



Uniwersytet Rzeszowski

Mateusz Marcin Szczupak

**WPLYW WYBRANYCH PARAMETRÓW
ZAPALNYCH NA WYSTĘPOWANIE
MAJACZENIA, ZABURZEŃ SNU
I POST INTENSIVE CARE SYNDROME (PICS)
U PACJENTÓW ODDZIAŁU INTENSYWNEJ
TERAPII**

Rozprawa na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Dr hab. n. med. i n. o zdr. Sabina Krupa-Nurcek, prof. UR

Wydział Medyczny
Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski

Rzeszów 2025

“Adulescentia est tempus discendi, sed nulla
aetas sera est ad discendum.”

*Na zakończenie mojej drogi doktorskiej,
pragnę wyrazić moją wdzięczność wszystkim osobom,
dzięki którym niniejsza praca mogła powstać:
Mojej promotor **dr hab. n. med. i n. o zdr. Sabinie Krupie-Nurcek, prof. UR**
za wiedzę, cierpliwość i nieocenione wskazówki naukowe.
Dziękuję za inspirację, motywację i zaufanie.
Rodzicom,
Za stworzenie możliwości do nauki i rozwoju.
Bliskim,
Za bezwarunkowe wsparcie, zrozumienie i obecność. Wasza wiara we mnie
była fundamentem w trudnych chwilach i siłą do dalszych działań.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	6
WSTĘP.....	11
1. INTENSYWNA TERAPIA	12
1.1 Charakterystyka i organizacja oddziału intensywnej terapii w Polsce.....	12
1.2 Wskazania i kwalifikacja do hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii	13
2. MAJACZENIE/DELIRIUM	18
2.1 Patofizjologia, epidemiologia i czynniki rozwoju majaczenia/delirium	18
2.1.1 Patofizjologia	18
2.1.1.1 Metabolizm energetyczny i mózgowa niewydolność energetyczna	19
2.1.1.2 Zapalenie i zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg	20
2.1.1.3 Główne zaburzenia prowadzące do majaczenia/delirium	22
2.1.2 Epidemiologia i czynniki rozwoju majaczenia/delirium	23
2.2 Podtypy majaczenia/delirium i ich charakterystyka	25
2.3 Wybrane narzędzia służące rozpoznaniu majaczenia/delirium w OIT.....	26
2.4 Zapobieganie i leczenie majaczenia/delirium	30
2.4.1 Zapobieganie majaczeniu/delirium	30
2.4.2 Strategia farmakologicznego i nefarmakologicznego postępowania	32
2.4.3 Protokół postępowania w majaczeniu/delirium stanu ciężkiego	33
3. SEN.....	35
3.1 Fizjologia snu	36
3.2 Mechanizm powstawania snu.....	37
3.3 Charakterystyka, diagnostyka i leczenie zaburzeń snu w OIT	37
3.3.1. Charakterystyka zaburzeń snu u pacjentów krytycznie chorych	37
3.3.2 Diagnostyka zaburzeń snu u pacjentów krytycznie chorych	40
3.3.3 Niefarmakologiczne i farmakologiczne metody poprawy snu u pacjentów krytycznie chorych	42
4. POST INTENSIVE CARE SYNDROME (PICS)	44
4.1 Charakterystyka i przyczyny rozwoju PICS	44
4.2 Metody diagnostyki PICS	46
4.3 Metody zapobiegania i leczenia PICS w świetle aktualnych zaleceń i wytycznych	48
5. WYBRANE BIOCHEMICZNE PARAMETRY ZAPALNE	50
5.1 Mechanizm powstawania wybranych biochemicznych czynników zapalnych.....	50
5.2 Znaczenie kliniczne białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i interleukiny 6.....	51

6. CEL PRACY	53
7. METODOLOGIA BADAŃ	54
7.1 Grupa badana	54
7.1.1 Kryteria włączenia do badania i wyłączenia	54
7.1.2 Organizacja i przebieg procesu zbierania danych	54
7.2 Metoda badawcza	55
7.2.1 Skala oceny majaczenia (<i>Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; CAM-ICU</i>).....	56
7.2.2 Skala oceny zaburzeń snu (<i>Athens Insomnia Scale; AIS</i>)	56
7.2.3 Kwestionariusz oceny Zespołu zaburzeń po Intensywnej Terapii (<i>Post Intensive Care Syndrome Questionnaire; PICSQ</i>)	57
7.3 Analiza statystyczna	58
8. WYNIKI BADAŃ	59
8.1 Analiza demograficzna grupy	59
8.2 Analiza częstości występowania majaczenia w grupie pacjentów OIT	60
8.3 Analiza częstości występowania zaburzeń snu w grupie pacjentów OIT	61
8.4 Analiza charakterystyki rozwoju PICS w grupie pacjentów OIT.....	62
8.5 Analiza parametrów zapalnych w grupie pacjentów OIT	63
8.6 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a majaczeniem, zaburzeniami snu i Post Intensive Care Syndrome	67
8.6.1 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a majaczeniem	67
8.6.2 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a zaburzeniami snu	69
8.6.3 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a Post Intensive Care Syndrome ...	70
9. DYSKUSJA	81
10. WNIOSKI	93
11. PIŚMIENNICTWO	94
12. STRESZCZENIE	126
13. ABSTRACT	128
14. WYKAZ TABEL	130
15. WYKAZ RYCIN	133
16. ZAŁĄCZNIKI	134

WYKAZ SKRÓTÓW

OIT	Oddział Intensywnej Terapii
CO	rzut serca (ang. <i>cardiac output</i>)
SV	objętość wyrzutowa (ang. <i>stroke volume</i>)
SVR	systemowy opór naczyniowy (ang. <i>systemic vascular resistance</i>)
LCW	praca lewej połowy serca (ang. <i>left cardiac work</i>)
PCWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>)
SvO₂	saturacja krwi żyłnej (ang. <i>venous oxygen saturation</i>)
SvcO₂	saturacja krwi w żyłę centralnej (ang. <i>central venous oxygen saturation</i>)
EFV1	natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
sek.	sekund
min.	minuta
mmHg	milimetrów słupa rtęci
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i>)
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu (ang. <i>oxygen partial pressure</i>)
FiO₂	stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (ang. <i>fraction of inspired oxygen</i>)
mEq/l	miliekwiwent/litr
mg/dl	miligram/decylitr
°C	stopień Celsjusza (ang. <i>Celsius degree</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ATP	Adenozynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
ANLS	astrocyt-neuron mleczanowy (ang. <i>astrocyte–neuron lactate shuttle</i>)
Lac	mleczan (ang. <i>lactate</i>)
Pyr	pirogrońian (ang. <i>pyruvate</i>)
TCA	kwask trikarboksylowy (ang. <i>tricarboxylic acid</i>)

O₂	tlen (ang. <i>oxygen</i>)
OXPHOS	fosforylacja-oksydacja mitochondrialna (ang. <i>mitochondrial phosphorylation-oxidation</i>)
GLUT1	transporter glukozy typu I (ang. <i>glucose transporter type I</i>)
GLUT3	transporter glukozy typu III (ang. <i>glucose transporter type III</i>)
G6P	glukoza-6-fosforan (ang. <i>glucose-6-phosphate</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
PGE2	prostaglandyna E2 (ang. <i>prostaglandin E2</i>)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
BBB	bariera krew-mózg (ang. <i>blood brain barrier</i>)
PTSD	zespół stresu pourazowego (ang. <i>post-traumatic stress disorder</i>)
DSM-5	podręcznik diagnostyczny i statystyczny zaburzeń psychicznych – wydanie 5 (ang. <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders – edictal 5</i>)
CAM	ang. <i>Confusion Assessment Method</i>
CAM-ICU	ang. <i>Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit</i>
ICDSC	ang. <i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
PAIDS	ból, pobudzenie/sedacja, delirium, bezdech i zaburzenia snu (ang. <i>Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility and Sleep Disruption</i>)
HMG-CoA	b-hydroksy b-metyloglutarylo-koenzymu A (ang. <i>β-Hydroxy β-methylglutaryl-CoA</i>)
REM	szybki ruch gałek ocznych (ang. <i>rapid eye movement</i>)
NREM	wolny ruch gałek ocznych (ang. <i>non-rapid eye movement</i>)
SWS	sen wolnofalowy (ang. <i>slow-wave sleep</i>)
PSG	polisomnografia (ang. <i>polysomnography</i>)
EEG	elektroencefalografia (ang. <i>electroencephalography</i>)
EOG	elektrookulogram (ang. <i>electrooculography</i>)
CRSWD	zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (ang. <i>circadian rhythm sleep-wake disorders</i>)
DSWPD	zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (ang. <i>delayed sleep-wake phase disorder</i>)
ASWPD	zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania (ang. <i>advanced sleep-wake phase disorder</i>)

N24SWD	zaburzenie z innym niż 24-godzinny rytmem snu i czuwania (ang. <i>non-24-hour sleep-wake rhythm disorder</i>)
ISWRD	zaburzenia z nieregularnym rytmem snu i czuwania (ang. <i>irregular sleep-wake rhythm disorder</i>)
SWD	zaburzenia snu i czuwania związane z pracą zmianową (ang. <i>shift work disorder</i>)
CPAP	stałe dodatnie ciśnieni w drogach oddechowych (ang. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
SSRI	selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
TCA	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tricyclic antidepressants</i>)
BIS	indeks bispektralny (ang. <i>bispectral index</i>)
MSLT	wielokrotny test latencji snu (ang. <i>Multiple Sleep Latency Test</i>)
RASS	skala sedacji Richmond Agitation (ang. <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>)
NICS	narzędzie pielęgniarskie do komunikowania się w zakresie uspokojenia (ang. <i>nursing instrument for the communication of sedation</i>)
LESQ	kwestionariusz oceny snu Leeds (ang. <i>Leeds Sleep Evaluation Questionnaire</i>)
VSH	skala snu Verrana/Snydera-Halperna (ang. <i>Verrana/Snydera-Halperna Sleep Scale</i>)
RCSQ	kwestionariusz snu Richardsona-Campbella (ang. <i>Richardson-Campbella Sleep Questionnaire</i>)
ESS	skala senności Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
SSS	skala senności Stanford (ang. <i>Stanford Sleepiness Scale</i>)
PSQI	wskaźnik jakości snu Pittsburgh (ang. <i>The Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)
EKG	elektrokardiografia (ang. <i>electrocardiography</i>)
EEG	elektroencefalografia (ang. <i>electroencephalography</i>)
mg/kg/h	mikrogram/kilogram/godzinę (ang. <i>microgram/kilogram/hour</i>)
TST	całkowity czas snu (ang. <i>total sleep time</i>)
PTSD	zespół stresu pourazowego (ang. <i>post-traumatic stress disorder</i>)
ICU-AW	osłabienie nabyte na oddziale intensywnej terapii (ang. <i>intensive care unit-acquired weakness</i>)
ICU-ASD	zaburzenia połykania nabyte na oddziale intensywnej terapii (ang. <i>intensive care unit – acquired swallowing disorder</i>)
CIP	polineuropatia w przebiegu chorób krytycznych (ang. <i>critical illness polyneuropathy</i>)
CIM	miopatia w przebiegu chorób krytycznych (ang. <i>critical illness myopathy</i>)

CIMN	mioneuropatia w przebiegu chorób krytycznych (ang. <i>critical illness myoneuropathy</i>)
PICSQ	kwestionariusz oceny zespołu po intensywnej terapii (ang. <i>Post Intensive Care Syndrome Questionnaire</i>)
HABC-M	monitor opieki nad zdrowym starzeniem się mózgu (ang. <i>Healthy Aging Brain Care Monitor</i>)
MRC	ang. <i>Medical Research Council</i>
BI	Indeks Barthela (ang. <i>Barthel index</i>)
EQ-5D	kwestionariusz europejskiej jakości życia w 5 wymiarach
MMSE	kwestionariusz oceny stanu psychicznego (ang. <i>mini-mental state examination</i>)
MoCA	montrealaska skala oceny funkcji poznawczych (ang. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
RBANS	kwestionariusz oceny stanu neuropsychologicznego (ang. <i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>)
HADS	szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
IES-R	zrewidowana skala wpływu zdarzeń (ang. <i>Impact of Event Scale-Revised</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. <i>tumor necrosis factor alfa</i>)
IL-6	interleukina 6 (ang. <i>interleukin 6</i>)
kDa	kilodaltona (ang. <i>kilodalton</i>)
PCT	prokalcytonina (ang. <i>procalcitonin</i>)
DDP IV	dipeptydykopeptydaza IV (ang. <i>dipeptidylpeptidase IV</i>)
ng/ml	nanogram/mililitr (ang. <i>nanogram/mililiter</i>)
pg/ml	pikogram/mililitr (ang. <i>picogram/mililiter</i>)
mg/l	miligram/litr (ang. <i>milligram/liter</i>)
AIS	Ateńska Skala Bezsenności (ang. <i>Athens Insomnia Scale</i>)
WBC	krwinki białe (ang. <i>white blood cells</i>)
IL-1	interleukina 1 (ang. <i>interleukin 1</i>)

SŁOWA KLUCZOWE/KEYWORDS

Parametry zapalne; majaczenie; zaburzenia snu; zespół zaburzeń po intensywnej terapii (PICS); intensywna terapia.

KEYWORDS

Inflammatory parameters; delirium; sleep disorders; post intensive care syndrome (PICS); intensive care unit.

WSTĘP

Majaczenie, zaburzenia snu oraz zespół zaburzeń po intensywnej terapii (*ang. Post Intensive Care syndrome; PICS*), są częstymi i poważnymi powikłaniami u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Majaczenie (zwane inaczej delirium), definiowane jako ostra dysfunkcja mózgu, dotyka od 30% do 80% pacjentów OIT, a jego wystąpienie wiąże się z dłuższą hospitalizacją, wyższym ryzykiem śmiertelności i trwałymi deficytami poznawczymi [1]. Zaburzenia snu, takie jak fragmentacja snu, obniżona jego jakość oraz zmiana rytmu dobowego, są również powszechne u pacjentów OIT. Mogą one mieć istotny wpływ na rekonwalescencję oraz późniejsze funkcjonowanie [2].

Zespół zaburzeń po intensywnej terapii obejmuje trwałe zaburzenia fizyczne, poznawcze oraz psychiczne, które rozwijają się po pobycie w OIT. Zaburzenia te wynikają z interakcji wielu czynników, takich jak ciężkość choroby podstawowej, użycie leków sedatywnych oraz procesy zapalne [3]. Dowody sugerują, że stany zapalne odgrywają kluczową rolę w patogenezie majaczenia, zaburzeń snu i PICS. Podwyższone poziomy markerów zapalnych, takich jak interleukina-6 (IL-6) i białko C-reaktywne (CRP), są silnie skorelowane z występowaniem tych powikłań [4]. Cytokiny prozapalne, przekraczając barierę krew-mózg, mogą prowadzić do zaburzeń w funkcjonowaniu neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina i dopamina, oraz wywoływać zmiany w strukturze i funkcji mózgu [5].

Niniejsza praca koncentruje się na analizie wybranych parametrów zapalnych i ich związku z występowaniem zaburzeń snu, majaczenia oraz zespołu PICS u pacjentów hospitalizowanych w OIT.

1. INTENSYWNA TERAPIA

Oddział Intensywnej Terapii (OIT) stanowi odrębną i funkcjonalną strukturę szpitala, wysoce sprofilowaną zarówno pod względem technologicznym, diagnostycznym, leczniczym jak i personalnym. Oddział ten jest miejscem, które zapewnia intensywną i multidyscyplinarną opiekę lekarską i pielęgniarską chorym w krytycznym stanie zdrowia [6]. Świadczenia medyczne realizowane w ramach OIT opierają się na szeroko pojętym i rozumianym monitorowaniu parametrów żywicowych, wspomaganiu lub zastępowaniu funkcji niewydolnych narządów i układów, czego oczekiwaną konsekwencją jest stabilizacja stanu klinicznego i utrzymanie pacjenta przy życiu w chwili załamania się homeostazy jego organizmu [7,8]. Pobyt chorego w OIT mający na celu optymalizację funkcji żywicowych, obarczony jest długoterminowym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychosomatycznych w tym majaczenia, zaburzeń snu i post intensive care syndrome, co utrudnia pacjentowi powrót do funkcjonowania sprzed pobytu w oddziale intensywnej terapii [9,10].

1.1 Charakterystyka i organizacja oddziału intensywnej terapii w Polsce

Organizacja oddziału intensywnej terapii sięga lat 50. XX wieku. W czasie epidemii choroby Heinego-Medina, duński zespół lekarzy anestezjologów pod kierownictwem Björna Ibsena w 1952 roku zorganizował oddział z możliwością długofalowej sztucznej wentylacji. Rozwój technologii, a przede wszystkim konstrukcji respiratorów umożliwiał ratowanie pacjentów w stanie bezpośredniego zagrożenia życia w przebiegu niewydolności oddechowej na specjalnie dedykowanym do tego oddziale, zwanym oddziałem intensywnej opieki. Organizacja pierwszego oddziału intensywnej terapii w Polsce przypada na rok 1960 i miała ona miejsce w ośrodku akademickim w Łodzi. W kolejnych latach podobne oddziały formułowano w Poznaniu w roku 1961, Katowicach w 1963, Wrocławiu w 1965 czy Gdańsku w 1970 [11].

Obecnie podstawą prawną do organizacji i funkcjonowania oddziałów intensywnej terapii w Polsce jest rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 grudnia 2016 roku [7]. Dokument ten szczegółowo określa standardy organizacji opieki zdrowotnej w oddziale anestezjologii i intensywnej terapii dla podmiotów leczniczych udzielających świadczeń zdrowotnych zarówno w zakresie anestezjologii jak i intensywnej terapii. Na mocy omawianego rozporządzenia, szpital zobowiązany jest do zapewnienia określonej liczby łóżek w oddziale intensywnej terapii

w ilości co najmniej 2% ogólnej liczby łóżek w szpitalu. Lokalizacja oddziału anestezjologii i intensywnej terapii winna zapewnić ciąg komunikacyjny z blokiem operacyjnym, szpitalnym oddziałem ratunkowym oraz ze wszystkimi pozostałymi oddziałami łóżkowymi. W myśl rozporządzenia na podstawie §4 ust. 10 i 11, kierownikiem oddziału winien być lekarz specjalista anestezjologii i intensywnej terapii, a pielęgniarką oddziałową – pielęgniarka, która ukończyła specjalizację w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki. Świadczenia medyczne w zakresie intensywnej terapii udzielane są na przeznaczonych do tego stanowiskach intensywnej terapii. Zgodnie z obowiązującym standardem polegają one na monitorowaniu podstawowych funkcji życiowych za pomocą dostępnych metod i technik, ze szczególnym uwzględnieniem metod inwazyjnych i wspomagających czynność podstawowych narządów organizmu. Leczenie chorych w OIT ma charakter interdyscyplinarny. W przypadku gdy stan pacjenta nie wymaga dalszego postępowania z zakresu intensywnej terapii, leczenie i opiekę nad chorym przejmują inne oddziały szpitala [7].

1.2 Wskazania i kwalifikacja do hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii

Kwalifikacja pacjentów do udzielania świadczeń zdrowotnych z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii odbywa się zgodnie z aktualnymi Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Wytyczne te określają sposób kwalifikacji i kryteria przyjęcia pacjentów do oddziału intensywnej terapii, którzy mogą odnieść potencjalne korzyści z leczenia w tej wysoko sprofilowanej komórce szpitala [7]. Poniżej scharakteryzowano poszczególne priorytety kwalifikacji pacjentów do leczenia w OIT [12].

Priorytet 1

Pacjenci z priorytetem 1 przyjęcia do oddziału intensywnej terapii charakteryzują się stanem bezpośredniego zagrożenia życia, wynikającym przede wszystkim z zaburzeń w układzie krążenia i/lub oddychania. Chorzy ci wymagają intensywnego leczenia i monitorowania, które nie jest dostępne w innych oddziałach szpitala. Leczenie to najczęściej obejmuje prowadzenie wentylacji mechanicznej, stosowanie leków wazokonstrykcyjnych, leczenie nerkozastępcze czy stosowanie technik pozaustrojowej wymiany gazów, a w celu optymalizacji leczenia stanu klinicznego pomiarów CO, SV, SVR, LCW, PCWP, SvO₂ czy SvcO₂ [17].

W odniesieniu do tej grupy pacjentów nie istnieją żadne limity zarówno czasowej jak i techniczne, w zakresie terapii wspomagającej. Priorytet 1 najczęściej otrzymują chorzy:

- w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, u których w czasie operacji doszło do ostrej dysfunkcji i niewydolności narządu lub układu;
- z ostrą niewydolności oddechową, wymagający leczenia określonymi technikami wentylacji mechanicznej;
- w stanie każdego rodzaju wstrząsu, wymagający inwazyjnego monitorowania dynamiki układu krążenia oraz stosowania leków wazoaktywnych [12].

Priorytet 2

Chorzy o tym priorytecie kwalifikacji do leczenia w OIT, to pacjenci wymagający intensywnego monitorowania w systemie wzmożonego nadzoru, u których w każdym momencie pobytu w szpitalu może zaistnieć potrzeba zastosowania inwazyjnych metod leczenia zarezerwowanych wyłącznie dla oddziału intensywnej terapii. Do priorytetu 2 kwalifikują się chorzy:

- z udokumentowanym wywiadem dotyczącym chorób układu krążenia, oddechowego, nerek lub ośrodkowego układu nerwowego, u których doszło do nagłego, istotnego pogorszenia stanu zdrowia;
- u których zaistniała potrzeba wykonania wysoce inwazyjnego zabiegu operacyjnego lub też istnieją wskazania do wysoko specjalistycznego monitorowania zmian zachodzących w dynamice ważnych dla życia narządów i układów [12].

Priorytet 3

Do tego kryterium przyjęcia kwalifikowani są pacjenci w stanie bezpośredniego zagrożenia zdrowia, lecz stabilni, leczeni z reguły w innych oddziałach szpitala. U chorych tych może dojść w każdym momencie do potencjalnego pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia stanu zagrożenia życia, co wiązać się będzie z koniecznością eskalacji terapii do świadczeń realizowanych w ramach OIT. Interwencje podjęte w ramach oddziału intensywnej terapii względem tych chorych, mogą przyczynić się do poprawy rokowania. Zakwalifikowane do priorytetu 3 osoby, stanowią grupę potencjalnych pacjentów, względem których niewykluczone jest wdrożenie zasady niestosowania terapii daremnej [13,14]. Przykładem pacjentów zakwalifikowanych do priorytetu 3 są chorzy:

- z zaawansowaną chorobą nowotworową, której towarzyszą liczne przerzuty do odległych narządów i występuje dodatkowe powikłanie pod postacią aktywnej infekcji, tamponady osierdzia, niedrożności dróg oddechowych;

- zakwalifikowani do przeszczepienia narządu/narządów, których niewydolność jest efektem stanu klinicznego pacjenta [12].

Priorytet 4

Do tego priorytetu kwalifikują się chorzy, których przyjęcie do oddziału anestezjologii i intensywnej terapii jest nieuzasadnione. Pacjenci z priorytetem 4 to:

- osoby nie będące w stanie bezpośredniego zagrożenia zdrowia i/lub życia, w stanie stabilnym, które mogą być leczone w innych oddziałach szpitala;
- osoby niewymagające inwazyjnego monitorowania funkcji życiowych;
- osoby z potencjalnie nieodwracalną przyczyną stanu zdrowia i/lub zagrożenia życia, u których zastosowanie metod inwazyjnej terapii nie poprawi rokowania i nie przerwie nieuchronnego procesu umierania. Osoby te nie odnoszą korzyści z eskalacji terapii i powinny zostać objęte opieką paliatywną, aby nie wkroczyć na ścieżkę terapii daremnej;
- osoby, które w sposób skuteczny prawnie wyraziły swoją wolę wobec przyjęcia do oddziału intensywnej terapii i eskalacji działań medycznych. Z tej grupy zgodnie z wytycznymi wyłącza się dawców lub potencjalnych dawców narządów [12].

