćnog ciklusa. Sljedeća značajka delirija je povišena ili snižena psihomotorna aktivnost te je posljedično tome klasificiran kao hiperaktivni, hipoaktivni ili mješoviti oblik. Hiperaktivni oblici su česti kod alkoholom ili lijekovima uzrokovanog apstinencijskog sindroma, a hipoaktivni oblici kod starijih pacijenata, u palijativnoj skrbi, kod metaboličkih poremećaja, primjerice hepatalne encefalopatije, dehidracije kao i kod hipoksije, te se povezuje s većom smrtnosti (20).

DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Dijagnoza delirija je klinička i temelji se na anamnezi, opservaciji ponašanja i kognitivnoj procjeni (tablica 3).

Dijagnostički kriteriji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10 (21) navedeni su u tablici 4, a dijagnostički kriteriji prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku DSM-5 (22) u tablici 5.

TABLICA 3. Diferencijalna dijagnoza delirija, demencije i depresije

	Delirij	Demencija	Depresija
Karakteristike	konfuzija i nepažnja	gubitak pamćenja	tuga i anhedonija
Početak	akutan	podmukao	polagan
Tijek	fluktuirajući, pogoršanja noću	kroničan, progresivan, stabilan tijekom dana	jedna ili ponavljajuće epizode, može biti kroničan
Trajanje	sati do mjeseci	mjeseci, godine	tjedni, mjeseci
Svijest	promijenjena	normalna	normalna
Pažnja	oštećena	uredna do zadnjih stadija	može biti oštećena
Orijentacija	fluktuirajuća	slaba	normalna
Govor	inkoherentan	prisutne pogreške	uredan ili usporen
Mišljenje	dezorganizirano	osiromašeno	uredno
Iluzije i halucinacije	česte, vizualne	rijetko, osim u kasnijim stadijima	nisu uobičajene
Percepcija	promijenjena	promijenjena ili uredna	uredna
Psihomotorika	promijenjena	uredna	promijenjena
Reverzibilnost	uobičajeno	rijetko	moгуće
EEG	srednje do teško usporenje	blago difuzno usporenje	uredan

Prilagođeno prema: Fong TG i sur., 2009.

TABLICA 4. Dijagnostički kriteriji prema MKB-10 (21)

a) Poremećaj svijesti i pažnje u kontinuumu od pomućenja do kome; smanjena sposobnost upravljanja, fokusiranja, održavanja i prebacivanja pažnje
b) Globalni poremećaj kognicije (perceptivni poremećaj, iluzije, halucinacije - vidne; oštećenje apstraktnog mišljenja, shvaćanja s prolaznim sumanutostima ili bez njih, no tipično s određenim stupnjem inkoherentnosti; oštećenjem neposrednog sjećanja i kratkoročnog pamćenja, no s relativno očuvanim dugoročnim pamćenjem, dezorijentacijom u vremenu, u težim slučajevima i u prostoru i prema drugima
c) Psihomotorni poremećaji (hiporeaktivnost ili hiperreaktivnost, nepredvidljivi prijelazi iz jednog u drugo stanje, produljeno vrijeme reakcije, ubrzani ili usporeni govor, naglašena reakcija na podražaj)
d) Poremećaj ciklusa spavanje-budnost (nesanica, gubitak sna, odnosno obratni ritam ciklusa spavanje-budnost, dnevna pospanost; noćno pogoršanje simptoma)
e) Emocionalni poremećaji, kao što su depresija, anksioznost ili strah, razdražljivost, euforija, apatija ili zbunjenost sa čuđenjem

TABLICA 5. Dijagnostički kriteriji za delirij po DSM-5 (22)