Szczegółowe wskazania do przyjęcia do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii na podstawie aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii obejmują:

1. Choroby układu krążenia:
 - ostry zawał serca z towarzyszącym bólem, zaburzeniami rytmu serca, zastoinową niewydolnością krążenia lub brakiem stabilizacji parametrów hemodynamicznych;
 - pacjent z zawałem serca, u którego zastosowano lub zaplanowano zastosowanie leczenia trombolitycznego;
 - niestabilna dławica piersiowa;
 - ostra, zastoinowa niewydolność serca z towarzyszącą niewydolnością oddechową i/lub wymagająca wspomagania hemodynamicznego;
 - przełom nadciśnieniowy z encefalopatią, obrzękiem płuc, rzucawką lub rozwarstwieniem aorty;
2. Choroby układu oddechowego:
 - ostra niewydolność oddechowa wymagająca respiratoroterapii;

- ciężki stan astmatyczny z FEV_1 PEF <40% od należącego, tętnem paradoksalnym > 18 mmHg, odną opłucnową lub chory w stanie skrajnego zmęczenia spowodowanego wysiłkiem oddechowym;
 - chorzy z zatorowością płucną, niestabilni krążeniowo i/lub zakwalifikowani do leczenia trombolitycznego.
3. Choroby ośrodkowego i obwodowego układu krążenia:
- chorzy z udarem mózgu kwalifikujący się lub w trakcie leczenia trombolitycznego;
 - chorzy z udarem mózdzku lub pnia mózgu oraz z udarem krwotocznym, u których doszło do niewydolności oddechowej i/lub niewydolności krążenia;
 - pacjenci ze schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości lub wymagający protezowania dróg oddechowych z terapią wentylacyjną/aktywnie wspomaganą tlenoterapią;
 - pacjenci z krwawieniem podpajęczynówkowym w I-III stopnia w klasyfikacji Hunt`a i Hess`a.
4. Zatrucia i przedawkowanie leków:
- pacjenci z zaburzeniami świadomości i zaburzeniami odruchów pochodzących z dróg oddechowych;
 - chorzy z drgawkami w przebiegu zatrucia;
 - pacjenci wymagający ostrej hemodializy lub hemoperfuzji;
 - pacjenci niestabilni krążeniowo i oddechowo wtórnie do zatrucia.
5. Choroby układu pokarmowego:
- pacjenci z krwawieniem z przewodu pokarmowego, któremu towarzyszy:
 - niestabilność układu krążenia;
 - spadek ciśnienia wymagający miareczkowania leków presyjnych;
 - utrzymujące się lub nawracające krwawienie;
 - zaburzenia świadomości w przebiegu krwawienia;
 - niestabilna choroba układowa, której towarzyszy incydent krwawienia;
 - koagulopatia (INR >1,4 i.lub czas trombinowy > 40 sek.).
6. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego:
- ciężka kwasica ketonowa z niestabilnością układu krążenia lub zaburzeniami świadomości;
 - zespoły hipetoniczne i hipotoniczne przebiegające ze śpiączką i/lub niewydolnością krążenia;
 - przełom tarczycowy lub śpiączka w przebiegu hipotyreozy;

- ciężkie zaburzenia wodno-elektrolitowe przebiegające z zaburzeniami świadomości;
 - przełom nadnerczowy.
7. Opiekę pooperacyjną:
- pacjenci w bezpośrednim okresie pooperacyjnym wymagający intensywnego monitorowania funkcji żywicowych, wspomaganie oddechu, leczenia niestabilności układu krążenia i/lub permanentnej kontroli drożności dróg oddechowych;
 - chorzy neurochirurgiczni wymagający intensywnego monitorowania hemodynamicznego lub agresywnego leczenia wysokich wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego i/lub skurczu naczyń mózgowych.
8. Inne:
- ciężka sepsa;
 - wstrząs septyczny.
9. Zaburzenia wartości parametrów fizjologicznych będących wskazaniem do przyjęcia do OIT:
- tętno < 40 lub > 150 /min. (> 130 /min., jeżeli wiek > 65 roku życia);
 - średnie ciśnienie tętnicze < 60 mmHg pomimo odpowiedniej resuscytacji płynowej lub potrzeba stosowania leków presyjnych dla osiągnięcia MAP > 60 mmHg;
 - ciśnienie rozkurczowe > 110 mmHg i jedno z poniższych:
 - obrzęk płuc;
 - encefalopatia;
 - niedokrwienie mięśnia sercowego;
 - tętniak rozwarstwiający aorty;
 - rzucawka lub stan przedrzucawkowy (ciśnienie rozkurczowe > 100 mmHg);
 - krwotok podpajęczynówkowy (ciśnienie rozkurczowe > 100 mmHg).
 - częstość oddechów > 35 /min. i niewydolność oddechowa;
 - PaO₂ < 55 mmHg przy FiO₂ $> 0,4$;
 - stężenie potasu $> 6,5$ mEq/l;
 - pH $< 7,2$ lub $> 7,6$;
 - poziom glukozy w surowicy > 800 mg/dl;
 - poziom wapnia > 15 mg/dl;
 - temperatura głęboka $< 32^{\circ}\text{C}$ [12].

2. MAJACZENIE/DELIRIUM

Majaczenie nazywane inaczej delirium, jest jedną z najczęściej spotykanych chorób związanych z zaburzeniami świadomości i zmianą stanu psychicznego w tym zaburzeniami funkcji poznawczych oraz uwagi. Jego początek najczęściej jest nagły, a przebieg zmienny klinicznie [15]. Majaczeniu często towarzyszą zaburzenia postrzegania otoczenia, co wiąże się z gwałtownymi zmianami w funkcjonowaniu mózgu na skutek choroby somatycznej lub psychicznej [16].

Etymologia terminu „delirium” wywodzi się z języka łacińskiego „*deliro-delirare*” i oznacza „poza torem”. Termin ten został użyty po raz pierwszy przez Celcusa w pierwszym wieku [15]. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) wyróżnia się 9 podtypów majaczenia/delirium.

U pacjentów hospitalizowanych w OIT, majaczenie jest powikłaniem związanym z wieloma niekorzystnymi czynnikami. Wywiera negatywny wpływ na wyniki leczenia, stanowi niezależny predyktor śmiertelności, znacznie wydłuża czas hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, a także przyczynia się do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [17–19].

2.1 Patofizjologia, epidemiologia i czynniki rozwoju majaczenia/delirium

2.1.1 Patofizjologia

Majaczenie/delirium definiowane jest jako zaburzenie stanu świadomości o nagłym początku i zmiennym przebiegu, któremu z reguły towarzyszy zmiana postrzegania lub zmiana percepcji. Majaczenie zaburza zdolność pacjenta do odbierania, przetwarzania, przechowywania i przywoływania informacji [17]. Etiologia majaczenia jest wieloczynnikowa. W jego rozwoju uczestniczy m.in. kaskada zdarzeń, której początkiem jest reakcja zapalna, zaburzenia funkcji śródbłonnków, zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg, a także zmniejszona kontrola cholinergiczna nad odpowiedzią zapalną, co w połączeniu z czynnikami osłabiającymi organizm predysponuje do pojawienia się stanu zapalnego w obrębie tkanki nerwowej i uszkodzenia neuronów, a tym samym generuje nadreaktywną odpowiedź komórek mikrogleju [20,21].

Hipotezy rozwoju majaczenia/delirium obejmują:

1. Metabolizm energetyczny mózgu i mózgową niewydolność metaboliczna
2. Zapalenie i zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg
3. Reakcja cholinergiczna w odpowiedzi na zmiany zachodzące w ustroju

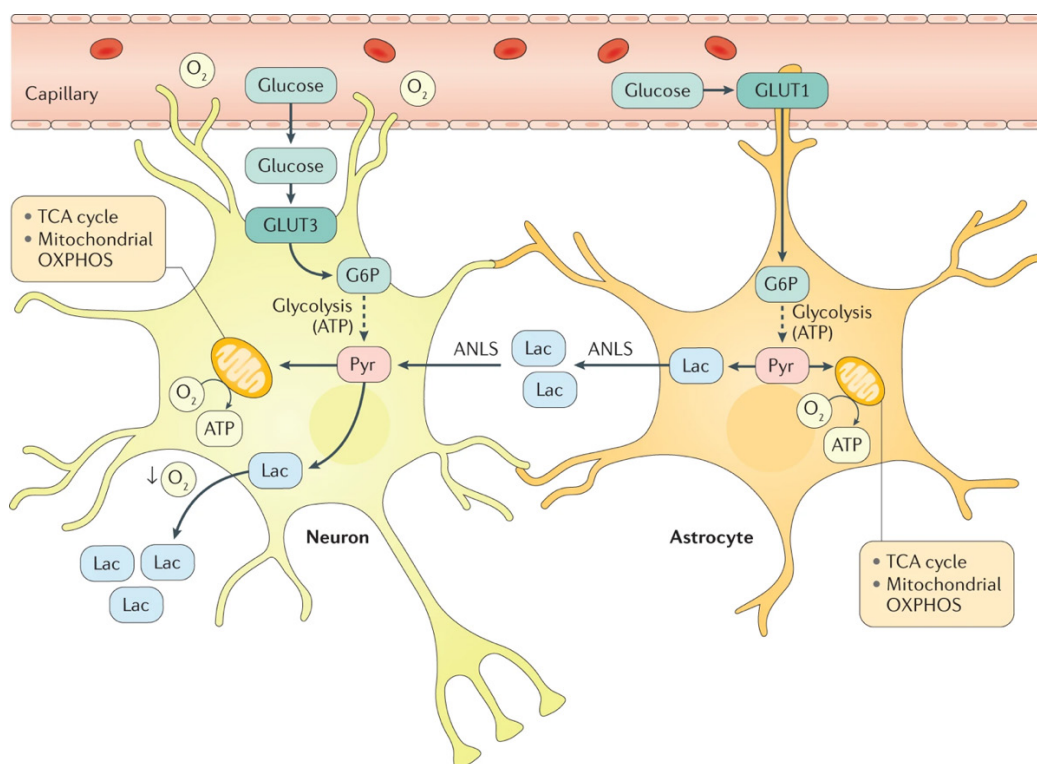
2.1.1.1 Metabolizm energetyczny i mózgową niewydolność energetyczna

Hipoteza rozwoju majaczenia związanego z mózgową niewydolności energetyczną zakłada, że delirium rozwija się w skutek niedostatecznego zapotrzebowania mózgu w energię. Zarówno neurony jak i astrocyty wykorzystują glukozę dostarczaną przez mikrokrążenie do generowania adenozyntrifosforanu (ATP) przez glikolizę. W astrocycie-neuronie mleczanowym (ANLS), mleczany (Lac) syntetyzowane przez astrocyty w czasie procesu glikolizy podlegają eksportowi do neuronów, gdzie następnie ulegają przekształceniu do pirogronianu (Pry). Pirogronian importowany do mitochondriów podlega wykorzystaniu w zasilaniu cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA). Pomimo istnienia wielu teorii, na skutek których mózg i jego obszary mogą ulec dysfunkcji wtórnie do niedoboru energii, istnieją dowody na to, że niedobór energii przyczynia się do rozwoju majaczenia. Niewydolność oddechowa występująca w przebiegu chorób płuc, przyczynia się do hipoksemii, co skutkuje niedotlenieniem mózgu, a tym samym ogranicza metabolizm energetyczny neuronów. W efekcie w warunkach niedotlenienia, niedostateczna podaż tlenu (O_2) prowadzi do upośledzenia fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS) mitochondriów i niedostatecznej produkcji energii w postaci ATP. W tych warunkach pirogronian generowany w czasie glikolizy, zamiast podlegać importowi do mitochondriów, tworzy nadmiar mleczanów, który można zmierzyć w płynie pozakomórkowym [21,22].

Wstrząs septyczny, prowadząc do upośledzenia przepływu krwi przez narządy w tym przez mózg, powoduje zarówno niedotlenienie jak i upośledza zapotrzebowanie organizmu w glukozę. Pomimo prawidłowego przepływu krwi systemowej, obecna dysfunkcja mikrokapilar mózgowych może generować niedotlenienie tkanki nerwowej mózgu z następczą neuroglikopenią. Nawet podczas prawidłowego ciśnienia krwi, jeżeli sprzężenie naczyńiowo-nerwowe ulega dysfunkcji, naczynia mogą nie sprostać specyficznym wymaganiom aktywności neuronalnej, a tym samym prowadzić do blokowania funkcji mózgu wyższego piętra. Ogólnoustrojowa hipoglikemia może prowadzić do niedostatecznego zapotrzebowania mózgu w glukozę, co skutkuje rozwojem majaczenia i śpiączki hipoglikemicznej.

W teorii niedostatecznego zapotrzebowania energetycznego, uwzględniono także mechanizm insulinooporności, który to może przyczyniać się do upośledzenia wykorzystania glukozy. Zmiana ekspresji transporterów glukozy (GLUT1 i GLUT3), może ograniczyć wychwyty glukozy przez śródbłonek, astrocyty i neurony. Ten sposób będzie ograniczał produkcję glukozy-6-fosforanu (G6P) wymaganego do glikolizy, a także wpływał ograniczająco na produkcję pirogronianu niezbędnego w cyklu TCA. Upośledzenie funkcji astrocytów może również przekładać się na ograniczenie ich zdolności do uwalniania glikogenu z wewnątrzkomórkowych magazynów, metabolizowaniu glukozy i dostarczania mleczanów do neuronów w celu produkcji energii [20,21].

Poniżej (Rycina 1) w sposób graficzny zaprezentowano mechanizm mózgowej niedostateczności metabolicznej.



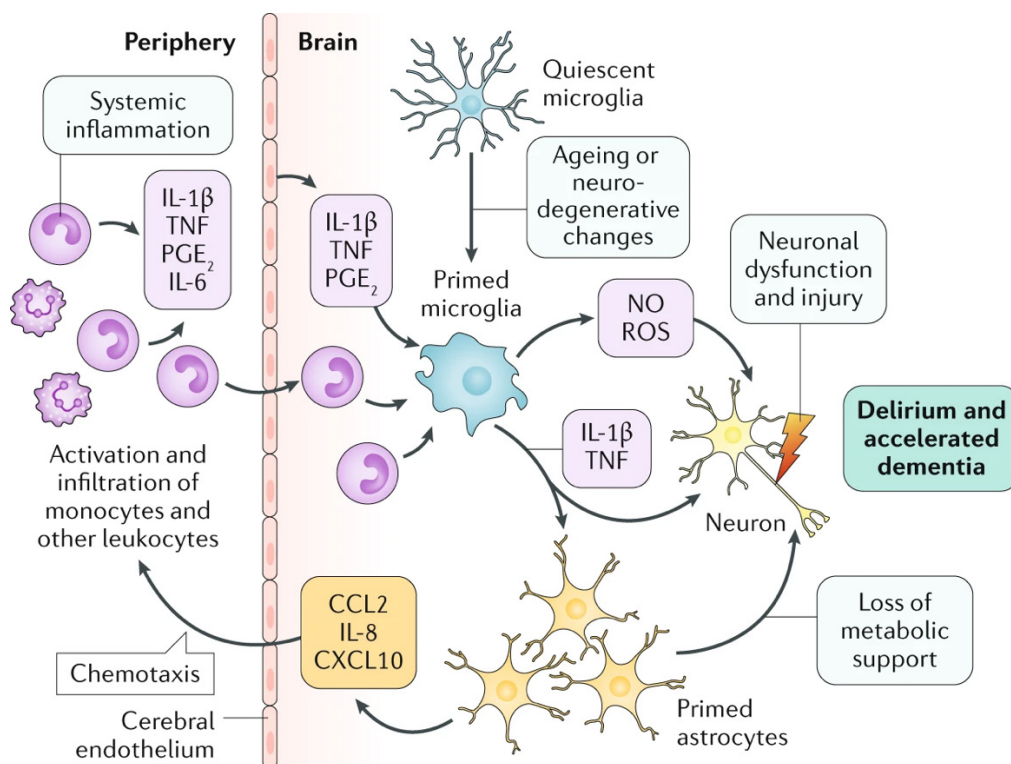
Rycina 1. Mechanizm mózgowej niedostateczności energetycznej [21]

2.1.1.2 Zapalenie i zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg

Majaczenie może być wywołane zapaleniem, traumatyzacją tkanek na skutek zabiegu chirurgicznego lub infekcją (w tym sepsą). Czynniki te jako stresory, mogą mieć wspólny mechanizm patogenetyczny, indukujący lokalne jak i krążące poziomy wzorców molekularnych. W efekcie dochodzi do uszkodzenia lub gromadzenia wzorców molekularnych związanych z patogenem chrobotwórczym. Wspomniane stresory generują aktywację makrofagów

tkankowych i monocytów krwi, a także stymulują wydzielanie mediatorów zapalnych takich jak: interleukina 1, interleukina 1 β , interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu (TNF) i prostaglandynę E2 (PGE₂). Cząsteczki te mogą przekraczać barierę krew-mózg. Ich produkcja następuje również w śródbłonku i nabłonku tkanki nerwowej, a wydzielanie za pośrednictwem makrofagów śródbłonkowych, nabłonkowych i okołonaczyniowych następuje bezpośrednio do miąższu mózgu. Za pośrednictwem nie do końca obecnie jasnych mechanizmów dochodzi do aktywacji mikrogleju, który produkuje prozapalne cytokiny, reaktywne formy tlenu (ROS), a także reaktywne formy azotu. Mediatorzy te wpływają zarówno na astrocyty, jak i na neurony. Astrocyty ulegające stymulacji przez cytokiny, produkują zwiększone poziomy chemokin. Tym samym przyczyniają się do rekrutacji monocytów i innych populacji komórek odpornościowych mózgu. Prowadzi to do utraty wsparcia metabolicznego dla metabolizmu energii neuronalnej. Mediatorzy zapalne, pochodzące z mikrogleju takie jak interleukina 1 β i TNF bezpośrednio wpływają na funkcję neuronów. Prowadzi to do dysfunkcji jak i uszkodzenia lub apoptozy komórek, co w rezultacie może przyczyniać się do ostrych objawów behawioralnych i majaczenia. Obserwuje się także nowe uszkodzenia tkanki nerwowej mózgu, co sprzyja długotrwałemu pogorszeniu funkcji poznawczych [21,22].

Na rycinie 2 zaprezentowano mechanizm zapalenia w majaczeniu.

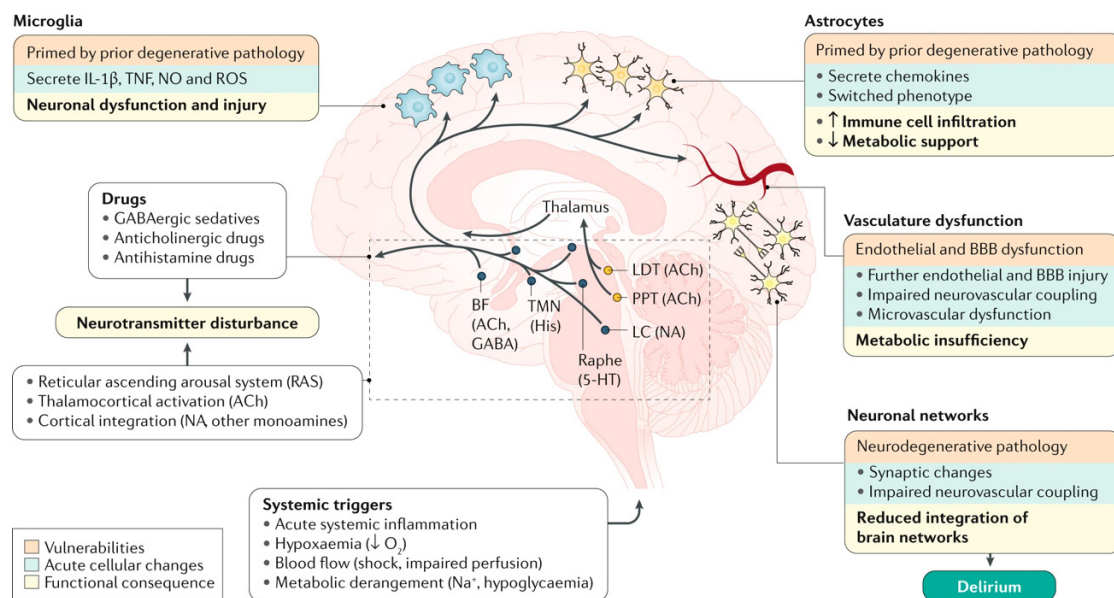


Rycina 2. Mechanizm zapalny w majaczeniu [21]

2.1.1.3 Główne zaburzenia prowadzące do majaczenia/delirium

Główne zaburzenia prowadzące do majaczenia w trakcie ostrej choroby zapalnej obejmują: ostry stan zapalny układu (wzrost krążenia cytokin prozapalnych, wzorce molekularne związane z patogenem i uszkodzeniem), hipoksję, upośledzony przepływ krwi i perfuzję tkankową oraz upośledzony metabolizm (hiponatremię lub hipernatremię, hipoglikemię) [21].

Biorąc pod uwagę zmienny stan pobudzenia występujący w różnych podtypach majaczenia, powszechnie uważa się, że może dochodzić do zmian funkcji w układzie pobudzenia wstępującego. Mechanizmy te obejmują jądra śródmózgowia i pień mózgu generują silny napęd cholinergiczny z nakrywki do wzgórza. Generuje to aktywację korową i liczne jądra monoaminergiczne, które z kolei aktywują korę do modulacji i aktywacji korowej.



Rycina 3. Główny mechanizm patologii majaczenia [21]

Leki, w tym środki uspokajające i znieczulające GABAergiczne, oraz leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe, mogą znacząco zmieniać pobudzenie i przyczyniać się do majaczenia. Mikroglej przygotowany przez patologię w ośrodkowym układzie nerwowym, może ulegać aktywacji przez bodźce zapalne, wydzielające prozapalne cytokiny, reaktywne formy tlenu (ROS) i reaktywne formy azotu. Mediatory te mogą bezpośrednio wpływać na funkcje neuronalną, a także działać bezpośrednio na astrocyty. W czasie przewlekłej patologii toczącej się w mózgowiu, astrocyty mogą samoistnie ulegać nadwrażliwości, co stymuluje je do wydzielania chemokin i tym samym napędza większą migrację komórek zapalnych do ośrodkowego układu

nerwowego (OUN). Nadmiernie aktywowane astrocyty, mogą ulegać zmianom, prowadząc do utraty zdolności wsparcia metabolizmu energetycznego zapewniającego prawidłową funkcję neuronalną. Pod wpływem patologii zwyrodnieniowej OUN jak i czynników stresogennych, takich jak stan zapalny, układ naczyniowy ulega upośledzeniu prowadząc do uszkodzenia śródbłonna i bariery krew-mózg (BBB). W efekcie dochodzi do upośledzenia dyfuzji mikronaczyniowej i/lub upośledzonego sprzężenia naczyniowo-nerwowego, co przyczynia się do niewydolności metabolicznej (bioenergetycznej) [21,22].

2.1.2 Epidemiologia i czynniki rozwoju majaczenia/delirium

Majaczenie w warunkach OIT jest istotnym klinicznie problemem. Częstość jego występowania waha się od 32% do 87% [17,22–24].

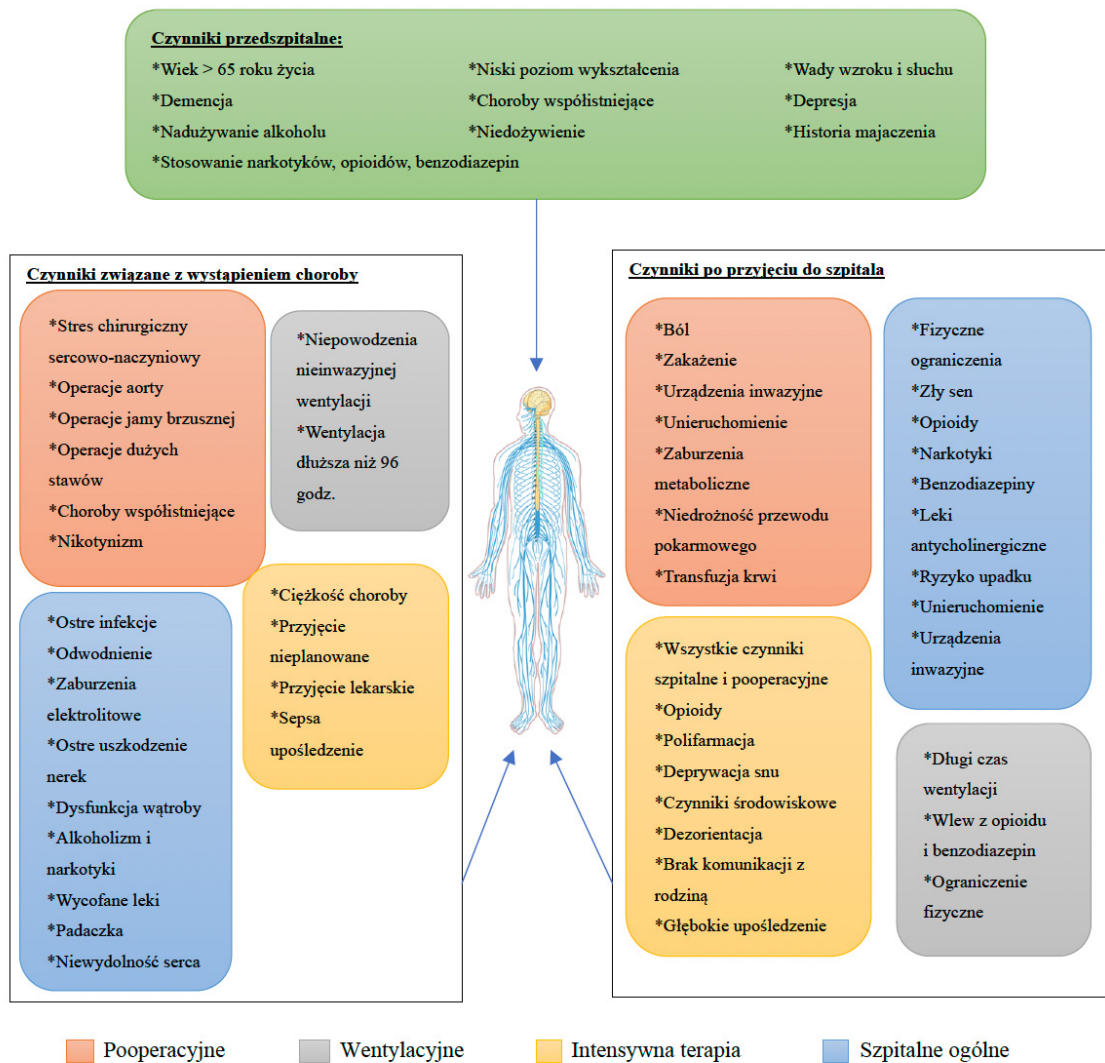
Pacjenci hospitalizowani w Oddziale Intensywnej Terapii są grupą chorych szczególnie narażonych na wystąpienie majaczenia/delirium. Wynika to z ich ciężkiego stanu chorobowego i ekspozycji na środowisko OIT, na które składa się m.in. hałas związany z pracą aparatury medycznej, unieruchomienie czy sedację.

Ryzyko majaczenia/delirium wzrasta dodatkowo w przypadku niewydolności metabolicznej mózgu, w neurozapaleniu czy zaburzeniach w obrębie równowagi neuroprzekaźników [25,26]. Czynnikiem istotnie predysponującym do rozwoju majaczenia/delirium, są także współistniejące choroby przewlekłe pacjenta, czynniki środowiskowe i jatrogenne [27].