A. Smetnja pažnje (tj. smanjena sposobnost usmjerenja, fokusiranja, održavanja i preusmjerenja pažnje) i svijesti (smanjena orijentacija prema okolini)
B. Akutan razvoj (nekoliko sati ili dana), promjena pažnje i svijesti u odnosu na prijašnje stanje, čija težina pokazuje fluktuirajući tijek
C. Neka dodatna smetnja kognicije (npr. deficit pamćenja, dezorijentacija, govor, percepcija)
D. Smetnje iz kriterija A i C ne mogu se bolje objasniti drugim, otprije prisutnim, neurokognitivnim poremećajem koji je dokazan ili se razvija, i ne događaju se u kontekstu jako smanjene razine svijesti, poput kome
E. Na temelju anamneze, fizičkog pregleda i nalaza laboratorijskih pretraga ima dokaza da je ova smetnja izravna fiziološka posljedica drugog zdravstvenog stanja, intoksikacije psihoaktivnom tvari ili sindroma sustezanja, tj. od neke droge ili nekog lijeka), ili izlaganja toksinu, ili je riječ o višestrukoj etiologiji

Veliki neurokognitivni poremećaj u DSM-5 jednim je djelom zamijenio naziv demencija premda ne isključuje korištenje naziva demencija, posebice unutar etioloških podtipova u kojima je on uobičajen (degenerativne demencije kod osoba starije životne dobi). Prema DSM-5 naziv velikog neurokognitivnog poremećaja primjereniji je od naziva demencija kod osoba sa značajnim oštećenjem koje može biti u samo jednoj kognitivnoj domeni („Amnestički poremećaj“ u DSM-IV), a koji se u DSM-5 dijagnosticira kao veliki neurokognitivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja (deficit tiamina povezan s ovisnošću o alkoholu, hipoksija, infarkt, encefalitis...). Naziv neurokognitivni poremećaj ima prednost i kod osoba mlađe životne dobi kod kojih je došlo do oštećenja kognitivnog funkcioniranja nakon, primjerice, traumatske ozljede mozga ili infekcije HIV-om (23). S obzirom na tijek, pri bolničkom zbrinjavanju delirij obično traje oko tjedan dana, no neki simptomi često potraju i nakon što osoba bude otpuštena iz bolnice. Ključno obilježje delirija je smetnja pažnje ili svijesti, praćena promjenom kognicije u odnosu na prijašnju, koja se ne može bolje objasniti neurokognitivnim poremećajem koji je otprije prisutan ili se razvija. Ova smetnja pažnje (Kriterij A) očituje se smanjenom sposobnošću usmjeravanja, fokusiranja, održavanja ili preusmjeravanja pažnje. Osobi treba ponavljati pitanja jer njena pažnja oscilira, ili osoba ustraje u odgovoru na prethodno pitanje umjesto da pažnju prikladno preusmjeri. Osoba se lako zbuni nevažnim poticajima. Ova smetnja svijesti očituje se smanjenom sposobnošću orijentacije u okolini ili vremenu, a katkad i prema sebi. Razvija se tijekom kratkog razdoblja, obično je riječ o satima ili o nekoliko dana, te pokazuje tendenciju fluktuiranja tijekom dana, često se pogoršavajući noću kada slabe vanjski orijentacijski poticaji (Kriterij B). Ima dokaza izvedenih iz anamneze, fizičkog pregleda i nalaza laboratorijskih pretraga da je ta smetnja fiziološka posljedica zdravstvenog stanja u podlozi, intoksikacije psihoaktivnom tvari ili sindrom sustezanja, uzimanja lijekova

ili izlaganja toksinima, ili je riječ o kombinaciji tih čimbenika (Kriterij E). Etiologiju treba šifrirati prema etiološki odgovarajućem podtipu. Zbog oštećene funkcije mozga, osobe s velikim i blagim neurokognitivnim poremećajem osjetljivije su na pojavu delirija. Postoji i prateća promjena u još najmanje jednom području, uključujući pamćenje i učenje, dezorijentaciju, promjenu jezika i perceptivne distorzije (Kriterij C). Normalna pažnja/budnost, delirij i koma predstavljaju kontinuitet, pri čemu se koma definira kao nedostatak bilo kakvog odgovora na verbalne poticaje. Sposobnost evaluacije kognicije radi dijagnostike delirija ovisi o tome postoji li razina budnosti dovoljna za odgovor na verbalni poticaj; zbog toga, delirij se ne može postaviti kao dijagnoza u slučaju kome (Kriterij D).