W metaanalizie 24 badań przeprowadzonej przez Goldberga i wsp., obejmującej 3562 pacjentów, którzy doświadczyli majaczenia, wykazano, że powikłanie to jest istotnym predyktorem rozwoju długotrwałych zaburzeń funkcji poznawczych zarówno u pacjentów chirurgicznych jak i niechirurgicznych [28].

Innymi długofalowymi następstwami, które związane są z epizodami majaczenia/delirium są: większe prawdopodobieństwo wypisu do innego środowiska niż miejsce zamieszkania, konieczność długotrwałej specjalistycznej opieki, upośledzenie funkcji motorycznych, a także długotrwała znaczna niesprawność, zespół stresu pourazowego (PTSD), lęk i depresja [29–31].

Na rycinie 4 zebrano i przedstawiono zidentyfikowane czynniki ryzyka majaczenia/delirium.

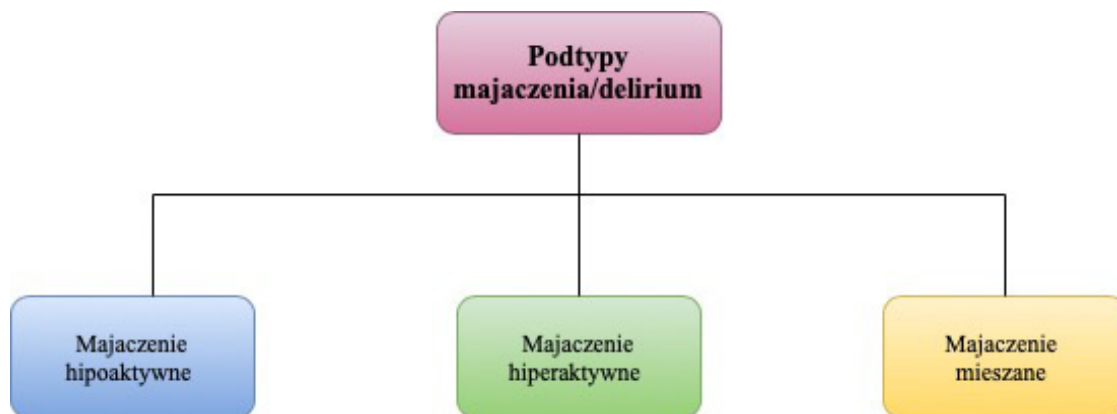


Rycina 4. Czynniki ryzyka majaczenia/delirium

Źródło: Opracowanie własne

2.2 Podtypy majaczenia/delirium i ich charakterystyka

Niezależnie od klasyfikacji ICD-10/DSM-5, wyróżnia się trzy podtypy majaczenia/delirium różnicowane na podstawie zachowania psychomotorycznego (Rycina 5) [32].



Rycina 5. Podtypy majaczenia/delirium

Źródło: opracowanie własne

Majaczenie hiperaktywne stanowi postać majaczenia rozpoznawanego najczęściej poza oddziałem intensywnej terapii. W OIT występuje ono u około 23% hospitalizowanych pacjentów. Charakteryzuje się labilnością emocjonalną, niepokojem, pobudzeniem, pozytywnymi objawami wytwórczymi takimi jak halucynacje, złudzenia, które często utrudniają sprawowanie właściwej opieki nad chorym [32].

Majaczenie hipoaktywne występuje u około 43,5% pacjentów OIT [33]. Charakteryzuje się ono spowolnieniem, uspokojeniem, dezorientacją, apatią, zmniejszoną reaktywnością, spowolnieniem funkcji motorycznych, wycofaną postawą, letargiem czy sennością. Często spotykane u osób starszych po 65 roku życia. Majaczenie hipoaktywne jest rodzajem majaczenia często niedocenianym, mimo iż stanowi niezależny czynnik zwiększonego ryzyka śmiertelności w ciągu 6 miesięcy względem innych podtypów [32–35].

Najczęstszym podtypem majaczenia obserwowanym u pacjentów w warunkach oddziału intensywnej terapii jest majaczenie typu mieszanego. Stanowi ono około 52,5% wszystkich typów majaczenia. Jest efektem połączenia majaczenia podtypu hiperaktywnego i hipoaktywnego. Obraz majaczenia jest konsekwencją wahania poziomu aktywności, zaburzeń poznawczych, zmian w zakresie świadomości i procesach myślenia. Z reguły w ciągu dnia chory jest spokojny, w bez ruchu. W ciągu nocy obserwuje się wzmożoną aktywność i destrukcyjne zachowania [36].

W tabeli 1 zebrano i zaprezentowano podtypu majaczenia oraz ich cechy charakterystyczne.

Tabela 1. Podtypy majaczenia i ich cechy charakterystyczne [37]

Podtyp delirium	Hiperaktywne	Hipoaktywne	Mieszane
Cechy kliniczne	- Pobudzenie psychomotoryczne - Zwiększona płynność i głośność werbalna - Niepokój - Nadpobudliwość - Halucynacje	- Opóźnienie psychomotoryczne - Apatia - Wycofanie	- Nadpobudliwość - Objawy hipoaktywności
Etiologia	- Odstawienie leków - Indukowane lekami antycholinergicznymi	- Encefalopatia metaboliczna - Choroby wątroby - Zatrucie lekami przeciwbólowymi - Następstwo działania środków uspokajających - Hipoksja	- Różnorodna
Obraz EEG	- Zapis EEG szybki i prawidłowy - Zwiększony metabolizm mózgu - Spadek aktywności w układzie GABA	- zapis EEG spowolniały i rozproszony - Zmniejszony metabolizm mózgu - Wzrost aktywności w układzie GABA	- Zapis różnorodny
Uwagi	- Łatwa identyfikacja - Może wymagać wyższego poziomu opieki - Większa uwaga nad chorym zarówno dla jego bezpieczeństwa jak i otoczenia - Przebieg wzbudza niepokój: pacjent, jego rodziny i personelu	- Często niezauważalny - Niejednokrotnie błędnie diagnozowany jako depresja, nadmierna sedacja po lekach - Błędnie diagnozowany jako demencja zwłaszcza u osób starszych	- Rozpoznanie mulone z obrazem klinicznym samego hiper- lub hipoaktywnego majaczenia
Leczenie	- Haloperidol - Deksmetomidyna - Olanzepina - Risperidon - Kwetiapina - Arypiprazol - Tiapryd - Trazodon	- Leki przeciwpsychotyczne II generacji	- Leki przeciwpsychotyczne II generacji

2.3 Wybrane narzędzia służące rozpoznaniu majaczenia/delirium w OIT

Majaczenie stanowi najczęstszy zespół psychiatryczny obserwowany u pacjentów hospitalizowanych. Mimo to większość przypadków majaczenia w OIT pozostaje nierozpoznanych [38]. Złotym standardem diagnostyki i wykrywania majaczenia jest zastosowanie kryteriów DSM-5 przez konsultującego lekarza psychiatrę, co w rutynowej praktyce pozostaje niemożliwe [20]. Ważnym zagadnieniem pozostaje fakt, że nawet dobrze przeszkolony personel medyczny rozpoznaje mniej niż jedną trzecią zdarzeń majaczenia, jeżeli nie zastosuje żadnego narzędzia diagnostycznego. Aktualne wytyczne i rekomendacje postępowania zalecają stosowanie zwalidowanych skal w celu wczesnego rozpoznania majaczenia oraz jego oceny w czasie [39–42].

W tabeli 2, zaprezentowano wybrane zweryfikowane i zatwierdzone narzędzia do rozpoznawania i oceny majaczenia u pacjentów hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii [20,43,44].

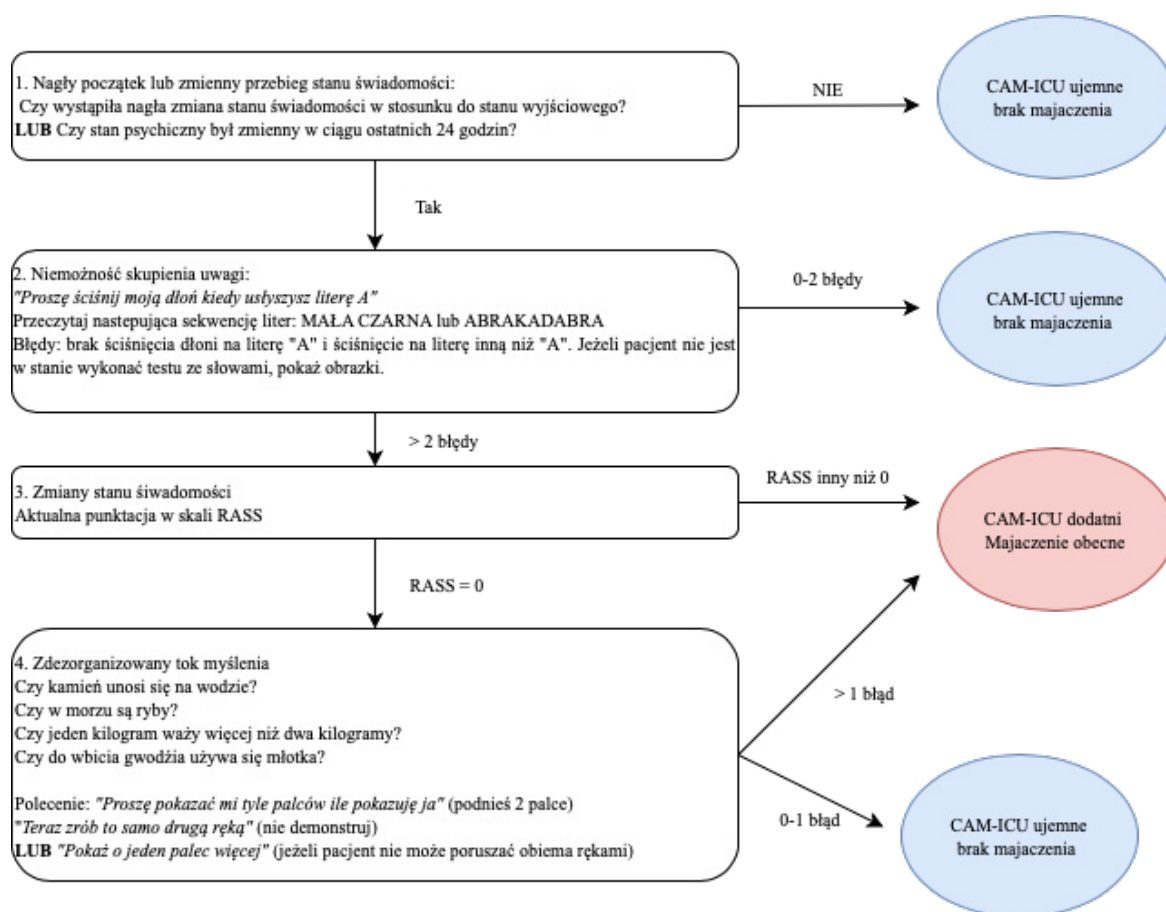
Tabela 2. Wybrane zweryfikowane narzędzia do oceny majaczenia u pacjentów w stanie krytycznym [20]

Narzędzie/Skala	Oceniane cechy	Czas badania	Wiarygodność
Confusion Assessment Method Intensive Care Unit (CAM-IUC)	<ul style="list-style-type: none"> - Nagłe zmiany lub wahania stanu psychicznego - Dezorientacja myślenia - Zmiany poziomu świadomości 	- Ocena krótkiego momentu w czasie	<ul style="list-style-type: none"> - Czułość 100% i 93% - Swoistość 98% i 100%
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	<ul style="list-style-type: none"> - Zmiany poziomu świadomości - Nieuwaga - Dezorientacja - Psychozy - Zmieniona aktywność psychomotoryczne - Nieodpowiednia mowa/nastój - Zaburzenia snu 	- Ocena w czasie dyżuru pielęgniarskiego lub dnia	- Czułość 99% i swoistość 64% przy ≥ 4 cechach
Cognitive Test for Delirium (CTD)	<ul style="list-style-type: none"> - Orientacja - Czujność - Rozumienie i rozumowanie - Zdolność skupienia uwagi - Pamięć 	- Ocena dłuższego momentu w czasie	- 100% czułości i 98% swoistości, jeżeli wynik ≤ 18 punktów
Abbreviated Cognitive Test for Delirium	<ul style="list-style-type: none"> - Zakres uwagi wzrokowej - Pamięć rozpoznawcza 	- Ocena krótkiego momentu w czasie	- Czułość 95% i swoistość 99%, jeżeli wynik ≤ 10 punktów
Delirium Detection Score	<ul style="list-style-type: none"> - Pobudzenie - Lęk - Halucynacje - Zaburzenia orientacji - Drgawki/drżenia - Napadowe pocenie się - Zaburzenia snu i czuwania 	- Ocena dłuższego momentu w czasie	- Czułość 69% i swoistość 75%, jeżeli wynik ≥ 8 punktów
Neelon and Champagne Confusion Scale (NEECHAM)	<ul style="list-style-type: none"> - Uwaga - Orientacja - Dowodzenie - Wygląd - Werbalność, motoryka - Wysycenie tlenem - Kontrola mikcji 	- Ocena krótkiego momentu w czasie	- Czułość 97% i swoistość 83%, jeżeli wynik ≤ 24 punktów
Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)	<ul style="list-style-type: none"> - Nieadekwatne zachowanie - Nieadekwatna komunikacja - Dezorientacja - Halucynacje - Opóźnienie psychomotoryczne 	- Ocena w danym momencie lub czasie dyżuru pielęgniarskiego	- Czułość 82% i swoistość 83%, jeżeli wynik ≥ 2 punkty

Do oceny majaczenia u pacjentów hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii, wytyczne i rekomendacje zalecają dwie skale: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) i/lub Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [45].

Skala CAM-ICU stanowi skróconą wersję skali Confusion Assessment Method (CAM). Narzędzie to zostało zaadaptowane do diagnostyki majaczenia w warunkach intensywnej

terapii. Pozwala to, na jego skuteczne wykorzystanie u chorych wentylowanych mechanicznie, komunikujących się werbalnie jak i pozbawionych tej możliwości. Skala ta po raz pierwszy została opisana przez Ely i wsp. w 2001 roku [46]. Diagnostyka delirium z zastosowaniem tego narzędzia składa się z dwóch etapów. W etapie pierwszym poziom świadomości/pobudzenia oceniany zostaje na podstawie 10 punktowej (od +4 do -5) skali sedacji Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Według RASS 0 oznacza spokojnego i czuwającego pacjenta, wynik wynoszący -4 i -5 wskazuje na śpiączkę, co uniemożliwia dalszą ocenę pacjenta pod kątem majaczenia. Pacjenci z wynikiem od -3 – umiarkowanie spokojny lub więcej – czujny, podlegają dalszej ocenie pod względem czterech głównych cech skali CAM-ICU dla majaczenia [36]. Na rycinie 6 zaprezentowano kolejność działań, jakie należy podjąć, w ocenie zaburzeń świadomości w OIT.



Rycina 6. Protokół kolejności działań w ocenie zaburzeń świadomości w OIT [17]

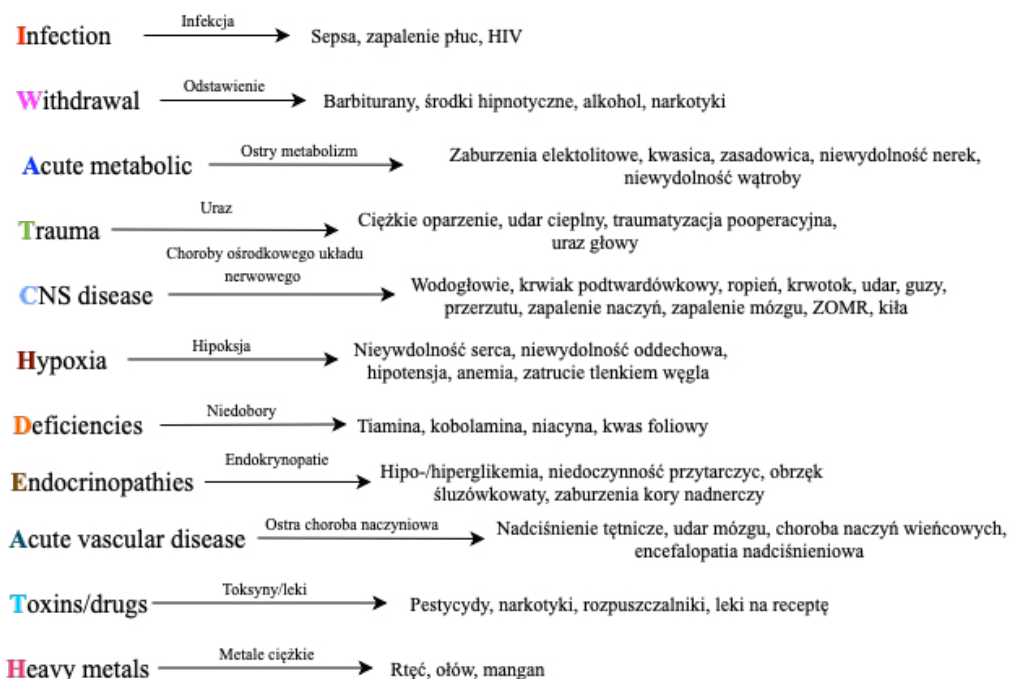
W ramach listy kontrolnej ICDSC, w pierwszym etapie, na podstawie 5 stopniowej skali (od A do E) oceniany jest poziom świadomości, gdzie A oznacza brak reakcji, a E reakcję przesadną. Pacjenci, zakwalifikowani do kategorii A (brak reakcji) lub kategorii B (reakcja na intensywną i powtarzaną stymulację), nie podlegają dalszej ocenie. Pacjenci z poziomem

świadomości od C do E są sprawdzani pod kątem informacji zgromadzonych w ciągu ostatnich 24 godzin i podlegają ocenie ośmiu elementów, uzyskując wynik od 0 do 8 punktów. Wynik 4 lub więcej uważany jest za diagnostyczny dla majaczenia [27]. Tabela 3 przedstawia listę kontrolną delirium w OIT.

Tabela 3. Lista (ICDSC) kontrolna delirium w OIT [37]

Oceniane obszary	Instrukcja punktacji	Punkty
1. Zmieniony poziom świadomości	<ul style="list-style-type: none"> - Jeżeli wynik skali oceny aktywności MAAS i wynik oceny napędu oddechowego (VAMAAS) dostosowany do respiratora wynosi 0 (brak odpowiedzi) lub 1 (odpowiedź tylko na szkodliwe bodźce), to zapisz N, jeżeli nie można zliczyć punktów i nie można rozwiązać pozostałej części narzędzia - Wynik „0”, jeżeli wynik skali oceny aktywności ruchowej wynosi 3 [spokój (1 pkt), współpraca (1 pkt), interakcja ze środowiskiem (1 pkt)] - Wynik „1”, jeżeli wynik skali oceny aktywności ruchowej wynosi 2,4,5 lub 6 (jeżeli wynik skali oceny aktywności ruchowej wynosi 2, to oznacza, że pacjent reaguje tylko wtedy, gdy jest stymulowany, poprzez dotyk lub głos – brak spontanicznej interakcji lub ruchu; 4,5, i 6 aktywność wyolbrzymiona) 	
Jeżeli MAAS ≠ 0 lub 1, dokonaj analizy pozycji 2–8 i zapisz łączny wynik wszystkich 8 pozycji		
2. Nieuwaga	Zaznacz „1” jeżeli któryś z punktów odpowiada wymienionym poniżej: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent ma trudności w podążaniu za rozmową lub instrukcjami - Pacjenta łatwo rozpraszają zewnętrzne bodźce - Pacjent ma trudności w skupieniu się 	
3. Dezorientacja	Zaznacz „1” za każdy błąd dotyczący osoby, miejsca lub czasu, zadając pacjentowi pytanie: <ul style="list-style-type: none"> - Czy wie Pan/i jak się nazywa? - Czy wie Pan/i gdzie się znajduje? - Proszę podać dzisiejszą datę 	
4. Halucynacje/urojenia/psychozy	Zaznacz „1” jeżeli któryś z poniższych punktów występuje: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent jednoznacznie prezentuje halucynacje lub też jego zachowanie przemawia za początkiem halucynacji - Pacjent ma urojenia - Pacjent prezentuje całkowitą utratę świadomości w testach diagnostycznych 	
5. Pobudzenie lub opóźnienie psychoruchowe	Zaznacz „1” jeżeli któryś z poniższych punktów występuje: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent prezentuje nadpobudliwość wymagając dodatkowych leków uspokajających lub też wymaga unieruchomienia ze względu na stwarzane niebezpieczeństwo - Pacjent prezentuje zachowanie hipoaktywne lub klinicznie zauważalne spowolnienie psychoruchowe (od depresji odróżnia się to poprzez zmianę świadomości i nieuwagi) 	
6. Nieprawidłowa mowa lub nastrój	Zaznac „1” jeżeli któryś z poniższych punktów występuje (ocena 0, jeżeli nie można ocenić): <ul style="list-style-type: none"> - Mowa pacjenta jest niespójna lub niezrozumiała - Pacjent nie potrafi właściwie okazać emocji związanych z wydarzeniami lub sytuacjami 	
7. Sen, wybudzenie/niepokojący cykl dobowy	Zaznacz „1” jeżeli któryś z poniższych punktów występuje: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent przesypia < niż 4 godziny lub często budzi się w nocy - Pacjent przesypia większość dnia 	
8. Objaw zmienności	Zaznacz „1” jeżeli występuje zmiana w zachowaniu dowolnego elementu lub objawy utrzymują się > 24 godz. (np. w czasie zmiany dyżuru)	

W diagnostyce różnicowej oraz w celu określenia potencjalnych przyczyn majaczenia, w praktyce klinicznej, często stosowany jest algorytm I WATCH DEATH zaprezentowany na rycinie 7 [47,48].



Rycina 7. Algorytm I WATCH DEATH

Źródło: opracowanie własne

2.4 Zapobieganie i leczenie majaczenia/delirium

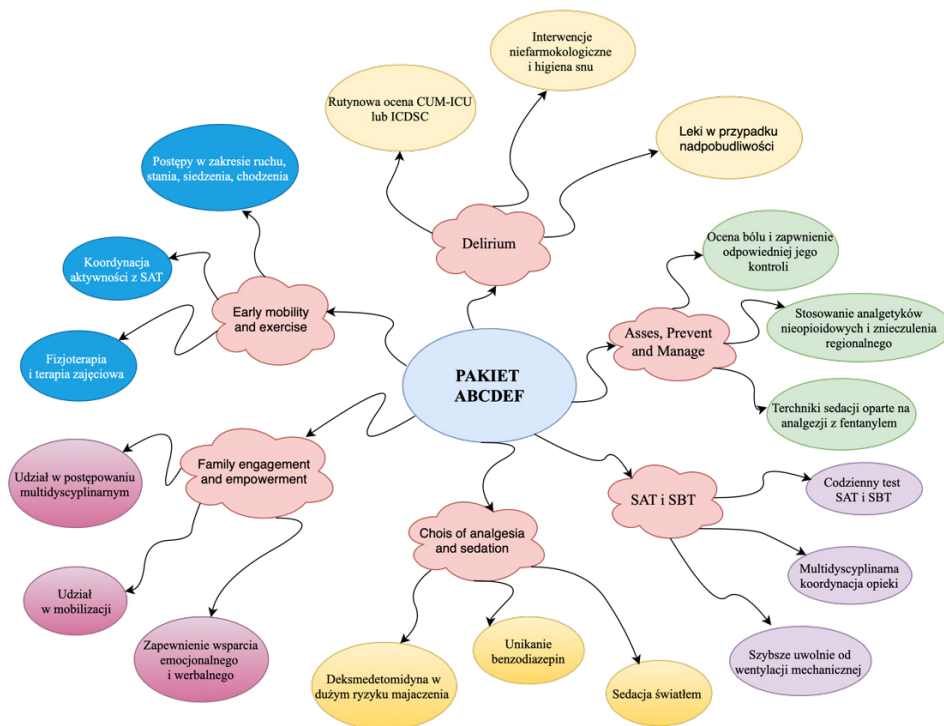
2.4.1 Zapobieganie majaczeniu/delirium

W odniesieniu do majaczenia/delirium, w medycynie opartej na faktach (*ang. Evidence Based Medicine – EBM*) istnieją pewne dowody potwierdzające, że ukierunkowanie na modyfikowalne czynniki ryzyka i wieloskładnikowe podejście skoncentrowane na pacjencie, może zmniejszyć częstość i zredukować średni czas trwania majaczenia. Działania te skupiają się na interwencji prowadzącej do niwelowania czynników zaburzających funkcje poznawcze, dbałość o higienę snu, zapewnienie mobilności, redukcję niekorzystnych doznań słuchowych oraz eliminację zaburzeń widzenia. Istotnym elementem postępowania według aktualnych standardów, są obowiązkowe strategie zapobiegające zakażeniom, odwodnieniu, zaparciom i niedotlenieniu [49].

Przeprowadzone dotychczas badania nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na skuteczność jakichkolwiek środków farmakologicznych stosowanych w profilaktyce majaczenia.

Według Herling i wsp. w warunkach OIT, dorośli pacjenci wentylowani mechanicznie z ryzykiem wystąpienia majaczenia mogą odnieść korzyści ze zastosowania deksmedetomidyny w infuzji, w stosunku do stosowanej w sedacji benzodiazepiny [50]. Melatonina prawdopodobnie wykazuje korzystne działanie w zapobieganiu wystąpienia majaczenia u pacjentów hospitalizowanych w OIT, jednakże wymagane są dalsze badania nad jej skutecznością [51–57].

Celem optymalizacji oceny, zapobiegania oraz leczenia pacjentów OIT, opracowano pakiet opieki ABCDEF (Rycina 8). Opiera się on na dowodach naukowych i stanowi prosty poradnik dla personelu medycznego, zawierający jasno określone elementy, które umożliwiają wszechstronną opiekę nad pacjentem w OIT z wykorzystaniem multidyscyplinarnego zespołu i rodziny chorego. Pakiet ten obejmuje: ocenę, zapobieganie i leczenie bólu (Asses, Prevent and Manage Pain), próby spontanicznego wybudzenia i oddychania (Both Spontaneous Awakening Trials; SAT, Spontaneous Breathing Trials; SBT), wybór leku przeciwbólowego i sedacji (Choice of analgesia and sedation), delirium: ocena, zapobieganie i zarządzanie (Delirium: Assess, Prevent and Manage), wczesną aktywność i ćwiczenia (Early mobility and Exercise), a także zaangażowanie i udział rodziny w procesie leczenia (Family engagement and empowerment) [58–61].



Rycina 8. Pakiet ABCDEF

Źródło: opracowanie własne

2.4.2 Strategia farmakologicznego i nefarmakologicznego postępowania

Podstawowym mechanizmem leczenia majaczenia w ciężkim stanie, jest wczesne leczenie chorób zaburzających hemostazę organizmu, które to prowadzą do jego rozwoju. Istotnym elementem postępowania jest także ocena aktualnie przyjmowanych przez chorego leków, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które mogą przyczyniać się do rozwoju majaczenia lub je nasilać. Nieprawidłowe zastosowanie leków przeciwbólowych, uspokajających lub aksjolitycznych może paradoksalnie powodować wzrost pobudzenia u chorych z majaczeniem, w momencie, gdy działanie tych leków słabnie. Wytyczne postępowania klinicznego w profilaktyce i leczeniu bólu, pobudzeniu/sedacji, delirium, bezdechu i zaburzeń snu u dorosłych pacjentów hospitalizowanych w OIT (PAIDS, ang. *Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility and Sleep Disruption*), nie zalecają stosowania rywastygminy w leczeniu majaczenia. W przypadku nowszych leków przeciwpsychotycznych takich jak kwetiapina/olanzapina istnieją doniesienia, że ich zastosowanie skraca czas trwania majaczenia. Nie zaleca się stosowania deksmedetomidyny, ketaminy lub β -hydroksy β -metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA – statyny), w celu prewencji i profilaktyki majaczenia. Według aktualnych standardów postępowania, haloperidol lub inny lek przeciwpsychotyczny może być stosowany w krótkotrwałym leczeniu. Pozwala to prowadzić skuteczną terapię u pacjentów doświadczających znacznego niepokoju, lęku, omamów czy pobudzenia i stanowiących zagrożenie zarówno dla siebie jak i otoczenia. Długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych może prowadzić do znacznej zachorowalności i dlatego też leki z tej grupy należy stosować do czasu ustąpienia niepokojących objawów [62].

W przypadku dorosłych pacjentów OIT wentylowanych mechanicznie z epizodem majaczenia uniemożliwiającym odzwyczajenie od respiratora lub ekstubację, wytyczne PAIDS zalecają leczenie deksmedetomidyną [62]. Zalecenie to zostało potwierdzone i poparte przez ekspertów w licznych badaniach, co stanowi korzystną ścieżkę postępowania w leczeniu majaczenia z zastosowaniem deksmedetomidyny [63–66].

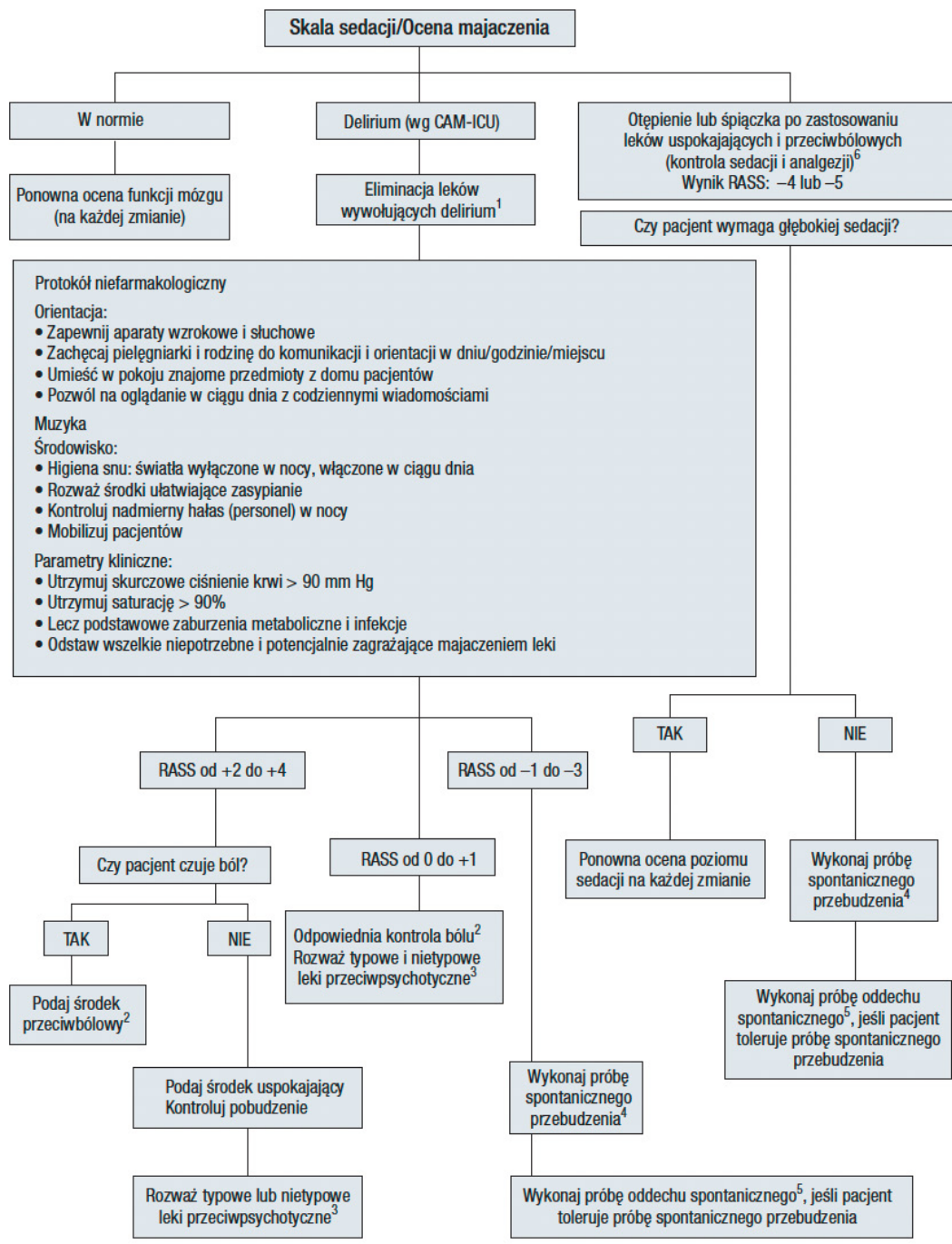
Liczne badania sugerują korelację pomiędzy niedoborem tiaminy, a rozwojem majaczenia. Doniesienia te, wskazują także na potencjalne korzyści z suplementacji tiaminy w odniesieniu do częstości występowania majaczenia. Z uwagi na zbyt małą liczbę badań, nie można jednoznacznie wyciągnąć wniosków w jaki sposób i z jakim skutkiem należy stosować tiaminę w profilaktyce i leczeniu majaczenia [67–71].

Czynniki środowiskowe wywierają istotny wpływ na rozwój i występowanie majaczenia. Personel OIT powinien dążyć do uzyskania optymalnych warunków otoczenia chorego, tak aby ograniczyć do minimum liczbę zbędnych bodźców docierających do ośrodkowego układu

nerwowego pacjenta. Działania te powinny opierać się na: ograniczeniu hałasu, ekspozycji na światło w ciągu nocy, zapewnieniu optymalnej temperatury otoczenia, ograniczeniu zakłócania odpoczynku nocnego. Istotnym elementem niefarmakologicznych metod leczenia majaczenia jest codzienna rehabilitacja dostosowana do stanu klinicznego pacjenta, terapia zajęciowa czy obecność osób bliskich, co wchodzi w skład omówionego powyżej pakietu strategii ABCDEF. Niezwykle ważnym elementem postępowania jest także zapewnienie choremu sprawnej komunikacji z otoczeniem, aparatu słuchowego i okularów, jeżeli wcześniej takie wyroby medyczne były przez chorego stosowane. Wsparcie psychologiczne w okresie ciężkiej choroby oraz terapia zajęciowa stanowią ważny element uzupełniający terapie medyczne [72,73].

2.4.3 Protokół postępowania w majaczeniu/delirium stanu ciężkiego

Aktualny standard leczenia majaczenia/delirium chorego w ciężkim stanie opiera się na postępowaniu skoordynowanym. Poniżej na rycinie 9 zaprezentowano zbiorczy protokół postępowania w majaczeniu stanu ciężkiego. Protokół ten stanowi drogowskaz postępowania dla klinicystów w skutecznym rozpoznawaniu i leczeniu epizodów majaczenia wśród pacjentów hospitalizowanych w OIT. Istotnym elementem postępowania terapeutycznego jest uwzględnienie działań niepożądanych farmakoterapii. Do potencjalnych działań niepożądanych leków stosowanych w leczeniu majaczenia zalicza się: wydłużenie odstępu QT i zagrażające arytmie serca, zaburzenia oddychania, ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, czy bradykardii indukowanej zastosowaniem deksmedetomidyny. Przekłada się to na aspekt praktycznym, w którym postępowanie farmakologiczne ma zastosowanie po wyczerpaniu niefarmakologicznych ścieżek postępowania terapeutycznego.



Rycina 9. Protokół postępowania w majaczeniu stanu ciężkiego [37]

3. SEN

Sen to stan spokoju behawioralnego z wysokim progiem pobudzenia [74]. Zarówno ilość jak i jakość snu ma fundamentalne znaczenie dla prawidłowego zdrowia fizycznego i psychicznego człowieka. Sen jako fizjologiczny proces zachodzący w wielu ośrodkach w mózgowiu, stanowi istotny element właściwego funkcjonowania wszystkich układów ludzkiego organizmu. [75]. Już w starożytności naukowcy, badacze, filozofowie zadawali dwa podstawowe pytania – czym jest sen? I jak śpimy? [76]. Ponad 2000 lat temu, Lucretius uznawał sen za brak czuwania. W 1830 roku Marciniś zaproponował modyfikację definicji Lucretiusa, uznając sen za „zawieszenie wyższych doznań zmysłowych, w których funkcje dobrowolne ulegają zawieszeniu, a funkcje niezależne od woli takie jak cykl oddechowy czy inne funkcje podlegające kontroli autonomicznego układu nerwowego pozostają nienaruszone” [76]. Sen nie stanowi więc statycznego stanu behawioralnego [74].

Współcześnie badacze definiują sen na podstawie dwóch kryteriów: behawioralnego i fizjologicznego. W oparciu o kryteria fizjologiczne, sen dorosłego człowieka dzieli się na dwie niezależne fazy: sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (rapid eye movement – REM) i sen z wolnym ruchem gałek ocznych (Non-rapid eye movement – NREM) [75,77]. Ponadto fazę snu NREM dzieli się na etapy zwane snem wolnofalowym (slow-wave sleep – SWS). Każdy z etapów snu jest wyjątkowy i może być zobrazowany między innymi w polisomnografii (PSG), elektroencefalografii (EEG), elektromiografii (EMG) czy też elektrookulogramie (EOG). Właściwie modelowany sen obejmuje 4–5 cykli z poszczególnych faz, a każda z tych faz winna trwać około 90 minut, obejmując zarówno sen płytki jak i głęboki, przerywany fazą REM [74].

Zaburzenia snu stanowią znaczący problem dla zdrowia publicznego populacji światowej. Utrata prawidłowego procesu zasypiania i snu wynikająca z wymagań zawodowych w tym pracy zmianowej, przyczynia się do zaburzeń koncentracji, uwagi, funkcji poznawczych, a tym samym może prowadzić do rozwoju zaburzeń w zakresie innych procesów fizjologicznych [78]. Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu nad snem wskazują powiązanie pomiędzy niewystarczającą lub złą jakością snu a występowaniem chorób cywilizacyjnych jak otyłość, cukrzyca, choroby układu krążenia, depresja, choroba Alzheimera, zaniki pamięci czy pogorszenie funkcji uwagi i skupienia. Brak snu wiąże się również z wzrostem ryzyka uzależnienia między innymi od alkoholu, narkotyków, wzrostem ryzykownych zachowań czy agresywnością [79].

3.1 Fizjologia snu

Architektura snu to podstawowy sposób, w jakim sen jest zorganizowany i przebiega w organizmie. Sen występuje w stosunkowo przewidywalnym cyklicznym wzorcu, pomiędzy dwiema fazami: sen bez szybkiego ruchu gałek ocznych i sen z szybkim ruchem gałek ocznych. Sen NREM podzielony jest na cztery stadia, które stanowią kontinuum względnej głębokości. Każde z tych stadiów ma swoje unikalne cechy, różnice we wzorcach fal mózgowych, ruchu gałek ocznych czy napięciu mięśni [80].

Sen rozpoczyna się od krótkiego okresu fazy NREM stadium 1, po którym następuje faza NREM stadium 2. W dalszym etapie obserwuje się przejście do NREM stadium 3, a następnie fazę końcową odpowiadającą szybkiemu ruchowi gałek ocznych, czyli REM. Całość fazy NREM stanowi około 75% do 80% całkowitego snu, a faza REM stanowi pozostałe 20% do 25% snu. Ta progresja przez fazy snu zachodzi w opisanej kolejności zdarzeń powtarzanych przez całą noc przez różny czas. Początkowy cykl trwa od 70 do 100 minut, aby w pełni się zakończyć. Pozostałe cykle trwają od 90 do 120 minut każdy. Ilość REM w każdym cyklu postępuje przez całą noc, od minimalnej na początku snu, by ostatecznie wynosić do 30% cyklu później w nocy. Łącznie typowo w ciągu nocy występuje 4 do 5 cykli [81].

Etap NREM 1 to płytki etap snu, w którym nadal dochodzi do łatwego wybudzenia. Trwa on od 1 do 7 minut. Rytmiczne fale alfa charakteryzujące elektroencefalogram (EEG) są o częstotliwości od 8 do 13 cykli na sekundę. Etap NREM 2 trwa około 10 do 25 minut w początkowym cyklu snu. Etap ten postępuje, pochłaniając 50% całkowitego cyklu snu w późniejszym okresie nocy. Etap 2 jest znacznie głębszym stanem snu niż etap 1, ale nadal w trakcie jego trwania przy silnej stymulacji dochodzi do łatwego wybudzenia. Aktywność fal mózgowych w EEG to niskonapięciowe „wrzeciona snu i kompleksy K”. Obecne teorie sugerują, że konsolidacja pamięci następuje głównie w tym etapie. Etap 3 i 4 określane są razem jako sen wielofalowy (SWS), który w większości występuje w pierwszej części nocy. Stadium 3 trwa tylko kilka minut i stanowi około 3 do 8 procent snu. EEG wykazuje zwiększoną aktywność wysokonapięciową, wolnofalową. Etap 4 fazy NRM trwa około 20 do 40 minut w pierwszym cyklu i stanowi około 10 do 15 procent snu. Próg pobudzenia jest najwyższy w etapie 4 fazy NREM snu. Charakterystyczną jego cechą jest zwiększona ilość aktywności wysokonapięciowej, wolnofalowej w EEG [82].

Sen REM jest definiowany przez obecność zdesynchronizowanej (niskonapięciowej, mieszanej częstotliwości) aktywności fal mózgowych, atonii mięśni i serii szybkich ruchów gałek ocznych [77]. Podczas początkowego cyklu snu okres REM może trwać od 1 do 5 minut. Ulega on stopniowemu wydłużeniu w miarę postępu snu. EEG w fazie REM to obserwuje się „fale piły”, fale theta i wolne fale alfa w zdesynchronizowanym zestawie wzorców [83].

3.2 Mechanizm powstawania snu

Mechanizm, w efekcie którego sen jest generowany i utrzymywany stanowi równowagę pomiędzy dwoma systemami zlokalizowanymi w mózgu, tzn. procesami homeostatycznymi. Procesy te odpowiadają funkcjonalnie za „potrzebę snu” oraz rytmem dobowym, który jest wewnętrznym zegarem dla cyklu snu i czuwania. Generowanie snu jest inicjowane w jądrze przedwzrokowym brzuszno-bocznym przedniego podwzgórza. Sen prowadzi do zahamowania obszarów pobudzenia mózgu, w tym jądra guzowato-suteczkowego, bocznego podwzgórza, miejsca sinawego, szwu grzbietowego, jądra nakrywki boczno-grzbietowej i jądra nakrywki szypułkowo-mostowej. Neurony hipokretyny (oreksyny), w bocznym podwzgórzu ułatwiają ten proces na skutek działania synergistycznego. Sen NREM jest funkcjonalną przerwą między pniem mózgu a wzgórzem i korą, utrzymywany przez hiperpolaryzujące neurony GABA. Neurony korowo-wzgórzowe stymulując wzgórze, powodują hiperpolaryzację neuronów siatkowatych wzgórza. Proces ten wytwarza fale delta zarówno ze źródeł siatkowatych wzgórza, jak i piramidowych kory. Koreluje to ze zmieniającymi się etapami 1–3 NREM. Sen REM jest generowany przez „neurony REM-on” w neuronach cholinergicznym śródmózgowia i mostu. Jądro szypułkowo-mostowe nakrywki i jądro boczne grzbietowe neuronu nakrywki, wyzwalają zdesynchronizowane fale korowe. Rytm dobowy jest to cykliczna natura organizmu w zakresie potrzeby snu. Podwzgórze kontroluje go za pośrednictwem jądra nadskrzyżowaniowego z bodźcami sensorycznymi z drogi siatkówkowo-podwzgórzowej na podstawie poziomów światła wykrywanych z siatkówki oka. Rytm dobowy trwa około 24,2 godziny na cykl. Wykazano, że melatonina, produkowana w szyszynce, jest modulatorem rytmu dobowego, którego stężenia różnią się w zależności od poziomu światła. Poziomy melatoniny są najwyższe w nocy i spadają w ciągu dnia [84].

3.3 Charakterystyka, diagnostyka i leczenie zaburzeń snu w OIT

3.3.1. Charakterystyka zaburzeń snu u pacjentów krytycznie chorych

Zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (circadian rhythm sleep-wake disorders – CRSWD), stanowią grupę zaburzeń, w skład której wchodzi zaburzenia endogenne i egzogenne [85,86]. Do zaburzeń endogennych zalicza się: zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania (delayed sleep-wake phase disorder – DSWPD), zaburzenia z przyspieszoną fazą

snu i czuwania (advanced sleep-wake phase disorder – ASWPD), zaburzenie z innym niż 24-godzinny rytmem snu i czuwania (non-24-hour sleep-wake rhythm disorder – N24SWD), zaburzenia z nieregularnym rytmem snu i czuwania (irregular sleep-wake rhythm disorder – ISWRD). Do zaburzeń egzogennych z kolei zalicza się: zaburzenia snu i czuwania związane z pracą (shift work disorder – SWD) oraz zaburzenia związane ze zmianą strefy czasowej [87].

Architektura snu różni się u każdego człowieka [88]. Mimo, że całkowity czas snu pacjenta w trakcie pobytu w OIT, w ciągu 24 godzin, jest podobny do czasu snu osoby niehospitalizowanej, badania donoszą o zasadniczej różnicy w jego architekturze. Połowa snu pacjenta w stanie krytycznym przypada na godziny dzienne, a etap 1 i 2 stanowią największy procent całkowitego czasu snu. Czas trwania i częstotliwość snu SWS i REM ulegają skróceniu, a częste wybudzenia prowadzą do dużej fragmentacji snu. Zmienione wzorce snu, podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, ulegają normalizacji po kilku dniach, choć w niektórych przypadkach mogą ulec utrwaleniu i utrzymywać się po przeniesieniu na inny oddział [89]. Około 60% pacjentów wypisanych z oddziału intensywnej terapii, cierpi na zaburzenia snu lub deprywację snu [90]. W badaniu przeprowadzonym przez Wilcox i wsp., 61% chorych po wypisie z OIT miało uporczywe zaburzenia snu [91].

Stan zapalny u pacjentów krytycznie chorych może zaburzać rytmiczność dobową markerów chronobiologicznych. Jak wykazali w badaniu Haimovicha i wsp., podanie dożylniej endotoksyny ochotnikom zmieniło ekspresję genu zegara dobowego w leukocytach krwi obwodowej, co świadczy o rozbieżności zegarów centralnych i obwodowych w modulacji odpowiedzi zapalnej [92]. Z kolei Mundigler i wsp., oceniając zaburzenia rytmu dobowego u 17 pacjentów z sepsą, 7 pacjentów bez sepsy i 21 osób kontrolnych przyjętych do OIT, wykazali utratę rytmiczności dobowej, bez spadku 6-sulfatoksymelatoniny w ciągu dnia u pacjentów z sepsą [93]. Li i wsp., zaobserwowali, że u pacjentów z sepsą dochodzi do zmiany w dobowym rytmie wydzielania melatoniny zmniejszonej ekspresji Cry-1 i Per-2 oraz wzrostu poziomu TNF- α i IL-6 [94]. Dodatkowo wykazano, że ekspresja genów rytmu dobowego obwodowego, jest tłumiona niezależnie od rytmiczności melatoniny. Potwierdza to teorię niezależności i rozłączenia centralnego zegara biologicznego od zegara tkankowo-specyficznego [89].

W tabeli 4 zebrano i przedstawiono najczęściej występujące rodzaje zaburzeń snu u pacjentów krytycznie chorych hospitalizowanych w OIT, ich charakterystykę, czynniki ryzyka i metody leczenia.

Tabela 4. Najczęstsze zaburzenia snu u pacjentów krytycznie chorych – charakterystyka, czynniki ryzyka i metody interwencji ogólnej [95]

Zaburzenia snu	Charakterystyka	Czynniki ryzyka/przyczyny	Metody interwencji ogólnej
Deprywacja snu	<ul style="list-style-type: none"> * Brak wystarczająco regeneracyjnego snu wywołujący objawy fizyczne lub psychiczne i wpływający na normalną sprawność 	<ul style="list-style-type: none"> * Leki * Zaburzenia neurologiczne i/lub psychiatryczne * Środowisko OIT – hałas, oświetlenie * Ból * Niewłaściwa higiena * Czynniki stresogenne 	<ul style="list-style-type: none"> * Analiza leków stosowanych przez pacjenta pod kątem działań niepożądanych i potencjalnych objawów odstawiennych zaburzających sen * Leczenie podstawowych chorób * Kontrola czynników środowiska zakłócających sen * Minimalizacja zbędnych przerw w godzinach snu pacjenta * Korekta ustawień respiratora w celu redukcji zaburzeń synchronizacji oddechu i bezdechu * Edukacja na temat higieny snu * Leczenie wcześniej rozpoznanych zaburzeń snu
Bezsenność	<ul style="list-style-type: none"> * Przejściowe lub przewlekłe trudności z zasypianiem, utrzymaniem snu lub zbyt wczesnym budzeniem się pomimo prawidłowych warunków do spania * Upośledzenie funkcji codziennych 	<ul style="list-style-type: none"> * Podeszły wiek * Płeć żeńska * Leki i substancje psychoaktywne * Zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne * Niewłaściwa higiena snu * Czynniki stresogenne * Istnieje zaburzenia snu 	<ul style="list-style-type: none"> * Redukcja czynników wywołujących i utrwalających bezsenność * Strategie poprawiające higienę snu * Terapia behawioralno-poznawcza * Techniki relaksacyjne * Właściwa krótkotrwała farmakoterapia
Obturacyjny bezdech senny	<ul style="list-style-type: none"> * Powtarzające się ustanie lub zmniejszenie przepływu powietrza, pomimo zachowania prawidłowego napędu oddechowego spowodowane częściową lub całkowitą niedrożnością dróg oddechowych podczas snu 	<ul style="list-style-type: none"> * Zaawansowany wiek * Płeć męska * Menopauza * Otyłość * Chrapanie * Palenie tytoniu * Częste spożywanie alkoholu * Leki uspokajające, zwiotczające mięśnie, opioidy * Niewydolność serca, akromegalia, udar mózgu, schorzenia nerwowo-mięśniowe 	<ul style="list-style-type: none"> * Strategie poprawiające higienę snu * CPAP * Chirurgia górnych dróg oddechowych
Centralny bezdech senny	<ul style="list-style-type: none"> * Powtarzające się zatrzymanie przepływu powietrza podczas snu spowodowane utratą napędu oddechowego * Może być pierwotny lub wtórny do występowania innych chorób towarzyszących 	<ul style="list-style-type: none"> * Choroby serca, nerek (niewydolność serca, niewydolność nerek) * Choroby neurologiczne (udar mózgu, urazy głowy, uszkodzenie pnia mózgu) * długotrwałe stosowanie opioidów * Oddychanie na dużych wysokościach 	<ul style="list-style-type: none"> * Leczenie przyczyny centralnego bezdechu sennego * Strategie poprawiające higienę snu * Unikanie środków o działaniu depresyjnym na układ oddechowy * Tlenoterapia * Farmakoterapia (acetazolamid, teofilina)
Parasomnie	<ul style="list-style-type: none"> * Zjawiska fizyczne lub doświadczone występujące w czasie snu, objawiające się aktywnością mięśni szkieletowych lub autonomicznego układu nerwowego (np. koszmary senne, wybudzenie z dezorientacją, lunatykowanie) 	<ul style="list-style-type: none"> * Rodzinny wzorzec wybudzeń dezorientacyjnych * Czynniki ryzyka koszmarów sennych (amfetamina, barbiturany, agoniści dopaminy) * Alkohol 	<ul style="list-style-type: none"> * Terapia behawioralna * Psychoterapia * Strategie poprawiające higienę snu

Zespół niespokojnych nóg i okresowe zaburzenia ruchu kończyn	*Zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się potrzebą poruszania kończynami dolnymi, pojawiające się lub nasilające w okresach bezczynności i ustępujące w ruchu	* Płeć żeńska * Niedokrwistość z niedoboru żelaza * Mocznicza * Cięża * Neuropatia obwodowa * Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi * Choroba Parkinsona * Cukrzyca * Reumatoidalne zapalenie stawów * Alkohol, kofeina * Leki: SSRI, TCA, leki przeciwhistaminowe, neuroleptyki, antagoniści dopaminy)	* Leczenie przyczyn wyzwalających * Strategie poprawiające higienę snu * Suplementacja żelaza * Leki dopaminowe * Leki przeciwdrgawkowe * Klonidyna
Zaburzenia snu związane z rytmem dobowym	* Spowodowane jest nawracająca lub uporczywą niezgodnością pomiędzy pożądanym harmonogramem snu a dobowym rytmem snu i czuwania * Może wiązać się z bezsennością lub nadmierną sennością w ciągu dnia	* Wczesne chodzenie spać i wczesne budzenie * Późne chodzenie spać i wczesne budzenie się * Nieregularny rytm snu i czuwania związany z chorobami neurologicznymi (np. demencją)	* Strategie poprawiające higienę snu * Terapia jasnym światłem * Chronoterapia * Melatonina

3.3.2 Diagnostyka zaburzeń snu u pacjentów krytycznie chorych

Ocena zaburzeń snu może być utrudniona, zwłaszcza na początku ostrej choroby, urazu lub po operacji. W miarę stabilizacji się stanu klinicznego pacjenta, zespół oddziału intensywnej terapii może ocenić w jakim stopniu środowisko OIT, leki i stosowane metody leczenia przyczyniają się do zaburzeń snu. Ocenę zaburzeń snu można podzielić na obiektywną, subiektywną i behawioralną. W tabeli 5 przedstawiono wybrane narzędzia diagnostyczne do rozpoznawania zaburzeń snu i ich przydatność w warunkach OIT [95].