U cilju diferenciranja konfuzije u deliriju od drugih stanja s konfuzijom Inoye i sur. razvili su, testirali i validirali (senzitivnost 95-100 %, specifičnost 89-95 %) metodu za procjenu konfuzije CAM – *Confusion Assessment Method*. Skraćena verzija ima četiri pitanja i može biti dovršena u manje od pet minuta: 1. Postoji li akutni početak i fluktuirajući tijek? 2. Postoji li poremećaj pažnje? 3. Je li mišljenje dezorganizirano (inkohrentni govor)? 4. Je li promijenjen stupanj svijesti (agitacija, letargija). Za dijagnozu su potrebni kriteriji 1 i 2 + 3 ili 4 (24), dok je stanja koja mogu sličiti na delirij potrebno isključiti (tablica 5.). Kognitivni status potrebno je procijeniti i kratkim MMSE - *Mini Mental State Examination* testom ili testom crtanja sata, iako oni nemaju ulogu u dijagnosticiranju delirija. Nakon fizikalnog pregleda potrebno je napraviti laboratorijske nalaze: kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, ureja, elektroliti, kalcij, jetreni enzimi, glukoza, rendgenogram pluća, EKG, hemokulture, pulsna oksimetrija, analiza urina. Indikacije za CT glave su fokalni neurološki ispadi, konfuzija nastala nakon ozljede glave ili nakon pada, znakovi povišenog intrakranijskog tlaka. EEG može biti koristan kod diferenciranja statusa epileptikusa ili temporalne epilepsije te identificiranja onih pacijenata kod

kojih postoji fokalna intrakranijska lezija. Rutinska lumbalna punkcija nije osobito korisna u određivanju uzroka delirija i rezervirana je za pacijente sa sumnjom na meningitis (25).

Delirij i demencija

Diferencijalno dijagnostički najteže je razlikovati delirij od demencije, drugog uzroka generaliziranog kognitivnog oštećenja. Demencija je moćan predisponirajući faktor za razvoj delirija i često dolazi kao komorbiditet s delirijem kod starijih osoba. S obzirom na produženje životnog vijeka i sve veći udio starije populacije u ukupnom stanovništvu možemo govoriti o pandemiji demencija, među kojima je najčešća demencija Alzheimerovog tipa. Delirij superponiran na demenciju (F05.1), prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10 tako postaje najčešći podtip delirija s kojim se kliničari susreću u praksi, češći i od alkoholnog delirija (26).

Demencija s Lewyjevim tjelešcima ima agresivniji vremenski tijek od Alzheimerove demencije i oponaša delirij s fluktuacijom u težini simptoma, vizualnim halucinacijama, oštećenjem pažnje, alteracijama svijesti i deluzijama. Unatoč bitnim preklapanjima delirij i demenciju možemo pouzdano razlikovati kombinacijom pažljivo prikupljene anamneze o naglom početku te kliničkom opservacijom. Karakteristični su nagli nastanak i fluktuirajući tijek, stupanj svijesti i pažnje značajnije su oštećeni što je kod nekomplikirane demencije intaktno, dok je upadljiv gubitak pamćenja. Pacijenti s demencijom bude se noću jer krivo pomisle da je dan, dok je kod delirija prisutan prekid dnevno-noćnog ciklusa spavanja s fragmentacijom tijekom 24 sata ili čak potpunim izostankom pospanosti. Psihotični simptomi su sugestivniji za delirij (prisutni su u oko 50 % pacijenata), iako ima studija koje nalaze i do 40 % psihotičnih simptoma kod Alzheimerove demencije. Abnormalnosti na elektroencefalografu prisutne su i kod delirija i demencije,

no difuzno usporenje ritma pojavljuje se češće (80 % vs. 30 %) kod delirija. Nadalje, studije pokazuju da su oboje povezani sa sniženim cerebralnim metabolizmom, kolinergičkim deficitom i upalom što reflektira preklapanje njihovih kliničkih, metaboličkih i staničnih mehanizama. Delirij i demencija mogu predstavljati i dvije točke kontinuuma kognitivnih poremećaja, možda i prije nego dva potpuno razdvojena stanja (27).