Tabela 5. Wybrane narzędzia diagnostyczne do rozpoznawania zaburzeń snu i ich przydatność w warunkach OIT [95]

Narzędzie diagnostyczne	Opis
NARZĘDZIA OBIEKTYWNE	
Polisomnografia (PSG)	<ul style="list-style-type: none"> * Test diagnostyczny przeprowadzany w laboratorium snu * Badanie rejestruje wiele zmian fizjologicznych zachodzących w poszczególnych fazach snu * Czujniki urządzenia rejestrują takie składowe jak: aktywność mózgu, przepływ powietrza, wysiłek oddechowy, saturację, EKG, ruchy mięśni oczu, żuchwy i kończyn dolnych * Stosowanie PSG w warunkach OIT jest możliwe, choć badanie ma ograniczony dostęp i jest kosztowne
Indeks bispektralny (BIS)	<ul style="list-style-type: none"> * Stanowi miarę poziomu świadomości poprzez algorytmiczną analizę EEG pacjenta w skali od 0 do 100, co reprezentuje aktywność elektryczną kory mózgu (0 oznacza ciszę korową, a 100 całkowite rozbudzenie i czujność) * Wynik BIS koreluje z różnymi fazami snu
Wielokrotny test latencji snu (MSLT)	<ul style="list-style-type: none"> * Badanie pozwala na obiektywny pomiar fizjologicznej tendencji do zasypiania w ciszy, co pozwala na ocenę niewyjaśnionej wzmożonej senności w ciągu dnia lub podejrzenia narkolepsji
NARZĘDZIA BEHAWIORALNE	
Aktygrafia nadgarstka	<ul style="list-style-type: none"> * Rejestruje okresy aktywności i jej brak (okres odpoczynku i snu) wykorzystując czujniki wykrywające ruch * Dostarcza informacji o latencji snu, okresach nocnych wybudzeń, całkowitej ilości snu i czasie czuwania * Ograniczenia u pacjentów OIT dotyczy zmniejszonej ruchliwości chorego wybijające z sedacji, unieruchomienia czy osłabienia
NARZĘDZIA SUBIEKTYWNE	
Skala Richmond (RASS) Narzędzie pielęgniarskie do komunikowania się w czasie uspokojenia/sedacji (NICS)	<ul style="list-style-type: none"> * Skala RASS i NICS nadają się do użytku klinicznego i są dokładniejsze niż subiektywne oceny snu * Oceniają czujność i pobudliwość w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne
Codzienny dziennik snu	<ul style="list-style-type: none"> * Samodzielne zapisywanie wzorców snu i czuwania * Przydatny w diagnozowaniu zaburzeń snu, zaburzeń rytmu domowego snu oraz w monitorowaniu skuteczności leczenia * Dziennik snu może być używany wspólnie z aktyografią nadgarstka
Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ)	<ul style="list-style-type: none"> * Wystandaryzowane narzędzie pomiaru trudności ze snu w warunkach klinicznych * Ocenia cztery domeny snu i zachowania dziennego: zasypianie, jakość snu, wybudzanie się, zachowanie po przebudzeniu
Skala snu Verrana/Snydera-Halperna (VSH) Kwestionariusz snu Richardsona-Campbella (RCSQ) Kwestionariusz snu na oddziale intensywnej terapii	<ul style="list-style-type: none"> * Skale służące ocenie snu u pacjentów OIT * Umożliwiają ocenę snu nocnego * Stosowane u pacjentów przytomnych i stabilnych
Skala senności Epworth (ESS) Skala senności Stanford (SSS) Wskaźnik jakości snu Pittsburgh (PSQI)	<ul style="list-style-type: none"> * Dostarczają cennych informacji na temat jakości snu, ilości, nawyków dotyczących snu * Dostarczają informacji o rytmach dobowych poprzez śledzenie senności i czuwania w ciągu dnia * Są krótkie i łatwe w użyciu w warunkach klinicznych * Skala ESS składa się z 8 pytań mierzących ogólną skłonność do zasypiania w różnych warunkach * Skala SSS, to krótka 7-punktowa miara percepcji senności, obejmuje zakres od całkowicie rozbudzony, pełen energii i czujny do niezdolny do rozbudzenia z nieuchronnym zaśnięciem * PSQI ocenia 19 elementów, które oceniają jakość snu i zaburzenia snu w ciągu 1 miesiąca

3.3.3 Niefarmakologiczne i farmakologiczne metody poprawy snu u pacjentów krytycznie chorych

Sen regeneracyjny stanowi istotny element w procesie powrotu do zdrowia po przebytej ciężkiej chorobie. W tabeli 6 przedstawiono niefarmakologiczne i farmakologiczne strategie postępowania mające na celu poprawę snu u pacjentów krytycznie chorych hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii [96].

Tabela 6. Niefarmakologiczne i farmakologiczne strategie poprawy snu u pacjentów hospitalizowanych w OIT [96]

Niefarmakologiczne i farmakologiczne strategie postępowania	
Postępowanie niefarmakologiczne	
Wyrównanie światło-ciemność	* Minimalizacja ekspozycji na światło w ciągu nocy * Maski na oczy
Redukcja narażenia na hałas	* Zatyczki do uszu * Minimalizacja czynności związanych z opieką w godzinach nocnych, prawidłowe ustawienie alarmów maszyn
Zmniejszenie narażenia na cierpienie psychiczne	* Kontrola i ocena bólu * Kontrola niepokoju * Unikanie stosowania leków generujących majaczenie/delirium * Monitorowanie i unikanie nagłego odstawiania leków
Postępowanie farmakologiczne	
Melatonina	* Może poprawić długość i wydajność snu * Zalecana dawka to 10 mg podawana o godzinie 21:00 [97] * Nie wpływa na rozwój majaczenia/delirium
Agoniści receptora melatoniny	* Brak udowodnionego wpływu na sen * Mogą zmniejszać nasilenie majaczenia/delirium [98]
Deksmedetomidyna	* W RASS od -1 do +2 w dawce 0,1–1,4 g/kg/h zwiększa całkowity czas snu i jego wydajność [99] * Zmniejsza nasilenie majaczenia

Do niefarmakologicznych strategii postępowania w poprawie jakości snu o udowodnionym znaczenia klinicznym zalicza się: maski na oczy, zatyczki do uszu, muzykoterapię, aromaterapię oraz pakiety multidyscyplinarne [100–103].

Pakiety multidyscyplinarnego postępowania u pacjentów krytycznie chorych wykazały istotny wpływ na przeżywalność, długość pobytu w OIT, ponowne ryzyko przyjęcia do OIT, ryzyko wdrożenia i czas trwania wentylacji mechanicznej oraz wpływ na rozwój i nasilenie majaczenia/delirium [104,105]. Zintegrowany system postępowania, oparty na kontroli światła w ciągu nocy oraz redukcji hałasu, u pacjentów bez zaburzeń falkcji poznawczych czy z epizodem majaczenia/delirium, znacząco poprawia jakość snu [106]. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami, najistotniejsze elementy pakietu multidyscyplinarnego obejmują: minimalizację hałasu, światła i ograniczenie czynności pielęgnacyjnych pacjenta przebywającego w OIT w godzinach nocnych [107,108].

Farmakologiczne postępowanie, wspierające prawidłowy sen w ostatnich czasach opiera się na stosowaniu melatoniny i deksmedetomidyny. Deksmetomidyna budzi duże nadzieje w optymalizacji snu u pacjentów krytycznie chorych [99, 109, 110]. W badaniu przeprowadzonym przez Alexopoulou i wsp., na podstawie 57 godzinnej polisomnografii wykazano, że lek ten stosowany w ciągłej miareczkowanej infuzji dostosowanej do skali RASS od -1 do -2, wiąże się ze znaczną wydajnością snu, całkowitego czasu snu (TST) oraz redukcją fragmentacji snu. Nie odnotowano istotnego wpływu na fazę SWS czy fazę REM, ale udowodniono korzystny wpływ na deksmedetomidyny na przesunięcie dominującej fazy snu dziennego na czas nocny [111]. Do podobnych wniosków doszedł zespół badaczy Zhang i wsp., potwierdzając tezę korzystnego wpływu deksmedetomidyny na fazy snu [112]. Deksmetomidyna poprzez swoje pozytywne działanie na sen, wiąże się także z redukcją pooperacyjnych epizodów majaczenia [113,114].

Terapeutyczna rola melatoniny mimo, iż wymaga dalszych badań, u pacjentów krytycznie chorych subiektywnie poprawia jakość snu [115,116]. W badaniu przeprowadzonym przez Shilo i wsp., małe dawki melatoniny wydłużały czas trwania i poprawiały jakość snu, chociaż całkowity czas snu badany za pomocą aktygrafii pozostawał krótszy niż w grupach kontrolnych [117]. Agonista receptora melatoniny – ramelteon (nieдоступny w Polsce), poza zmniejszeniem częstości występowania i czasem trwania majaczenia/delirium, skraca także czas pobytu chorego w OIT i zmniejsza częstość nocnych wybudzeń [98]. Podwójni antagoniści receptora oreksyny są stosunkowo nową grupą leków, wpływającą korzystnie na sen poprzez blokowanie receptora oreksyny, który fizjologicznie sygnalizuje konieczność utrzymania stanu czuwania [118]. Pomimo, że nadal brakuje dowodów na poparcie tezy poprawy jakości snu po zastosowaniu inhibitorów receptora oreksyny, w kilku retrospektywnych badaniach wykazano znaczną redukcję częstości występowania majaczenia/delirium w warunkach opieki doraźnej [119,120].

4. POST INTENSIVE CARE SYNDROME (PICS)

4.1 Charakterystyka i przyczyny rozwoju PICS

Zespół zaburzeń po Intensywnej Terapii (Post Intensive Care Syndrome; PICS), stanowi długotrwałe upośledzenie funkcji poznawczych, fizycznych i zaburzeń z zakresu zdrowia psychicznego, u pacjentów oddziału intensywnej terapii [121–124]. Według aktualnych doniesień, upośledzenie funkcji poznawczych może dotyczyć od 30 do 80% pacjentów, którzy przeżyli pobyt w OIT, a ich nasilenie może mieć różny stopień i trwać latami [121,125].

Zaburzenia psychiczne obejmujące lek, depresję czy zespół stresu pourazowego, występują u ok. 8–57% pacjentów, zaś upośledzenie fizyczne dotyka 25–80% chorych [121,125,126]. Pacjenci, którzy przeżyli hospitalizację w OIT, mogą także rozwinąć dodatkowe niepożądane objawy takie jak: duszność, ból, zaburzeni funkcji seksualnych, upośledzenie tolerancji wysiłku czy czynności płuc [127,128].

W przeglądzie systematycznym obejmującym 89 publikacji, zidentyfikowano 60 czynników ryzyka zespołu PICS, z których około połowa została powiązana jako czynniki ryzyka zależne od pacjenta, a druga połowa jako czynniki związane z OIT. Podeszły wiek, płeć żeńska, obecny wywiad w kierunku chorób i zaburzeń psychicznych, złe doświadczenia pacjentów w OIT, w tym negatywne wspomnienia z pobytu w oddziale intensywnej terapii, historia spożywania alkoholu czy majaczenie, stanowią istotny predyktor rozwoju upośledzeni fizycznego, psychicznego i/lub poznawczego i określane są jako nie podlegające modyfikacji/ interwencji [129–132]. Do czynników modyfikowalnych, podlegających działaniom interwencyjnym zaliczono stany chorobowe pacjenta obejmujące m.in. zespół ostrej niewydolności wielonarządowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej, sepsę, wstrząs i inne schorzenia prowadzące do hipoperfuzji i niedotleniania, skutkującego trwałym uszkodzeniem tkanki nerwowej mózgu, naczyń czy mięśni [133]. Opublikowane przez Ramnaraind i wsp., badania, sugerują wpływ ciężkiej sepsy na rozwój przewlekłego bólu u pacjentów z PICS [134]. Dodatkowo, występowanie upośledzenia funkcji poznawczych u chorych z PICS, może być uwarunkowane częstotliwością, czasem trwania i stopniem nasilenia majaczenia w trakcie pobytu w OIT [132].

Specyficzne metody leczenia, jak i środowisko oddziału intensywnej terapii mogą przyczyniać się do pojawienia się PICS. Doniesienia naukowe sugerują, że leki takie jak: opioidy, benzodiazepiny, środki znieczulające, leki wazoaktywne czy glikokortykosteroidy sprzyjają upośledzeniu funkcji poznawczych u chorych z PICS [132]. Ponadto, substancje blokujące

przewodnictwo w płycie nerwowo-mięśniowej i neurotoksyczne leki przeciwdrobnoustrojowe, mogą przyczyniać się do upośledzenia fizjologicznych funkcji organizmu [135]. Terapie inwazyjne, w tym długotrwała wentylacja mechaniczna, unieruchomienie, terapia nerkozastępcza oraz głośne, jasne i ograniczone środowisko OIT, stanowią istotny czynnik rozwoju PICS [136,137].

W tabeli 7 zaprezentowano i omówiono charakterystykę kliniczną Zespołu zaburzeń po Intensywnej Terapii.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna PICS

Rodzaj dysfunkcji	Cechy charakterystyczne
Zaburzenia fizyczne	<p>* Głównym upośledzeniem fizycznym jest osłabienie nabyte w OIT (ICU-AW), nabyte zaburzenia połykania (ICU-ASD), osłabienie mięśni, bezsenność. Ponadto zaburzenia fizyczne obejmują: zmęczenie, zmniejszenie masy kostnej, patologiczne złamania kości, utratę apetytu, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia hormonalne, przewlekły ból [138]</p> <p>* ICU-AW stanowi zespół osłabienia kończyn wynikający z dysfunkcji nerwowo-mięśniowej pojawiającej się bez wyraźnej przyczyny poza samą aktualną ciężką chorobą. Obejmuje on przede wszystkim osłabienie i zmniejszenie napięcia mięśni, zanik mięśni, łagodny paraliż czy tetraplegię. Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej klasyfikuje ICU-AW na 3 podkategorie: polineuropatia w przebiegu chorób krytycznych (CIP), miopatia w przebiegu chorób krytycznych (CIM) i mioneuropatia w przebiegu chorób krytycznych (CIMN). CIP jest najczęstszym typem ICU-AW, ze wskaźnikiem zapadalności wynoszącym ok. 50% [133,139,140]</p> <p>* ICU-ASD rozwijają się najczęściej na skutek intubacji, tracheotomii, uszkodzenia OUN, nieprawidłowości sensorycznych i dysfunkcji nerwowo-mięśniowej. Najczęstszą postacią ICU-ASD jest dysfagia po intubacji [141,142]</p>
Zaburzenia poznawcze	<p>* Zaburzenia funkcji poznawczych w PICS obejmują: upośledzenie pamięci długotrwałej, dezorientację, zaburzenia uwagi, mowy, majaczenie, splątanie, zaburzenia funkcji językowych, dysfunkcję z zakresu podejmowania decyzji i zdolności wykonawczych. W skrajnych przypadkach może dojść do rozwoju otępienia różnego stopnia [143]</p> <p>* Fernández-Gonzalo i wsp., sklasyfikowali upośledzenie funkcji poznawczych na 3 fenotypy: K1 (spadek zdolności przetwarzania informacji i funkcji wykonawczych), K2 (umiarkowany do ciężkiego deficyt uczenia się i pamięci, a także upośledzenie szybkości przetwarzania i funkcji wykonawczych), K3 (normalne funkcje poznawcze) [144]</p> <p>* Zaburzenia funkcji poznawczych utrudniają sprawny powrót do zdrowia, co skutkuje zmniejszeniem niezależności, zwiększeniem obciążenia finansowego członków rodziny pacjenta, zwiększonym wskaźnikiem śmiertelności długoterminowej [145,146]</p>
Zaburzenia psychiczne	<p>* Depresja, lęk i PTSD, stanowią najczęstsze zaburzenia psychiczne u pacjentów z PICS. Objawy lęku obejmują z reguły drażliwość, obawę i strach. Depresja charakteryzuje się apatią emocjonalną czy pesymizmem. PTSD to ponowne przeżywanie traumy z halucynacjami, urojeniami czy złudzeniami [147]</p> <p>* Objawy zaburzeń psychicznych mogą występować u pacjentów, którzy przeżyli pobyt w OIT i opóźnić proces powrotu do zdrowia determinując obniżenie jakości życia czy uniemożliwiając powrót do pracy [148–150]</p>
Dysfunkcje społeczne	<p>* Nieudany powrót do prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie stanowi istotny problem pacjentów z PICS. Chorzy po wypisie z OIT wykazują tendencję do wycofania się i ograniczenia niezależności w obliczu upośledzenia fizycznego, psychicznego czy poznawczego, co skutkuje pojawieniem się nowych lub pogorszeniem już istniejących problemów społecznych [151]</p>

Źródło: opracowanie własne

4.2 Metody diagnostyki PICS

Post Intensive Care Syndrome to złożony zespół kliniczny, którego diagnostyka i rozpoznawanie stanowi kluczowy element postępowania względem pacjentów krytycznie chorych hospitalizowanych w OIT. Istotne jest więc ciągle i rutynowe monitorowanie ryzyka jego rozwoju i ciężkości przebiegu [152]. Dostępnych jest wiele narzędzi pozwalających na diagnostykę PICS, jednakże większości z nich brakuje standaryzacji [153,154]. Dotychczas grupy ekspertów zalecały odrębne zestawy narzędzi, w tym ponad 30 do samej oceny PICS [155–158].

Do narzędzi kompleksowej oceny PICS zalicza się: Outcome Measurement Instruments (OMI), Provisional Questionnaire for Long-Term Health-Related Quality of Life and Burden of Disease after Intensive Care, Recovery After Intensive care (RAIN), Post-Intensive Care Syndrome Questionnaire (PICSQ) i Healthy Aging Brain Care Monitor (HABC-M) [159].

W ocenie funkcji fizjologicznych zastosowanie znalazły: Medical Research Council (MRC), badanie neurofizjologiczne, biopsja nerwowo-mięśniowa, biomarkery, wskaźnik Barthel (BI), pomiar niezależności funkcjonalnej (FIM), czynności dnia codziennego (ADL), kwestionariusz ankiety zdrowotnej Short Form 36 (SF-36), europejska jakość życia w 5 wymiarach (EQ-5D), europejska jakość życia w sześciu wymiarach – autoklasyfikator (EQ-6D), narzędzie oceny zmęczenia (FAI) czy wielowymiarowy inwentarz zmęczenia (MFI). Funkcje poznawcze podlegają ocenie z udziałem: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) i Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), z kolei funkcje psychiczne oceniane są na podstawie: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Impact of Event Scale-Revised (IES-R), PTSD Checklist-Civilian (PCL-C), Post-Traumatic Stress Symptom 10-Questions Inventory (PTSS-10), Davidson Trauma Scale (DTS). W tabeli 8 przedstawiono krótką charakterystykę narzędzi powszechnie stosowanych w diagnostyce PICS.

Tabela 8. Charakterystyka powszechnie stosowanych narzędzi w diagnostyce PICS

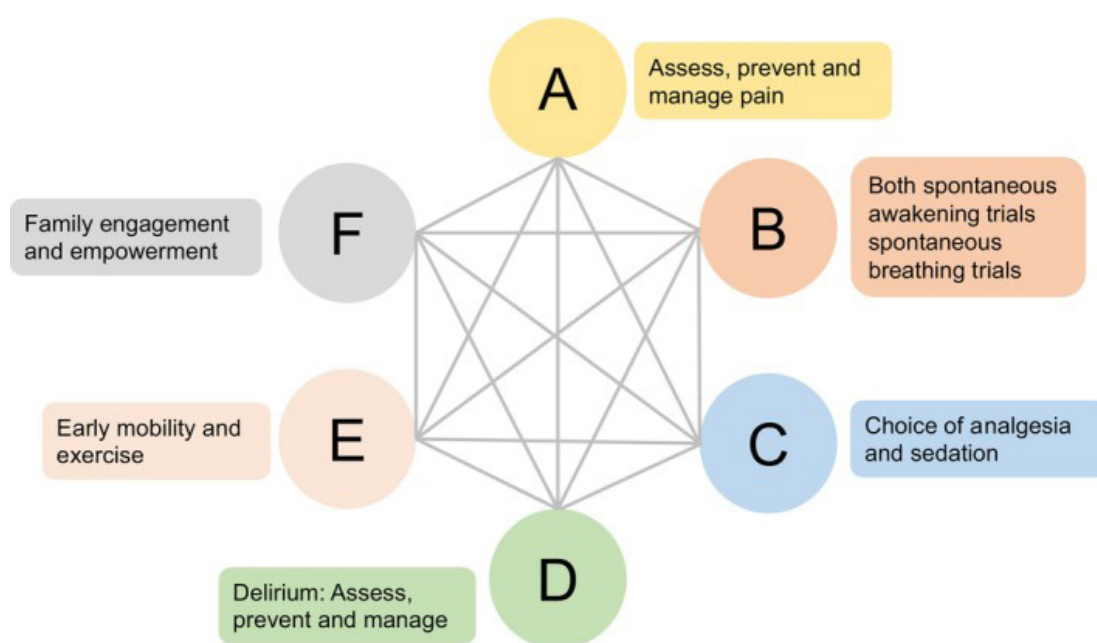
Narzędzie	Charakterystyka
PICSQ [160,161]	<ul style="list-style-type: none"> * Kwestionariusz samoopisowy * Składa się z 18 elementów * Pozwala na ocenę aspektu: fizycznego, poznawczego i psychicznego * Szczegółowy opis narzędzia zaprezentowano w rozdziale 7.2.3
HABC-M [162,163]	<ul style="list-style-type: none"> * Narzędzie początkowo stosowane w ocenie funkcji: poznawczych, psychicznych i fizycznych u pacjentów geriatrycznych w podstawie opiece * Z czasem uległo rozszerzeniu do: samooceny, oceny przez opiekun i oceny hybrydowej (samoocena + ocena opiekuna) – Healthy Aging Brain Care-Monitor Self Report (HABC-MSR) * Składa się z 27 elementów oceniających funkcje: poznawcze, psychiczne i fizyczne * Każdy element oceniany jest w 4 stopniowej skali Likerta, gdzie 0 oznacza wcale, a 3 – prawie codziennie
MRC [139,140,164]	<ul style="list-style-type: none"> * Narzędzie stosowane do oceny siły mięśniowej u chorych z uszkodzeniem nerwów obwodowych, a obecnie do diagnostyki ICU-AW * Całkowity wynik narzędzia mieści się w przedziale 0–60 punktów * ICU-AW rozpoznaje się w przypadku osiągnięcia wyniku mniejszego niż 48 punktów lub wyniku średniego mniejszego niż 4
Index Barthela (BI) [165,166]	<ul style="list-style-type: none"> * Skala oceny wykonywania czynności dnia codziennego * Składa się z 10 pytań i mierzy zdolności pacjenta w codziennym wykonywaniu takich czynności jak m.in.: jedzenie, kąpiel, ubieranie się, chodzenie po płaskim terenie * Im wynik jest niższy, tym wyższy jest deficyt samoopieki
EQ-5D [167,168]	<ul style="list-style-type: none"> * Narzędzie oceniające jakość życia pacjentów OIT * Składa się z systemu opisowego i skali wizualno-analogowej * System opisowy obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienne czynności, ból lub dyskomfort oraz lęk lub depresja. Każdy wymiar ma trzy poziomy: brak trudności, pewne trudności i skrajne trudności * Skala wizualno-analogowa pozwala ocenić ogólny stan zdrowia pacjenta * Obecnie skala przetłumaczona została na kilka języków
MMSE [169]	<ul style="list-style-type: none"> * Najczęściej stosowana skala przesiewowa ceny zaburzeń poznawczych * Składa się z sześciu głównych domen: orientacji, dyskryminacji, pamięci, powtarzania i języka, uwagi i liczenia * Łączny wynik wynosi 30 punktów, a wynik poniżej 24 punktów wskazuje na upośledzenie funkcji poznawczych
MoCA [170]	<ul style="list-style-type: none"> * Składa się z 8 wymiarów i 11 zdań z łącznym wynikiem 30 punktów * Stosowana do przesiewowego badania łagodnych zaburzeń poznawczych
RBANS [171]	<ul style="list-style-type: none"> * Czułe narzędzie do badania funkcji poznawczych * Składa się z pięciu głównych wymiarów: pamięci bezpośredniej, funkcjonowania werbalnego, uwagi, szerokości wizualnej i pamięci opóźnionej
HADS/IES-R [172-174]	<ul style="list-style-type: none"> * Skala oceny funkcji poznawczych u chorych z PICS * Skala jest zasadniczo podzielona na dwie części, lęk i depresję, z których każda ma siedem wpisów z zakresem od 0 do 3 punktów * Całkowity wynik waha się od 0 do 42 punktów; przy czym >8 punktów jest uważane za pozytywne, im wyższy wynik, tym dokładniej odzwierciedla poziom lęku i depresji u pacjenta * Ponieważ HADS nie ocenia PTSD, PTSD ocenia się osobno za pomocą skali IES-R * Skala IES-R obejmuje trzy wymiary: unikania, agresji i wysokiego pobudzenia, z 22 elementami. Jest punktowana w 5-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak efektu, a 4 oznacza poważny efekt. Ogólnie przyjmuje się, że wynik >26 oznacza istnienie objawów PTSD.

Źródło: opracowanie własne

4.3 Metody zapobiegania i leczenia PICS w świetle aktualnych zaleceń i wytycznych

Interwencje mające na celu zapobieganiu rozwojowi psychologicznych, fizycznych i poznawczych konsekwencji hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii zostały, w 2018 roku zaktualizowane i zaadaptowane do schematu pakietu „ABCDEF”. Stanowią one kompleksową i skoncentrowaną na pacjencie strategię postępowania, w celu zapobiegania długotrwałemu upośledzeniu funkcji poznawczych, majaczeniu i pogorszeniu stanu fizycznego [58,62].

Na rycinie 10 zaprezentowano składowe pakietu ABCDEF w PICS.



Rycina 10. Pakiet ABCDEF w PICS [123]

Retrospektywne badania wykazały, że optymalne leczenie bólu, unikanie głębokiej sedacji, zapobieganie majaczeniu, skrócenie czasu trwania wentylacji mechanicznej oraz zaangażowanie rodziny w procesie leczenia krytycznie chorego pacjenta, w znaczny sposób przyczyniają się do ograniczenia pojawienia się PICS [175]. Dodatkowo jak wykazali Pun i wsp., w badaniu prospektywnym, z udziałem ponad 1500 dorosłych pacjentów OIT, interwencje oparte na pakiecie ABCDEF stosowane we wczesnej fazie leczenia zwiększają wskaźnik przeżywalności i redukują ryzyko powikłań po OIT (w tym ryzyko rozwoju PICS czy ponownego przyjęcia do szpitala) [104].

Ze względu na częste występowanie objawów psychotycznych, takich jak pobudzenie, drażliwość czy depresja u chorych przyjmowanych do OIT, wczesne wsparcie psychiczne jest kluczowym elementem kompleksowej terapii. Liczne badania wskazują, że wczesna ocena

stanu psychicznego z zastosowaniem psychoterapii opartej na psychoedukacji, muzykoterapii czy dostępu do urządzeń elektronicznych takich jak telefon czy laptop, może zapobiegać i zmniejszyć poziom lęku, poczucia winy czy izolacji społecznej [176, 177].

Niedożywienie stanowi częsty problem u chorych w OIT. Duży katabolizm oraz zmniejszona synteza białek, przyczyniają się do upośledzenia przyjmowania i wchłaniania składników odżywczych. Skutkuje to niedożywieniem, a w konsekwencji prowadzi do rozwoju dysfunkcji fizjologicznych, wydłużenia czasu pobytu w szpitalu czy wzrostu wskaźnika śmiertelności po wypisie [178,179].

Wysoki poziom hałasu i jasne oświetlenie w OIT, mogą prowadzić do bezsenności, drażliwości i majaczenia, co z kolei może przyczyniać się do licznych powikłań związanych z pobytem w OIT, w tym PICS [180]. Istotne jest więc stosowanie procedur zmniejszających przeciążenia sensoryczne i zapewnienie sprzyjającego środowiska rekonwalescencji [181].

Innymi interwencjami redukującymi ryzyko rozwoju powikłań PICS, według aktualnych wytycznych są: technologie rzeczywistości wirtualnej, opieka narracyjna, muzykoterapia, terapia pozytywnego myślenia czy terapia poznawczo-behawioralna. Te istotnie ważne procedury wywierają pozytywny wpływ na samopoczucie psychiczne pacjentów OIT, redukując częstość występowania lęku, depresji czy PTSD [182–186].

Pobyt w OIT wiąże się z zaburzeniami pamięci, w trakcie których chorzy doświadczają mogą bolesnych wspomnień, nawracających halucynacji, koszmarów i innych objawów psychotycznych. Te niekorzystne doznania psychiczne stanowią jeden z elementów prowadzących do PICS. W celu ich niwelowania odkryto, że stosowanie dzienników w OIT, prowadzonych przez personel medyczny lub rodzinę pacjenta, pozwala na rozwiązanie tego problemu. Informacje zawarte w dzienniku związane z przyjęciem do OIT, procesem leczenia, stanem klinicznym chorego czy odwiedzinami przez członków rodziny, pozwalają na rekonstrukcję i odtworzenie wspomnień promując poczucie dobrego samopoczucia, łagodzenia objawów psychicznych oraz poprawę jakości życia chorego [187–189].

Działania rehabilitacyjne podejmowane przez fizjoterapeutów i terapeutów zajęciowych zarówno w trakcie pobytu chorego w OIT jak i po wypisie, stanowią kluczowy element w zapobieganiu i leczeniu PICS. Działania te powinny być ukierunkowane na wszystkie trzy domeny PICS: fizyczną, psychiczną i poznawczą [190,191]. Zaleca się, aby chorzy z deficytem funkcji poznawczych ocenianym na postawie MMES, otrzymywali ciągłą ocenę swojego stanu poznawczego przez okres 3–6 miesięcy. W przypadku rehabilitacji psychicznej, nie opracowano dotychczas standardowego podejścia. Jednakże techniki oparte na rozmowie telefonicznej, są skuteczną i korzystną metodę doradzania pacjentom po wypisie. Przekłada się to na poprawę funkcji życiowych zarówno samych chorych jak i ich rodzin [190,192].

5. WYBRANE BIOCHEMICZNE PARAMETRY ZAPALNE

5.1 Mechanizm powstawania wybranych biochemicznych czynników zapalnych

Zapalenie jest reakcją obronną organizmu, która może być indukowana przez zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybiczne, uszkodzenie tkanek czy też reakcje autoimmunologiczne. Objawy stanu zapalnego są konsekwencją zmian biochemicznych, immunologicznych i fizjologicznych, wyzwalających uwalnianie prozapalnych mediatorów chemicznych w miejscu uszkodzenia, co skutkuje wzrostem przepływu krwi, przepuszczalnością naczyń krwionośnych i rekrutacją leukocytów [193].

Białko C-reaktywne (CRP) jest białkiem ostrej fazy wytwarzanym w wątrobie pod wpływem cytokin prozapalnych, w tym interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) oraz w ścianie tętnic. Nazwa tego białka pochodzi od zdolności łączenia się z polisacharydem C pneumokoków w obecności jonów wapnia. Częsteczka białka C-reaktywnego zbudowana jest z 5 niekowalencyjnie połączonych podjednostek tworzących pojedynczy łańcuch polipeptydowy o masie cząsteczkowej 23 kDa. CRP uczestniczy w mechanizmie odporności nieswoistej poprzez pobudzanie klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza, na skutek czego dochodzi do nasilenia opsonizacji i fagocytozy [194].

Produkcja i wydzielania CRP charakteryzuje się dużą dynamiką. Jego wydzielanie następuje w ciągu 2–5 godzin od urazu lub zakażenia, a szczytowe stężenie osiągnęte jest w ciągu 24–72 godzi. Stężenie białka CRP może zwiększyć się nawet 1000-krotnie w ciągu 24–48 godzin. Okres półtrwania wynosi ok. 19 godzin. Punkt odcięcia CRP, który wskazuje na reakcję ostrej fazy wynosi 10 mg/l. Zakres referencyjny mieści się w przedziale 0,08–3,1 mg/l [194].

Prokalcytonina (PCT) jest to polipeptyd, którego masa cząsteczkowa wynosi 13 kDa. Zbudowana jest z 116 aminokwasów. 32 aminokwasowa sekwencja PCT jest taka sama jak kalcytoniny (CT). Zarówno prokalcytonina jak i kalcytonina są produktami genu CALC-1 zlokalizowanego na ramieniu krótkim chromosomu 11. Produktem procesu translacji genu CALC-1 jest preprokalcytonina zbudowana z 141 aminokwasów, której masa cząsteczkowa wynosi 16 kDa. Pod wpływem endopaptydazy dochodzi do odcięcia sekwencji sygnałowej składającej się z 25 aminokwasów, w efekcie czego powstaje cząsteczka prokalcytoniny.

W warunkach fizjologicznych wytwarzana przez komórki C tarczycy prokalcytonina, praktycznie w całości ulega enzymatycznemu przekształceniu do kalcytoniny, w efekcie czego stężenie PCT w zdrowej populacji jest niskie. Poza kompleksową cząsteczką PCT, w surowicy może występować prokalcytonina zapalna składająca się z 114 aminokwasów. Powstaje ona przez hydrolizę N-terminalnego końca PCT pod wpływem enzymu dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV). Prokalcytonina zapalna ulega syntetyzowaniu głównie przez komórki neuroendokrynne płuc, jelit, trzustki, komórki krwi: monocyty, limfocyty i granulocyty. Uwalniana jest przez komórki wątroby, płuc, jelita cienkiego, nerek i nadnerczy [195]. Prawidłowy poziom prokalcytoniny w surowicy wynosi $< 0,5$ ng/ml. Wartość > 2 ng/ml przemawia za zakażeniem. Wartość PCT w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi jest wyższa niż w przypadku zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi [196].

Interleukina 6 (IL-6) jest glikopeptydem o masie cząsteczkowej 21-26 kDa. Zbudowana jest z 212 aminokwasów, a jej gen zlokalizowany został na chromosomie 7. IL-6 produkowana jest głównie przez monocyty i limfocyty T. Za jej sekrecję mogą odpowiadać również: limfocyty B, fibroblasty, osteoklasty, keratocyty czy komórki śródbłonna. Wartość referencyjna IL-6 w surowicy mieści się w zakresie wynoszącym 1-5 pg/ml. Jej maksymalne stężenie występuje w ciągu 2-3 godzin po kontakcie z endotoksyną. Interleukina ta charakteryzuje się wysokim plejotropizmem, uczestniczącym przede wszystkim w odpowiedzi immunologicznej w procesie zapalnym i hematopoezie. IL-6 odgrywa kluczową rolę w procesie zapalnym przyczyniając się do produkcji CRP, amyloidu A, hepatoglobiny, hepcydyn, trombopoetyny, składnika C3 dopełniacza czy fibrynogenu. Dodatkowo redukuje ona produkcję albumin, transferryny i fibronektyny. Udział IL-6 w procesie zapalnym wiąże się również z kontrolą transportera dla żelaza i cynku o czym świadczy ich niskie stężenie w czasie zapalenia. Interleukina w szpiku kostnym wpływa na różnicowanie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, a także stymuluje dojrzewanie megakariocytów i wzrost uwalniania płytek krwi [197].

5.2 Znaczenie kliniczne białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i interleukiny 6

Znaczenie kliniczne białka C-reaktywnego [194]:

- Nieswoisty marker stanu zapalnego;
- Najwyższe stężenie obserwuje się w infekcjach wywołanych przez bakterie Gram ujemne. W przypadku zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi i pasożytami

stężenie CRP z reguły nie przekracza 100 mg/l, zaś w infekcjach wirusowych nie wrasta powyżej 50 mg/l;

- Zmiany dynamiki stężenie CRP korelują ze zmianą dynamiki procesu zapalnego;
- Zwiększone stężenie CRP jest czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Znaczenie kliniczne prokalcytoniny [198]:

- Różnicowanie ciężkich zakażeń – bakteryjnych i wirusowych;
- Monitorowanie przebiegu choroby i skuteczności leczenia;
- Wzrost poziomu prokalcytoniny obserwuje się: po urazach, dużych zabiegach chirurgicznych, szczególnie z masywnym krwotokiem, oparzeniach.

Znaczenie kliniczne interleukiny 6 [197]:

- Marker stanu zapalnego;
- Marker prognostyczny i rokowniczy w sepsie;
- Wzrost stężenia wiąże się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

6. CEL PRACY

Celem pracy była analiza wpływu wybranych parametrów zapalnych na występowanie majaczenia, zaburzeń snu i Post Intensive Care Syndrome u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii.

W przeprowadzonym badaniu poszukiwano odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy wybrane parametry zapalne (białko C-reaktywne, prokalcytonina, interleukin 6) wpływają na częstość występowania majaczenia, zaburzeń snu i Post Intensive Care Syndrome (PICS) u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT)?
2. Czy pacjenci z wyższym stężeniem CRP mają większe ryzyko wystąpienia majaczenia w trakcie hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii w porównaniu do pacjentów z niższymi wartościami tego markera?
3. Czy podwyższone stężenie IL-6 w surowicy krwi koreluje z nasileniem zaburzeń snu u pacjentów w OIT?
4. Czy wyższe stężenie prokalcytoniny jest predykatorem rozwoju Post Intensive Care Syndrome (PICS), w szczególności zaburzeń poznawczych i umysłowych, po wypisie z OIT?
5. Czy wzrost poziomu markerów zapalnych w pierwszych 48 hospitalizacji na OIT jest związany z majaczeniem oraz zaburzeniami snu w trakcie pobytu w OIT?

7. METODOLOGIA BADAŃ

7.1 Grupa badana

Grupa badana obejmowała łącznie 267 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku.

7.1.1 Kryteria włączenia do badania i wyłączenia

Kryteria włączenia do badania:

1. Pacjent przytomny z możliwym do nawiązania kontaktem słowno-logicznym
2. Uzyskana zgoda pacjenta/jego przedstawiciela na udział w badaniu
3. Wiek > 18 roku życia
4. Brak wcześniej rozpoznanych chorób neuropsychiatrycznych mogących wpływać na ocenę stanu psychicznego
5. Brak uzależnienia od środków psychoaktywnych, leków z grupy benzodiazepin i alkoholu
6. Brak temperatury $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Kryteria wyłączenia z badania:

1. Brak zgody pacjenta lub jego przedstawiciela na udział w badaniu
2. Wiek > 80 roku życia
3. Pacjenci z ciężkimi uszkodzeniami mózgu
4. Chorzy z temperaturą $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w chwili oceny z użyciem metod badawczych
5. Zmarli w ciągu pierwszych 48-godzin pobytu w OIT

7.1.2 Organizacja i przebieg procesu zbierania danych

Proces organizacji badania rozpoczęto od przeglądu dostępnych narzędzi badawczych, spośród których wyodrębniono i wybrano te, za pomocą których możliwa była ocena i zebranie stosowanych danych zgodnych z tematem badania. Następnie uzyskano zgodę autorów

poszczególnych narzędzi na ich wykorzystywanie we własnym badaniu. Dokonano stosownych tłumaczeń na język polski, a następnie narzędzia te poddano ocenie specjalistów z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii.

Wystąpiono równocześnie o zgodę Kierownika Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. na gromadzenie niezbędnych danych, składających się z wyniku poziomu białka C-reaktywnego, poziomu prokalcytoniny i poziomu interleukiny 6, u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Minimalny czas hospitalizacji pacjentów włączonych do badania wynosił 48-godzin.

Po uzyskaniu ostatecznych zgód, złożono wnioski do Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku, która opinią nr KB – 6A/24 z dnia 5 marca 2024 roku, wydała pozytywną zgodę na przeprowadzenie niniejszego badania.

Harmonogram badania obejmował:

1. Uzyskanie zgód i stosownych opinii:
 - Kwestionariusze ankiet użyte w niniejszym badaniu stanowią narzędzia dostępne w powszechnym użytkowaniu – indywidualna zgoda ich autorów nie wymagana. Narzędzia dostępne do codziennego użytku przez personel medyczny.
 - Kierownika Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. ZO. O w Gdańsku – załącznik nr 1.
 - Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku – załącznik nr 2.
2. Przeprowadzenie badania za pomocą stosownych narzędzi badawczych: skala CAM-ICU, skala AIS, skala oceny PICSQ.
3. Gromadzenie bazy danych składającej się z wyników poziomu CRP, poziomu prokalcytoniny i poziomu IL-6.
4. Opracowanie statystyczne zebranych danych i wyników badań laboratoryjnych.

7.2 Metoda badawcza

Metody badania obejmowały:

1. Badanie prospektywne, obserwacyjne
2. Monitorowanie pacjentów od momentu przyjęcia do oddziału Intensywnej Terapii do czasu wypisu i/lub przeniesienia na innych oddział
3. Pobieranie krwi na oznaczenie parametrów zapalnych w momencie przyjęcia do OIT oraz w regularnych odstępach czasu – co 48 godzin

4. Ocenę kliniczną poprzez:
- Ocenę pacjentów pod kątem obecności majaczenia za pomocą skali CAM-ICU w odstępie czasowym: 12 h od przyjęcia do oddziału, w 2 i 4 dobie od przyjęcia oraz po upływie 2 tygodni od przyjęcia
 - Codzienną ocenę jakości snu przy użyciu skali AIS
 - Ocenę obecności PICS przy wypisie oraz w 2 i 3 miesiącu po wypisie z oddziału pod warunkiem przeżycia

7.2.1 Skala oceny majaczenia (*Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; CAM-ICU*)

Skala CAM-ICU stanowi adaptację skali CAM stworzonej w 1990 roku, jako narzędzie służące do oceny stanu majaczenia pacjenta. W skali tej majaczenie definiuje się poprzez ocenę 4 cech uznanych za diagnostyczne – ogólna ocena stanu świadomości (nagły początek lub zmienny przebieg), skupienie uwagi, poziom i treść świadomości (ocena w skali RASS) oraz tok myślenia. Uznaje się, że majaczenie występuje, jeżeli w skali CAM-ICU u pacjenta występują objawy zweryfikowane przez cechy 1 i 2 albo/lub 3 lub 4. Skala CAM-IUC jest jednym z zalecanych narzędzi przesiewowych do diagnostyki majaczenia u chorych zaintubowanych i poddanych wentylacji mechanicznej. Walidacja skali na warunki polskie miała miejsce w 2001 roku. Materiały w języku polskim do praktycznego wykorzystania znajdują się pod adresem: <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resource-language-translations>.

Poszczególne kroki posługiwania się skalą CAM-ICU opisano w rozdziale 2.3 niniejszej monografii, a narzędzie to zaprezentowano jako załącznik nr 3.

7.2.2 Skala oceny zaburzeń snu (*Athens Insomnia Scale; AIS*)

Ateńska Skala Bezsenności jest ośmioitemową skalą pozwalającą na ilościowy pomiar objawów bezsenności na podstawie kryteriów ICD-10. Charakteryzuje się wysoką rzetelnością i trafnością – czułość 93%, swoistość 85%. Łączny wynik 6 i więcej punktów w skali, pozwala z wysokim prawdopodobieństwem wnioskować o wystąpieniu bezsenności. AIS należy do

najczęściej stosowanych skal zarówno w celach diagnostycznych jak i do oceny skuteczności leczenia bezsenności. Pytania w skali oceniane są w punktacji 0-3, gdzie 0 to brak objawu, a 3 to jego znaczne nasilenie. Łączny wynik skali mieści w się w przedziale 0-24 punkty. 5 pierwszych itemów dotyczy objawów związanych ze snem (trudności w zasypianiu, budzenie się w nocy, wczesne budzenie się rano, czas snu, jakość snu) i koresponduje z kryterium A rozpoznania bezsenności nieorganicznej, według ICD-10. Dany objaw należy zaznaczyć, jeżeli wstępuje co najmniej 3 razy w tygodniu, przez co najmniej miesiąc. Jest zgodne z wymaganymi do diagnozy bezsenności w ICD-10, czasem trwania i częstością objawów – kryterium B. Pozostałe 3 itemy dotyczą funkcjonowania w ciągu dnia (samopoczucie, sprawność fizyczna i psychiczna, senność) – odpowiadają kryterium C rozpoznania bezsenności według klasyfikacji ICD-10. Walidacja skali w polskich warunkach – Małgorzata Fornal-Pawłowska; Dorota Ołyńczyk-Gmaj, Waldemar Szelenberg, Katedria i Klinika Psychiatryczna WUM. Ateńską Skalę Bezsenności zaprezentowano w załączniku nr 4.

7.2.3 Kwestionariusz oceny Zespołu zaburzeń po Intensywnej Terapii (*Post Intensive Care Syndrome Questionnaire; PICSQ*)

Kwestionariusz oceny Zespołu zaburzeń po Intensywnej Terapii, opracowany został przez naukowców z Korei Południowej i opublikowany po raz pierwszy w 2019 roku. Pozwala on na ocenę trzech zasadniczych i podstawowych czynników, na podstawie których możliwe jest rozpoznanie Zespołu zaburzeń po Intensywnej Terapii. Do badanych czynników w kwestionariuszu PICSQ zaliczono: czynniki umysłowe, poznawcze i czynniki obszaru fizycznego. Łączna liczba ocenianych itemów wynosi 18, z czego po 6 elementów przypada na każdy badany czynnik. Czas niezbędny do oceny za pomocą kwestionariusza PICSQ jest mniejszy niż 5 minut, a odpowiedzi na pytania punktowane są w 4-stopniowej skali Likerta. Poszczególnym odpowiedziom przyporządkowano odpowiednio punkty od 0 do 3, gdzie 0 oznacza – nigdy, 1 – czasami, 2 – najczęściej, a 3 – zawsze. Pierwszy badany czynnik to obszar psychiczny składający się z 6 elementów odzwierciedlających: lęk, depresję i zespół stresu pourazowego (PTSD). Drugi obszar to czynnik składający się z kolejnych 6 elementów odzwierciedlających zaburzenia pamięci, dysfunkcje wykonawcze i zaburzenia percepcji wzrokowo-przestrzennej. Obszar fizyczny obejmuje 6 ostatnich elementów odzwierciedlających obniżenie funkcji fizycznych, ograniczenie codziennej aktywności i codziennych czynności oraz doświadczenie objawów takich jak: „łatwo się męczę” czy „mój chwyt dłoni jest słaby”.

Całkowity wynik to suma wszystkich pozycji i może wynosić od 0 do 54 punktów, średnia zaś mieści się w przedziale 0-3. Im wyższy uzyskany wynik, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju Zespołu po Intensywnej Terapii.

Kwestionariusz *Post Intensive Care Syndrome Questionnaire* zaprezentowano w załączniku nr 5.

7.3 Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki zestawiono za pomocą programu Microsoft Office Excel. Wskaźniki i testy statystyczne wykonano za pomocą programu TIBCO Statistica 13.3PL.

Dane o charakterze ilościowym pokazano jako średnia (\bar{x}), mediana (ME), minimum (Min), maksimum (Max), odchylenie standardowe (SD). Dane zmiennych o charakterze zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) zostały opisane przez zestawienie liczby przypadków (N) i ich procentowy udział (%) w badanej grupie. Dla zmiennych jakościowych przeprowadzono testy zgodności z rozkładem normalnym Shapiro-Wilka, K-S i Lillieforsa.

W celu zbadania istotności związku pomiędzy wynikami parametrów zapalnym na poszczególnych etapach hospitalizacji zastosowano korelację R-Spearmana (R). Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

W celu porównania istotności poziomów Post Intensive Care Syndrome (PICS) w obszarach umysłowa, fizyczna oraz poznawcza zastosowano test analizy wariancji ANOVA(F) dla grup parametrów zapalnych będących w normie i podwyższonych. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

W analizie statystycznej sprawdzono czy wybrane parametry zapalne białko C-reaktywne (CRP), prokalcytonina (PCT), interleukina 6 (IL-6) wpływają na częstość występowania majaczenia (CAM-ICU), zaburzeń snu (AIS) i Post Intensive Care Syndrome (PICS) u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT)? Jako zmienne niezależne uznano CRP, PCT oraz IL-6. Jako zmienne zależne uznano CAM-ICU, AIS oraz PICS.

8. WYNIKI BADAŃ

8.1 Analiza demograficzna grupy

Badanie objęło grupę 267 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku. W grupie tej większość stanowili mężczyźni 58,80% (N=157), kobiety zaś stanowiły 41,20% (N=110). Znaczna większość biorących udział w badaniu tj. 33,71% (N=90), była w wieku 61–70 lat, respondenci w przedziale wiekowym 41–55 lat stanowili blisko 25,47% (N=68), zaś w wieku 51–60 lat 20,60% (N=55). Badanych do 40 lat było 14,6% (N=39), a w wieku 71 lat i więcej 5,62% (N=15). Najczęstszą przyczyną hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii była niewydolność krążenia i dotyczyła ona 34,83% (N=93) pacjentów. Drugą co do przyczyn pobytu w OIT stanowiło krwawienie z przewodu pokarmowego i odnosiło się do 12,74% (N=34) chorych. 32,2% (N=86) stanowiły niewydolność oddechowa i ostra niewydolność nerek. Pozostałe 20,23% (N=54) to hipotermia, ostre zapalenie trzustki i uraz wielonarządowy. W badanej grupie 95,51% (N=255) respondentów zakończyło hospitalizację wypisem z OIT, zaś 4,49% (N=12) zmarło (Tabela 9).