PREVENCIJA I LIJEČENJE

Nefarmakološke strategije su prva linija liječenja za sve pacijente s delirijem. Senzorna oštećenja treba umanjiti korištenjem opreme kao što su naočale i slušna pomagala. Mjere fizičkog sputavanja treba izbjegavati jer vode smanjenju pokretljivosti, povećanju agitiranosti, većem riziku od ozljeda i prolongiranju delirija. Druge intervencije u okolini su smanjenje promjena sobe i medicinskog osoblja, osiguranje mirnog okruženja s niskom razinom rasvjete po noći.

Farmakološke strategije. Sustavni pregledi literature o akutnom farmakološkom liječenju delirija pokazali su da je malo visokokvalitetnih, randomiziranih, kontroliranih ispitivanja provedeno do danas, a trenutna klinička praksa uglavnom se temelji na studijama serija slučaja i retrospektivnim izvještajima. Lijekovi su rezervirani za pacijente kod kojih bi simptomi delirija mogli ugroziti sigurnost pacijenta ili spriječiti potrebnu liječničku pomoć, a to je najčešće kod hiperaktivnog delirija. Kod liječenja hipoaktivnog delirija neki liječnici zagovaraju korištenje lijekova što može biti opravdano jer su ti pacijenti često u tjeskobi i distresu. Svaki lijek izabran za liječenje delirija treba započeti najnižom početnom dozom tijekom što kraćeg razdoblja. Haloperidol je najkorišteniji antipsihotik u tom kontekstu i njegova je učinkovitost ustanovljena u kontroliranim kliničkim studijama (28). Prednost

TABLICA 6. Farmakoterapija delirija

Lijek	Doza	Neželjeni učinak	Komentar
Antipsihotici			
Haloperidol	0,5 - 1 mg PO ili IM; može se ponoviti svakih 4 h	Ekstrapiramidni sindrom, produženje QT intervala, posturalna nestabilnost	Randomizirani, kontrolirani pokusi pokazali su redukciju simptoma, težine i trajanja delirija
Risperidon	0,5 - 1 mg/dan	Kardiovaskularne abnormalnosti, metabolički sindrom, povećana smrtnost	Randomizirani, kontrolirani pokusi pokazali su usporedive rezultate s haloperidolom
Olanzapin	2,5 - 5 mg/dan		
Kvetiapin	25 - 50 mg/dan		
Benzodiazepini			
Lorazepam	0,5 - 1 mg PO može se ponoviti svakih 4 sata	Paradokсна ekscitacija, respiratorna depresija, hipersedacija, konfuzija	Upotreba ograničena neželjenim djelovanjima, nedovoljno učinkovit u tretiranju ovog stanja
Inhibitori kolinesteraze			
Donepezil	5 - 10 mg/dan	Mučnina, povraćanje, dijareja	Nisu provedeni kontrolirani, randomizirani pokusi, neke studije slučajeva pokazale su obećavajuće rezultate

Prilagođeno prema: Fong TG i sur. 2009.

mu je što ima i parenteralni oblik. Haloperidol je međutim povezan s većom učestalosti ekstrapiramidnih nuspojava i akutne distonije nego su atipični antipsihotici. Neki atipični antipsihotici (risperidon, olanzapin, kvetiapin) korišteni za liječenje agitacije kod pacijenata s delirijem u kontroliranim ispitivanjima pokazuju učinkovitost usporedivu s haloperidolom, međutim ne postoje podatci koji bi pokazali provjerljive prednosti jednog antipsihotika nad drugim (29). Potreban je oprez jer atipični antipsihotici kao i parenteralni haloperidol nose rizik od moždanog udara i produljenja QT intervala. Daljnji neželjeni učinci su somnolencija, ekstrapiramidni efekti (tremor, rigidnost mišićne mase, nemir, poteškoće s gutanjem) snižen prag za epileptičke napadaje, neuroleptički maligni sindrom, kardiovaskularni učinci (aritmije, iznenadna smrt, hipotenzija, tahikardija), pneumonija, urinarna retencija, posturalna nestabilnost, padovi, duboka venska tromboza i metabolički sindrom (povećanje tjelesne težine, inzulinska rezistencija i hipertrigliceridemija). Čak je i kratkotrajno liječenje povezano s povećanom smrtnosti. Potrebno je izbjegavati haloperidol kod Parkinsonove demencije i demencije s Lewyjevim tjelešcima.