Tabela 9. Charakterystyka analizowanych wskaźników opisujących badaną grupę

Wskaźnik	Grupa	N	%	x±SD(Min–Max)ME
Wiek [lata]	Ogółem	267	100.00%	52.61±13.94 (18–78) ME=56
	30 lat i mniej	25	9.36%	
	31–40 lat	14	5.24%	
	41–50 lat	68	25.47%	
	51–60 lat	55	20.60%	
	61–70 lat	90	33.71%	
	71 lat i więcej	15	5.62%	
Płeć	Kobieta	110	41.20%	
	Mężczyzna	157	58.80%	
Dni hospitalizacji [dni]	Ogółem	267	100.00%	19.89±9.32 (3–45) ME=21
	Hipotermia	19	7.12%	5.95±2.70 (3–12) ME=5
	Krwawienie z Przewodu Pokarmowego	34	12.73%	11.59±6.42 (4–24) ME=9
	Niewydolność Krążenia	93	34.83%	25.27±6.68 (9–45) ME=25
	Niewydolność Oddechowa	43	16.10%	24.95±6.98 (11–37) ME=26
	Ostra Niewydolność Nerek	43	16.10%	13.65±6.07 (6–31) ME=12
	Ostre Zapalenie Trzustki	11	4.12%	19.27±11.47 (8–45) ME=17
	Uraz wielonarządowy	24	8.99%	24.29±5.38 (17–35) ME=22
Zgon	Nie	255	95.51%	
	Tak	12	4.49%	

N – liczebność; SD – odchylenie standardowe; Min – minimum; Max – maksimum; ME – mediana; x – średnia

8.2 Analiza częstości występowania majaczenia w grupie pacjentów OIT

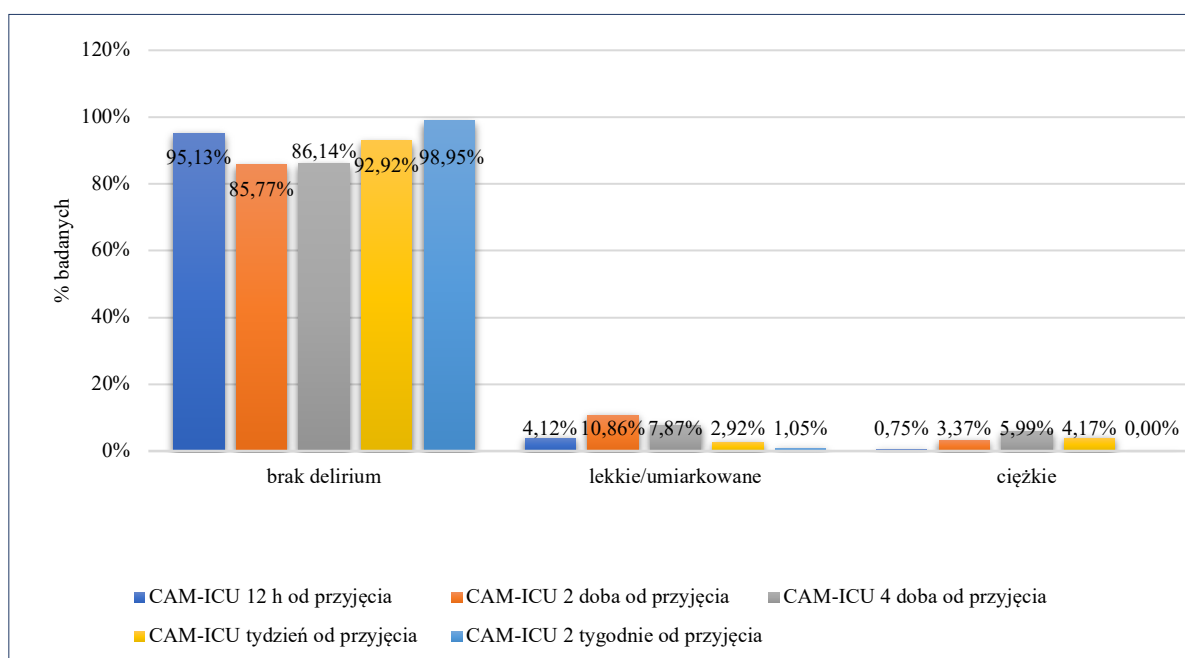
Dokonano analizy nasilenia poziomu majaczenia w skali CAM-ICU, w poszczególnych dobach, u pacjentów poddanych hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii. W badanej grupie majaczenie w stopniu lekkim/umiarkowanym najczęściej występowało w 2 dobie hospitalizacji i dotyczyło 10,86% (N=29) badanych. Majaczenie w stopniu ciężkim, najczęściej występowało w 4 dobie od przyjęcia do OIT i odnosiło się do 5,99% (N=16) respondentów. W okresie 2 tygodni od przyjęcia do oddziału nie zaobserwowano wystąpienia majaczenia u żadnego z hospitalizowanych chorych.

W poniższej tabeli (Tabela 10) zaprezentowano szczegółowo zebrane dane, a także dokonano ich przedstawienia w formie graficznej (Rycina 11).

Tabela 10. Częstość występowania nasilenia poziomu majaczenia w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	brak delirium		lekkie/ umiarkowane		ciężkie		N
	N	%	N	%	N	%	
CAM-ICU 12 h od przyjęcia	254	95.13%	11	4.12%	2	0.75%	267
CAM-ICU 2 doba od przyjęcia	229	85.77%	29	10.86%	9	3.37%	267
CAM-ICU 4 doba od przyjęcia	230	86.14%	21	7.87%	16	5.99%	267
CAM-ICU tydzień od przyjęcia	223	92.92%	7	2.92%	10	4.17%	240
CAM-ICU 2 tygodnie od przyjęcia	188	98.95%	2	1.05%	0	0.00%	190

N – liczebność; CAM-ICU – Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit



Rycina 11. Częstość występowania nasilenia poziomu majaczenia w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

CAM-ICU – Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit

Dokonano sprawdzenia istotności związku korelacji z poszczególnymi wynikami występowania majaczenia ocenianego w skali CAM-ICU, za pomocą korelacji R-Spearmana. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, iż poziom występowania majaczenia w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatnio, wysoko i istotnie skorelowany.

Szczegółowe dane zebrano i zaprezentowano w tabeli 11.

Tabela 11. Korelacje R-Spearmana pomiędzy wynikami nasilenia poziomu majaczenia w poszczególnych dobach hospitalizacji

	CAM-ICU 12 h od przyjęcia	CAM-ICU 2 doba od przyjęcia	CAM-ICU 4 doba od przyjęcia	CAM-ICU tydzień od przyjęcia	CAM-ICU 2 tygodnie od przyjęcia
CAM-ICU 12 h od przyjęcia	1.000	0.575	0.600	0.617	0.408
CAM-ICU 2 doba od przyjęcia	0.575	1.000	0.983	0.795	0.277
CAM-ICU 4 doba od przyjęcia	0.600	0.983	1.000	0.808	0.290
CAM-ICU tydzień od przyjęcia	0.617	0.795	0.808	1.000	0.352
CAM-ICU 2 tygodnie od przyjęcia	0.408	0.277	0.290	0.352	1.000

CAM-ICU – Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit

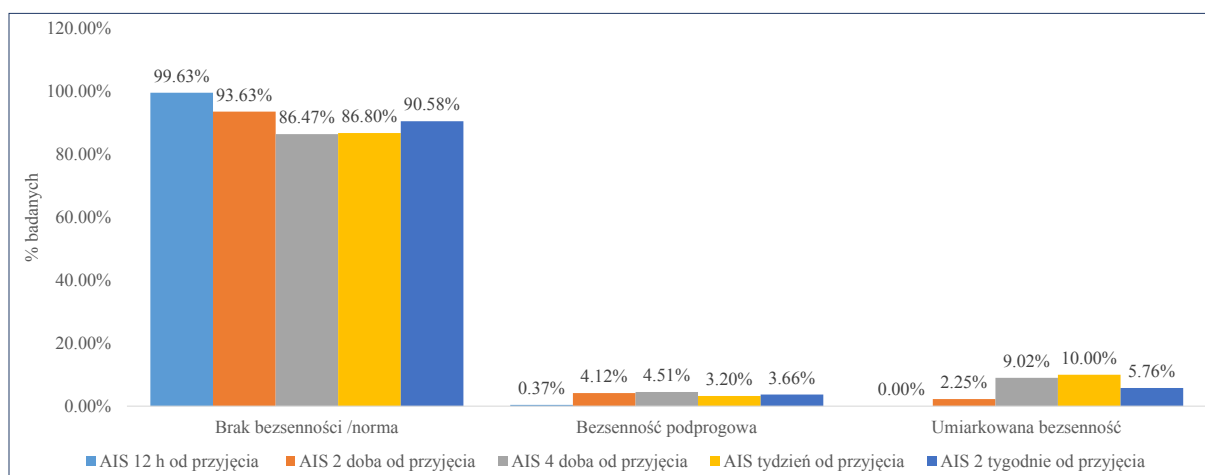
8.3 Analiza częstości występowania zaburzeń snu w grupie pacjentów OIT

Na podstawie Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS) zebrano dane i przeprowadzono analizę statystyczną częstości występowania zaburzeń snu pod postacią bezsenności, w poszczególnych dobach hospitalizacji. Bezsenność podprogowa najczęściej występowała w 4 dobie od przyjęcia i dotyczyła 4,51% (N=12) badanych respondentów. W stopniu umiarkowanym, bezsenność obecna była głównie po tygodniu od rozpoczęcia hospitalizacji i odnosiła się do 10,00% (N=25) badanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 12 i na rycinie 12.

Tabela 12. Częstość występowania i stopień nasilenia bezsenności w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	Brak bezsenności / norma		Bezsenność podprogowa		Umiarkowana bezsenność		N
	N	%	N	%	N	%	
AIS 12 h od przyjęcia	266	99.63%	1	0.37%		0.00%	267
AIS 2 doba od przyjęcia	250	93.63%	11	4.12%	6	2.25%	267
AIS 4 doba od przyjęcia	230	86.47%	12	4.51%	24	9.02%	266
AIS tydzień od przyjęcia	217	86.80%	8	3.20%	25	10.00%	250
AIS 2 tygodnie od przyjęcia	173	90.58%	7	3.66%	11	5.76%	191

N – liczebność; AIS – Athens Insomnia Scale



Rycina 12. Częstość występowania i stopień nasilenia bezsenności w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

AIS – Athens Insomnia Scale

Za pomocą korelacji R-Spearmana dokonano sprawdzenia istotności związku korelacji pomiędzy poszczególnymi wynikami wystąpienia zaburzeń snu ocenianego w skali AIS. Poziom zależności występowania bezsenności w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatnio i silnie skorelowany, w sposób istotny statystycznie (Tabela 13).

Tabela 13. Korelacje R-Spearmana pomiędzy wynikami nasilenia bezsenności w poszczególnych dobach hospitalizacji

	AIS 12 h od przyjęcia	AIS 2 doba od przyjęcia	AIS 4 doba od przyjęcia	AIS tydzień od przyjęcia	AIS 2 tygodnie od przyjęcia
AIS 12 h od przyjęcia	1.000	0.229	0.163	0.168	0.234
AIS 2 doba od przyjęcia	0.229	1.000	0.634	0.651	0.455
AIS 4 doba od przyjęcia	0.163	0.634	1.000	0.999	0.863
AIS tydzień od przyjęcia	0.168	0.651	0.999	1.000	0.853
AIS 2 tygodnie od przyjęcia	0.234	0.455	0.863	0.853	1.000

AIS – Athens Insomnia Scale

8.4 Analiza charakterystyki rozwoju PICS w grupie pacjentów OIT

W badanej grupie pacjentów, hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii, dokonano wyliczenia średniego poziomu stopnia Post Intensive Care Syndriome (PICS), który w dalszym etapie analizy został uznany jako zmienna zależna. Dla wszystkich uzyskanych wyników w trakcie hospitalizacji wyliczono statystyki opisowe. Wyniki skośności i kurtozy w przedziale (-1,1) pozwoliły na przyjęcie rozkładu PICS jako rozkładu normalnego do dalszych analiz statystycznych (Tabela 14).

Tabela 14. Statystyki opisowe dla skali średniej PICS i skali PICS w poszczególnych dobach hospitalizacji

PICS	N	x	-95%	+95%	ME	Min	Max	Q1	Q3	SD	Skośność	Kurtoza
PICS przy wypisie	267	12.34	12.09	12.59	12.00	8.00	17.00	11.00	14.00	2.09	-0.17	-0.68
umysłowy przy wypisie	267	3.69	3.54	3.85	4.00	2.00	7.00	3.00	4.00	1.28	0.65	0.15
poznawczy przy wypisie	267	5.78	5.64	5.92	6.00	3.00	8.00	5.00	7.00	1.14	-0.01	-0.52
fizyczny	267	3.44	3.28	3.60	3.00	1.00	6.00	3.00	4.00	1.34	-0.02	-0.47
PICS 2 miesiące od wypisu	267	12.27	12.08	12.46	12.00	8.00	16.00	11.00	13.00	1.59	-0.04	0.24
umysłowy 2 miesiące od wypisu	267	3.57	3.44	3.70	4.00	2.00	7.00	3.00	4.00	1.05	0.23	-0.01
poznawczy 2 miesiące od wypisu	267	5.76	5.64	5.88	6.00	4.00	8.00	5.00	6.00	1.00	0.45	-0.49
fizyczny 2 miesiące od wypisu	267	3.46	3.33	3.58	3.00	1.00	6.00	3.00	4.00	1.05	0.35	0.14
PICS 3 miesiące od wypisu	267	11.48	11.36	11.61	12.00	8.00	15.00	11.00	12.00	1.06	-0.29	2.30
umysłowy 3 miesiące od wypisu	267	3.09	2.97	3.21	3.00	2.00	6.00	2.00	4.00	1.03	0.09	-1.51
poznawczy 3 miesiące od wypisu	267	5.50	5.43	5.58	5.00	4.00	7.00	5.00	6.00	0.63	0.35	-0.25
fizyczny 3 miesiące od wypisu	267	3.06	2.98	3.14	3.00	1.00	6.00	3.00	3.00	0.63	0.79	0.12

PICS – Post Intensive Care Syndrome; N – liczebność; ME – mediana; Min – minimum; Max – maksimum; SD – odchylenie standardowe; x – średnia; Q1 – pierwszy kwartył; Q3 – trzeci kwartył

8.5 Analiza parametrów zapalnych w grupie pacjentów OIT

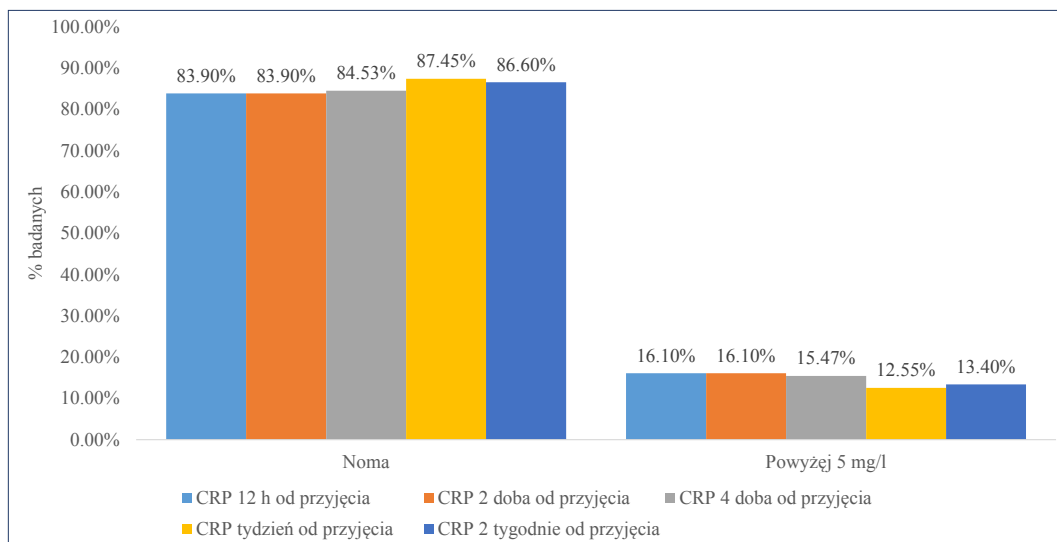
Dokonano analizy statystycznej zgromadzonych wartości parametrów zapalnych, do których zaliczono białko C-reaktywne (CRP), prokalcytoninę (PCT) i interleukinę 6 (IL-6).

Dla białka C-reaktywnego, będącego białkiem ostrej fazy, za wartość prawidłową przyjęto stężenie poniżej 5 mg/l. W procesie analizy porównano poziomy stężenia białka C-reaktywnego w poszczególnych dobach hospitalizacji. Najczęściej podwyższone stężenie CRP obserwowano w ciągu 12 godzin od przyjęcia do OIT tj. u 16,10% (N=43) badanych i w 2 dobie od przyjęcia tj. u 16,10% (N=43) respondentów. Najniższy jego poziom odnotowano po 2 tygodniach od przyjęcia do OIT i dotyczył on 13,40% (N=26) uczestników badania (Tabela 15, Rycina 13).

Tabela 15. Rozkład stężenia białka CRP w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	Noma		powyżej 5 mg/l		N
	Noma	%	N	%	
CRP 12 h od przyjęcia [mg/l]	224	83.90%	43	16.10%	267
CRP 2 doba od przyjęcia [mg/l]	224	83.90%	43	16.10%	267
CRP 4 doba od przyjęcia [mg/l]	224	84.53%	41	15.47%	265
CRP tydzień od przyjęcia [mg/l]	216	87.45%	31	12.55%	247
CRP 2 tygodnie od przyjęcia [mg/l]	168	86.60%	26	13.40%	194

N – liczebność; CRP – białko C-reaktywne; mg/l – miligram/litr



Rycina 13. Rozkład stężenia białka CRP w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

CRP – białko C-reaktywne; mg/l – miligram/litr

W toku analizy dokonano sprawdzenia istotności związku korelacji pomiędzy poszczególnymi wynikami stężenia CRP z pomocą korelacji R-Spearmana. Poziom białka CRP w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatnio, silnie skorelowany w sposób istotny statystycznie (Tabela 16).

Tabela 16. Korelacja R-Spearmana pomiędzy stężeniem białka CRP w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	CRP 12 h od przyjęcia	CRP 2 doba od przyjęcia	CRP 4 doba od przyjęcia	CRP tydzień od przyjęcia	CRP 2 tygodnie od przyjęcia
CRP 12 h od przyjęcia [mg/l]	1.000	0.997	0.994	0.956	0.970
CRP 2 doba od przyjęcia [mg/l]	0.997	1.000	0.996	0.960	0.971
CRP 4 doba od przyjęcia [mg/l]	0.994	0.996	1.000	0.962	0.972
CRP tydzień od przyjęcia [mg/l]	0.956	0.960	0.962	1.000	0.997
CRP 2 tygodnie od przyjęcia [mg/l]	0.970	0.971	0.972	0.997	1.000

CRP – białko C-reaktywne; mg/l – miligram/litr

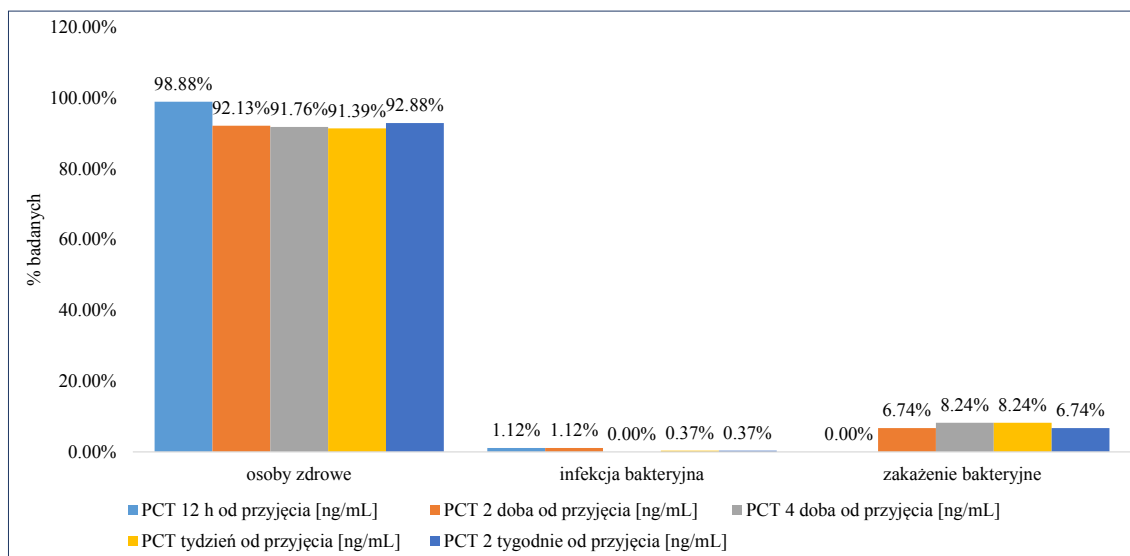
Zbadano poziom stężenia prokalcytoniny w poszczególnych dobach hospitalizacji. Za wartość prawidłową przyjęto stężenie w surowicy krwi < 0,1 ng/mL, natomiast stężenie przekraczające 0,5 ng/mL uznano za charakterystyczny wzrost typowy dla rozpoczynającej się infekcji bakteryjnej. Stężenia wyższe od 2 ng/mL uznano za wykładnik toczącego się aktywnego zakażenia bakteryjnego.

Istotny wzrost PCT typowy dla aktywnie toczącego się zakażenia bakteryjnego obserwowano w 4 dobie od przyjęcia u 8,24% (N=22) badanych respondentów i tydzień od przyjęcia do OIT w grupie 8,24% (N=22) respondentów. Wzrostu stężenia PCT do wartości progowej tzn. 0,5 ng/mL, świadczący o początku infekcji bakteryjnej obserwowano głównie w ciągu 12 godzin od przyjęcia do OIT i w 2 dobie od przyjęcia, a dotyczył on 2,24% (N=6) badanych (Tabela 17, Rycina 14).

Tabela 17. Rozkład stężenia prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	osoby zdrowe		infekcja bakteryjna		zakażenie bakteryjne		N
	N	%	N	%	N	%	
PCT 12 h od przyjęcia [ng/mL]	264	98.88%	3	1.12%	0	0.00%	267
PCT 2 doba od przyjęcia [ng/mL]	246	92.13%	3	1.12%	18	6.74%	267
PCT 4 doba od przyjęcia [ng/mL]	245	91.76%	0	0.00%	22	8.24%	267
PCT tydzień od przyjęcia [ng/mL]	244	91.39%	1	0.37%	22	8.24%	267
PCT 2 tygodnie od przyjęcia [ng/mL]	248	92.88%	1	0.37%	18	6.74%	267

N – liczebność; PCT – prokalcytonina; ng/ml – nanogram/mililitr



Rycina 14. Rozkład stężenia prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

PCT – prokalcytonina; ng/mL – nanogram/mililitr

Dokonując analizy statystycznej stężenia poziomu PCT w poszczególnych dobach hospitalizacji, dokonano także sprawdzenia istotności związku korelacji pomiędzy poszczególnymi stężeniami poziomu prokalcytoniny z pomocą korelacji R-Spearmana. Poziom stężenia PCT w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatnio, silnie skorelowany, w sposób istotny statystycznie (Tabela 18).

Tabela 18. Korelacja R-Spearmana pomiędzy stężeniami prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	PCT 12 h od przyjęcia [ng/mL]	PCT 2 doba od przyjęcia [ng/mL]	PCT 4 doba od przyjęcia [ng/mL]	PCT tydzień od przyjęcia [ng/mL]	PCT 2 tygodnie od przyjęcia [ng/mL]
PCT 12 h od przyjęcia [ng/mL]	1.000	0.369	0.356	0.349	0.387
PCT 2 doba od przyjęcia [ng/mL]	0.369	1.000	0.975	0.951	0.840
PCT 4 doba od przyjęcia [ng/mL]	0.356	0.975	1.000	0.976	0.870
PCT tydzień od przyjęcia [ng/mL]	0.349	0.951	0.976	1.000	0.905
PCT 2 tygodnie od przyjęcia [ng/mL]	0.387	0.840	0.870	0.905	1.000

PCT – prokalcytonina; ng/mL – nanogram/mililitr

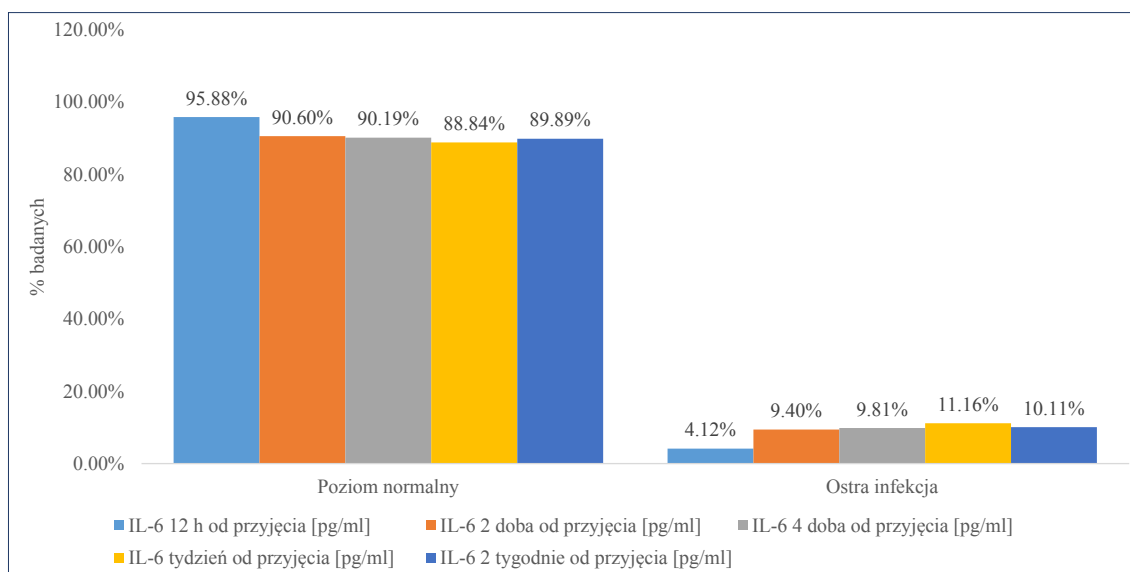
W prowadzonym badaniu dokonano także analizy stężenia poziomu interleukiny 6 w poszczególnych dobach, w grupie pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii. Interleukina 6 odgrywa kluczową rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju ostrej odpowiedzi zapalnej. Wyniki stężenia ≤ 10 pg/mL wskazują na poziom referencyjny, prawidłowy. Stężenie zaś > 10 pg/mL świadczy o aktywnej ostrej infekcji.