Alternativa kod tih pacijenata je lorazepam. Nekoliko prikaza slučajeva pokazali su obećavajuće rezultate s inhibitorima kolinesteraze primjerice donepezilom, ali je potrebno provesti još kontroliranih kliničkih ispitivanja prije nego se mogu dati pouzdane preporuke. Benzodiazepini nisu preporučljivi kao prva linija u liječenju delirija jer mogu pogoršati psihički status i izazvati prekomjernu sedaciju (30) Farmakoterapija delirija prikazana je u tablici 6 (31). Alternativa kod tih pacijenata je lorazepam, a od antipsihotika kvetiapin i klopazin.

ZAKLJUČAK

Delirij je ozbiljan uzrok komplikacija hospitalizacije u starijih osoba i treba se smatrati medicinskim hitnim stanjem, dok se ne dokaže suprotno. Bez obzira na specifičnu etiologiju ovo stanje ima potencijal da značajno utječe na ukupni ishod i prognozu ozbiljnih bolesnih pacijenata, kao i korištenje zdravstvene zaštite i troškove. Iz tih razloga, prevencija, rano prepoznavanje i učinkovito liječenje su prepoznati kao iznimno važni prigodom suočavanja s delirantnim stanjem.

1. Lindsay J. The concept of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 310-4.
2. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje III, treće izdanje. Washington, DC: APA, 1980.
3. Adamis D, Treloar A, Finbarr M, Macdonald A. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*. 2007;18: 459-69.
4. Mimica N. Organski duševni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
5. Begić D. Psihopatologija. Drugo, dopunjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
6. Van Munster BC, de Rooij S. Delirium: A synthesis of current knowledge. *Clin Med* 2014; 14: 192-5.
7. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L i sur. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703-10.
8. Eikelenboom P, Hoogendijk WJ. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 319-24.
9. Fick D, Foreman M. Consequences of not recognizing delirium superimposed on dementia in hospitalized elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 2000; 26: 30-40.
10. Gross AL, Jones RN, Habtemariam DA i sur. Delirium and Long-term Cognitive Trajectory Among Persons With Dementia. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1324-31.
11. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-88.
12. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD005563.
13. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7.
14. Trzepacz P, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. U: Lindsay J, Rockwood K, Macdonald A, ur. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press, 2002, 51-90.
15. Trzepacz P. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 330-4.
16. Broadhurst C, Wilson K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 288-9.
17. Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, Rooij SE. Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study. *Rejuvenation Res* 2011; 14: 615-22.
18. Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12: 1-20.
19. Sfera A, Osorio C, Price AJ, Gradini R, Cummings M. Delirium from gliocentric perspective. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2015; 9: 171.
20. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-66.
21. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (MKB-10), deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
22. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2014, 602-5.
23. Presečki P, Filipčić I, Arbanas G, Mimica N. Neurokognitivni poremećaji u DSM-5. Knjiga sažetaka - 6. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: Hrvatsko psihijatrijsko društvo, 2014, 602-5.
24. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 823-30.
25. British Geriatrics Society and Royal College of Physicians. Guidelines for the prevention, diagnosis and management of delirium in older people. Concise guidance to good practice series, No 6. London: RCP, 2006.
26. Drmić S, Pongrac T, Mimica N. Delirij i demencija. *Neurol Croat* 2012; 61 (Suppl.4): 148.
27. Yudofsky SC, Hales RE. The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences. Fifth edition. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc, 2008, 449-51.
28. Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: a randomized controlled observation. *Chin J Clin Rehab* 2006; 10: 188-90.
29. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *J Psychosom Res* 2008; 65: 273-82.
30. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.
31. Fong TG, Tulebaev S, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210-20.