W badanej grupie respondentów najwyższy jej poziom odnotowano w ciągu tygodnia od przyjęcia do OIT i dotyczył on 11,16% (N=27) respondentów. Zaś w ciągu pierwszych 12 godzin od przyjęcia do OIT jej wzrost obserwowano w populacji 4,12% (N=11) pacjentów (Tabela 19, Rycina 15).

Tabela 19. Rozkład poziomu stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	Poziom normalny		Ostra infekcja		N
	N	%	N	%	
IL-6 12 h od przyjęcia [pg/mL]	256	95.88%	11	4.12%	267
IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/mL]	241	90.60%	25	9.40%	266
IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/mL]	239	90.19%	26	9.81%	265
IL-6 tydzień od przyjęcia [pg/mL]	215	88.84%	27	11.16%	242
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/mL]	169	89.89%	19	10.11%	188

N – liczebność; IL-6 – interleukina 6; pg/mL – pikogram/mililitr



Rycina 15. Rozkład poziomu stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

IL-6 – interleukina 6; pg/mL – pikogram/mililitr

Sprawdzono istotność związku korelacji pomiędzy poszczególnymi stężeniami poziomu interleukiny 6 z pomocą korelacji R-Spearmana. Poziom stężenia IL-6 w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT, był ze sobą dodatnio, silnie skorelowany w sposób istotny statystycznie (Tabela 20).

Tabela 20. Korelacja R-Spearmana stężenia poziomu interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT

	IL-6 12 h od przyjęcia [pg/ml]	IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/ml]	IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/ml]	IL-6 tydzień od przyjęcia [pg/ml]	IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/ml]
IL-6 12 h od przyjęcia [pg/ml]	1.000	0.812	0.708	0.789	0.764
IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/ml]	0.812	1.000	0.913	0.921	0.868
IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/ml]	0.708	0.913	1.000	0.878	0.813
IL-6 tydzień od przyjęcia [pg/ml]	0.789	0.921	0.878	1.000	0.978
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/ml]	0.764	0.868	0.813	0.978	1.000

IL-6 – interleukina 6; pg/mL – pikogram/mililitr

8.6 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a majaczeniem, zaburzeniami snu i Post Intensive Care Syndrome

8.6.1 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a majaczeniem

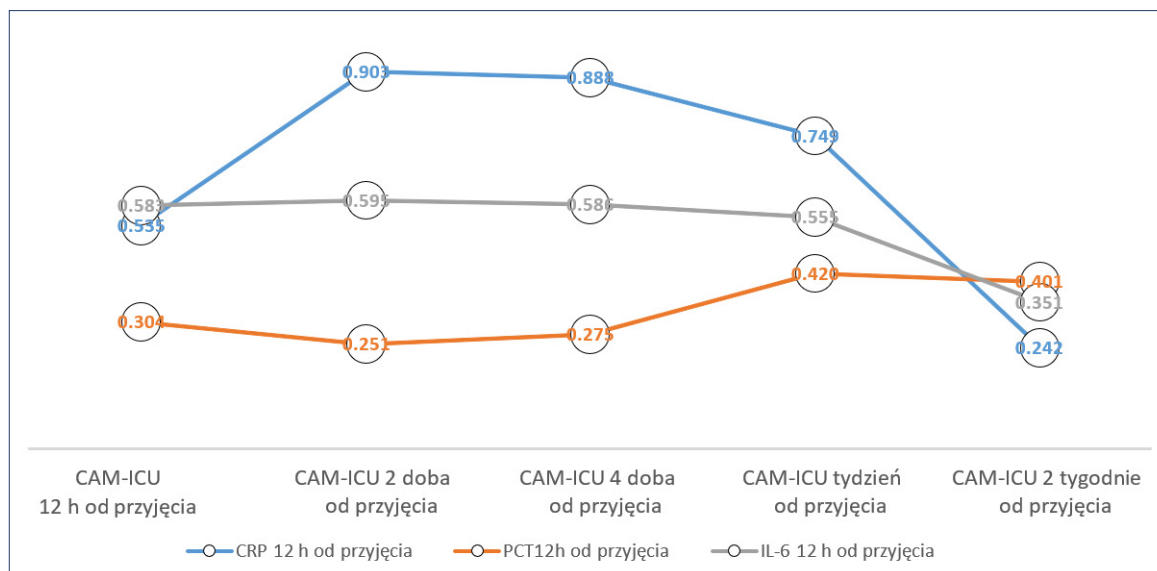
W pierwszym etapie analizy dokonano zbadania istotności i siły związku R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi, a majaczeniem, w poszczególnych dobach hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii. Wszystkie badane parametry zapalne okazały się być istotnie dodatnio związane z majaczeniem, co oznacza, że im wyższy poziom stężenia badanych markerów zapalnych, tym wyższe prawdopodobieństwo rozwoju majaczenia u pacjentów przebywających w OIT (Tabela 21).

Tabela 21. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a ryzykiem rozwoju majaczenia

	CAM-ICU 12 h od przyjęcia	CAM-ICU 2 doba od przyjęcia	CAM-ICU 4 doba od przyjęcia	CAM-ICU tydzień od przyjęcia	CAM-ICU 2 tygodnie od przyjęcia
CRP 12 h od przyjęcia	0.535	0.903	0.888	0.749	0.242
CRP 2 doba od przyjęcia	0.533	0.898	0.885	0.740	0.241
CRP 4 doba od przyjęcia	0.521	0.889	0.873	0.746	0.246
CRP tydzień od przyjęcia	0.549	0.870	0.853	0.719	0.253
CRP 2 tygodnie od przyjęcia	0.596	0.957	0.935	0.746	0.271
PCT12h od przyjęcia	0.304	0.251	0.275	0.420	0.401
PCT 2 doba od przyjęcia	0.448	0.666	0.687	0.639	0.140
PCT 4 doba od przyjęcia	0.501	0.690	0.711	0.682	0.301
PCT tydzień od przyjęcia	0.484	0.707	0.727	0.720	0.294
PCT 2 tygodnie od przyjęcia	0.345	0.669	0.681	0.683	0.329
IL-6 12 h od przyjęcia	0.583	0.595	0.586	0.555	0.351
IL-6 2 doba od przyjęcia	0.475	0.735	0.721	0.692	0.298
IL-6 4 doba od przyjęcia	0.520	0.713	0.694	0.719	0.282
IL-6 tydzień od przyjęcia	0.562	0.920	0.897	0.727	0.287
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia	0.555	0.952	0.926	0.767	0.312

CAM-ICU – Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; IL-6 – interleukina 6

Spośród badanych parametrów zapalnych białko C-reaktywne wykazuje najsilniejszy związek z rozwojem majaczenia. Prokalcytonina jest związana w sposób przeciętny z jego wystąpieniem, a interleukina 6 charakteryzuje się najniższym stopniem korelacji z majaczeniem (Rycina 16).



Rycina 16. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a ryzykiem rozwoju majaczenia w korelacji do czasu przyjęcia do OIT

CAM-ICU – Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; IL-6 – interleukina 6

Tabela 22. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a długością czasu hospitalizacji.

	N	R	t(N-2)	p
CRP 12 h od przyjęcia	267	-0.030	-0.496	0.621
CRP 2 doba od przyjęcia	267	-0.032	-0.527	0.599
CRP 4 doba od przyjęcia	265	0.005	0.089	0.929
CRP tydzień od przyjęcia	247	0.128	2.017	0.045
CRP 2 tygodnie od przyjęcia	194	0.185	2.610	0.010
PCT 12h od przyjęcia	267	0.151	2.489	0.013
PCT 2 doba od przyjęcia	267	0.214	3.559	0.000
PCT 4 doba od przyjęcia	267	0.219	3.649	0.000
PCT tydzień od przyjęcia	267	0.237	3.967	0.000
PCT 2 tygodnie od przyjęcia	267	0.281	4.760	0.000
IL-6 12 h od przyjęcia	267	0.036	0.586	0.558
IL-6 2 doba od przyjęcia	266	0.077	1.255	0.211
IL-6 4 doba od przyjęcia	265	0.109	1.771	0.078
IL-6 tydzień od przyjęcia	242	0.148	2.314	0.021
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia	188	0.186	2.586	0.010

N – liczebność; R – R-Spearmana; t(N-2) – stosunek czasu do stężenia parametru zapalnego; p – poziom istotności

W badaniu dokonano także analizy istotności związku pomiędzy wybranymi, badanymi parametrami zapalnymi, a długością czasu hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii.

Zaobserwowano, że im wyższy poziom stężenia prokalcytoniny w trakcie pobytu w OIT, tym czas hospitalizacja jest dłuższy, co wiąże się z kolei z wyższym ryzykiem długotrwałych powikłań zdrowotnych (Tabela 22). W przeprowadzonym badaniu prokalcytonina okazała się także istotnym predyktorem rozwoju majaczenia.

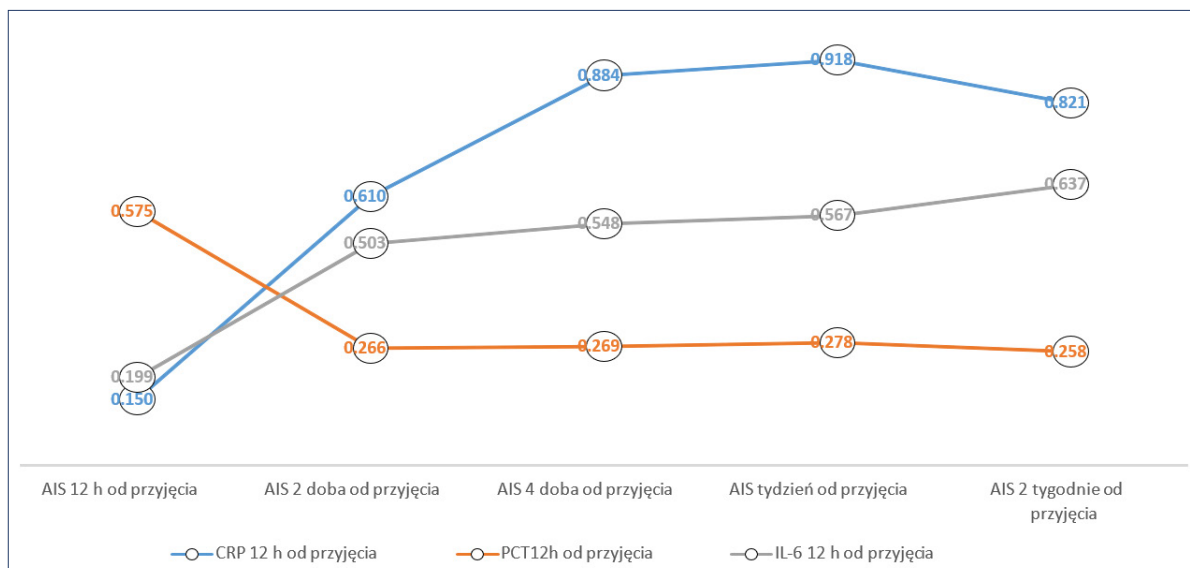
8.6.2 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a zaburzeniami snu

Dokonano analizy zależności pomiędzy poziomami stężeń badanych, wybranych parametrów zapalnych, a ryzykiem wystąpienia zaburzeń snu pod postacią bezsenności na podstawie oceny w Ateńskiej Skali Bezsenności. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wzrostem stężenia parametrów zapalnych a wystąpieniem bezsenności (Tabela 23, Rycina 17).

Tabela 23. Korelacja R-Spearmana pomiędzy poziomem stężeń badanych parametrów zapalnych a bezsennością ocenianą w Ateńskiej Skali Bezsenności

	AIS 12 h od przyjęcia	AIS 2 doba od przyjęcia	AIS 4 doba od przyjęcia	AIS tydzień od przyjęcia	AIS 2 tygodnie od przyjęcia
CRP 12 h od przyjęcia	0.150	0.610	0.884	0.918	0.821
CRP 2 doba od przyjęcia	0.157	0.601	0.878	0.909	0.816
CRP 4 doba od przyjęcia	0.167	0.575	0.872	0.901	0.824
CRP tydzień od przyjęcia	0.191	0.605	0.847	0.856	0.836
CRP 2 tygodnie od przyjęcia	0.164	0.653	0.930	0.925	0.833
PCT12h od przyjęcia	0.575	0.266	0.269	0.278	0.258
PCT 2 doba od przyjęcia	0.212	0.489	0.652	0.687	0.705
PCT 4 doba od przyjęcia	0.205	0.536	0.676	0.711	0.744
PCT tydzień od przyjęcia	0.200	0.576	0.697	0.733	0.720
PCT 2 tygodnie od przyjęcia	0.222	0.528	0.656	0.691	0.604
IL-6 12 h od przyjęcia	0.199	0.503	0.548	0.567	0.637
IL-6 2 doba od przyjęcia	0.176	0.501	0.717	0.730	0.725
IL-6 4 doba od przyjęcia	0.185	0.464	0.707	0.717	0.753
IL-6 tydzień od przyjęcia	0.194	0.613	0.897	0.910	0.829
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia	0.183	0.656	0.919	0.914	0.769

AIS – Athens Insomnia Scale; CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; IL-6 – interleukina 6



Rycina 17. Korelacja R-Spearmana pomiędzy poziomem stężeń badanych parametrów zapalnych a bezsennością ocenianą w Ateńskiej Skali Bezsenności

AIS – Athens Insomnia Scale; CRP – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; IL-6 – interleukina

8.6.3 Analiza korelacji między wybranymi parametrami zapalnymi a Post Intensive Care Syndrome

W celu dokonania sprawdzenia zależności pomiędzy poziomem stężenia badanych, wybranych parametrów zapalnych a poziomem zaburzeń Post Intensive Care Syndrome zastosowano korelację R-Pearsona.

W wyniku analizy stwierdzono istotny, niski związek między białkiem C-reaktywnym, a występowaniem zaburzeń poznawczych przy wypisie z OIT, na poziomie ujemnym. Oznacza to, że wyższe stężenie CRP determinuje niższy poziom PICS w obszarze zaburzeń poznawczych (Tabela 24).

W przeprowadzonej analizie stwierdzono także istotny, niski związek między poziomem stężenia prokalcytoniny, a występowaniem zaburzeń poznawczych przy wypisie z OIT, na poziomie ujemnym. Oznacza to, że wyższe stężenie PCT determinuje niższy poziom PICS w obszarze zaburzeń poznawczych (Tabela 24).

W toku analizy stwierdzono istotny, niski związek między poziomem interleukiny 6 w ciągu 12 godzin od przyjęcia do Oddziału Intensywnej Terapii, a występowaniem zaburzeń umysłowych przy wypisie na poziomie dodatnim. Oznacza to, że wyższe stężenia IL-6 determinują wyższy poziom PICS w obszarze zaburzeń umysłowych (Tabela 24).

Tabela 24. Korelacje R-Pearsona pomiędzy badanymi, wybranymi parametrami zapalnymi a rozwojem zaburzeń Post Intensive Care Syndrome

Korelacje r- Pearsona	PICS przy wypisie	umysłowy przy wypisie	poznawczy przy wypisie	fizyczny przy wypisie	PICS 2 miesiące od wypisu	umysłowy 2 miesiące od wypisu	poznawczy 2 miesiące od wypisu	fizyczny 2 miesiące od wypisu	PICS 3 miesiące od wypisu	umysłowy 3 miesiące od wypisu	poznawczy 3 miesiące od wypisu	fizyczny 3 miesiące od wypisu
CRP 12 h od przyjęcia	0.028	0.032	-0.159	0.138	0.051	0.009	0.014	0.067	0.085	0.082	-0.057	0.074
CRP 2 doba od przyjęcia	0.022	-0.013	-0.127	0.121	0.053	-0.020	0.005	0.112	0.076	0.068	-0.026	0.039
CRP 4 doba od przyjęcia	0.014	-0.004	-0.145	0.111	0.066	-0.002	0.037	0.087	0.091	0.099	-0.050	0.021
CRP tydzień od przyjęcia	0.003	0.004	-0.169	0.098	0.048	0.005	0.015	0.059	0.079	0.075	-0.024	0.001
CRP 2 tygodnie od przyjęcia	-0.010	-0.031	-0.185	0.121	0.036	-0.027	0.004	0.075	0.073	0.062	-0.003	-0.007
PCT12 od przyjęcia	-0.043	-0.072	-0.052	-0.012	0.087	0.009	0.029	0.109	0.092	0.106	-0.032	0.048
PCT 2 doba od przyjęcia	0.032	-0.002	-0.097	0.108	0.061	0.037	0.060	0.046	0.087	0.058	-0.011	0.049
PCT 4 doba od przyjęcia	0.024	-0.008	-0.116	0.115	0.044	0.023	0.036	0.037	0.105	0.093	-0.024	0.042
PCT 1 tydzień od przyjęcia	-0.015	-0.017	-0.142	0.080	0.028	-0.005	0.039	0.028	0.093	0.071	-0.010	0.039
PCT 2 tygodnie od przyjęcia	-0.022	-0.027	-0.146	0.078	0.018	-0.017	0.019	0.033	0.100	0.082	-0.017	0.040
IL-6 12 h od przyjęcia	0.096	0.144	-0.012	0.082	-0.020	0.035	-0.046	0.029	0.044	0.082	-0.074	-0.010
IL-6 2 doba od przyjęcia	0.065	0.102	-0.056	0.086	-0.001	0.049	-0.033	0.042	0.085	0.115	-0.070	0.010
IL-6 4 doba od przyjęcia	-0.023	-0.018	-0.119	0.063	-0.016	0.011	-0.050	0.035	0.065	0.068	-0.046	0.005
IL-6 1 tydzień od przyjęcia	-0.076	-0.078	-0.137	0.021	-0.026	-0.021	-0.022	0.010	0.038	0.013	-0.003	0.002
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia	-0.074	-0.117	-0.143	0.054	0.010	-0.044	0.022	0.063	0.037	0.006	0.008	0.003

PICS – Post Intensive Care Syndrome; CRP – białko C-reaktywne, PCT – prokalcytonina; IR-6 – interleukina 6

W celu dokonania sprawdzenia, czy badane, wybrane parametry zapalne mają wpływ na poziom zaburzeń Post Intensive Care Syndrome, zastosowano test analizy wariacji ANOVA. Sprawdzone istotność porównania wartości średnich PICS, w grupach badanych parametrów zapalnych. Za poziom istotny statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Dokonując analizy nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia białka C-reaktywnego na poziom zaburzeń PICS. Średnie poziomy zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w grupach CRP dla normy i powyżej 5 mg/l były podobne (Tabela 25).

Tabela 25. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego

	PICS w dniu wypisu				p	PICS 2 miesiące od wypisu				p	PICS 3 miesiące od wypisu				p
	x	SD	x	SD		x	SD	x	SD		x	SD	x	SD	
	Norma		Powyżej 5 mg/l			Norma		Powyżej 5 mg/l			Norma		Powyżej 5 mg/l		
CRP 12 h od przyjęcia	12.37	2.10	12.19	2.03	0.61	12.30	1.65	12.14	1.25	0.55	11.46	1.10	11.63	0.82	0.33
CRP 2 doba od przyjęcia	12.37	2.10	12.19	2.03	0.61	12.30	1.65	12.14	1.25	0.55	11.46	1.10	11.63	0.82	0.33
CRP 4 doba od przyjęcia	12.37	2.10	12.20	2.08	0.63	12.30	1.65	12.10	1.24	0.46	11.46	1.10	11.61	0.83	0.39
CRP tydzień od przyjęcia	12.35	2.09	12.26	2.03	0.82	12.27	1.64	12.19	1.08	0.79	11.46	1.11	11.74	0.77	0.18
CRP 2 tygodnie od przyjęcia	12.35	2.05	12.35	1.96	1.00	12.27	1.58	12.31	0.93	0.92	11.51	1.15	11.85	0.61	0.14

PICS – Post Intensive Care Syndrome; CRP – białko C-reaktywne; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia

W analizie badania stwierdzono natomiast istotne różnice poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w okresie 3 miesięcy od wypisu z Oddziału Intensywnej Terapii, w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem poziomu stężenia prokalcytoniny, z 4 doby hospitalizacji. Chorzy ci mieli istotnie statystycznie wyższy poziom ryzyka rozwoju zaburzeń PICS niż osoby z prawidłowym poziomem PCT (Tabela 26). Jednocześnie nie stwierdzono istotnego wpływu wzrostu poziomu stężenia interleukiny 6 na poziom rozwoju zaburzeń Post Intensive Care Syndrome. Średni poziom rozwoju PICS w grupie pacjentów z prawidłowym poziomem interleukiny 6 był porównywalny do poziomu rozwoju PICS w grupie pacjentów z podwyższonym i wysokim poziomem interleukiny 6 (Tabela 27.)

Tabela 26. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny

	zaburzenia PICS w dniu wypisu						zaburzenia PICS 2 miesiące od wypisu						zaburzenia PICS 3 miesiące od wypisu						p		
	x		SD		x		SD		x		SD		x		SD		x			SD	
	osoby zdrowe		infekcja bakteryjna		zakazenie bakteryjne		osoby zdrowe		infekcja bakteryjna		zakazenie bakteryjne		osoby zdrowe		infekcja bakteryjna		zakazenie bakteryjne				
PCT 12 h	12.34	2.10	11.67	0.58			0.58	12.26	1.59	13.33	1.53			0.25	11.47	1.06	12.33	0.58			0.16
PCT 2 d	12.31	2.12	12.67	2.31	12.61	1.69	0.81	12.26	1.63	11.67	0.58	12.61	0.98	0.53	11.45	1.09	12.33	0.58	11.83	0.62	0.13
PCT 4 d	12.32	2.12			12.50	1.77	0.70	12.26	1.63			12.45	0.96	0.58	11.44	1.09			11.91	0.61	0.05
PCT 1 t	12.34	2.10	11.00		12.36	1.99	0.81	12.26	1.63	12.00		12.41	1.01	0.90	11.45	1.09	12.00		11.86	0.64	0.19
PCT 2 t	12.34	2.10	14.00		12.17	1.95	0.69	12.26	1.62	14.00		12.33	1.03	0.55	11.46	1.08	11.00		11.89	0.68	0.22

PICS – Post Intensive Care Syndrome; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; PCT 12 h – prokalcytonian 12 godzin od przyjęcia; PCT 2 d – prokalcytoniana po 2 dobach od przyjęcia; PCT 4 d – prokalcytonina po 4 dobach od przyjęcia; PCT 1 t – prokalcytonina po 1 tygodniu od przyjęcia; PCT 2 t – prokalcytonina po 2 tygodniach od przyjęcia

Tabela 27. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6

	zaburzenia PICS w dniu wypisu						zaburzenia PICS 2 miesiące od wypisu						zaburzenia PICS 3 miesiące od wypisu						p		
	x		SD		x		SD		x		SD		x		SD		x			SD	
	Poziom normalny		Ostra infekcja		Poziom normalny		Ostra infekcja		Poziom normalny		Ostra infekcja		Poziom normalny		Ostra infekcja						
IL-6 12 h	12.34	2.08	2.08	2.12	12.27	2.45	0.92	12.28	1.62	12.09	0.54	0.70	11.46	1.08	11.91	0.54	0.18				
IL-6 2 d	12.34	2.09	2.09	2.14	12.36	2.14	0.96	12.28	1.64	12.20	1.00	0.81	11.45	1.09	11.76	0.78	0.17				
IL-6 4 d	12.32	2.11	2.11	2.00	12.54	2.00	0.61	12.27	1.64	12.35	1.09	0.81	11.45	1.09	11.73	0.78	0.21				
IL-6 1 t	12.33	2.11	2.11	1.98	12.33	1.98	0.99	12.27	1.64	12.30	1.10	0.95	11.46	1.11	11.70	0.78	0.27				
IL-6 2 t	12.40	2.07	2.07	1.84	12.05	1.84	0.49	12.30	1.58	12.21	0.92	0.81	11.51	1.14	11.79	0.63	0.30				

PICS – Post Intensive Care Syndrome; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; IL-6 12 h – interleukina 6 12 godzin od przyjęcia; IL-6 2 d – interleukina po 2 dobach od przyjęcia; IL-6 4 d – interleukina po 4 dobach od przyjęcia; IL-6 1 t – interleukina po 1 tygodniu od przyjęcia; IL-6 2 t – interleukina po 2 tygodniach od przyjęcia

W badaniu dokonano sprawdzenia istotności porównania poziomu zaburzeń umysłowych ocenianych na podstawie kwestionariusza PICS w wartościach średnich w grupie wybranych, badanych parametrów zapalnych.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w poziomie zaburzeń umysłowych w ciągu 3 miesięcy od wypisu z Oddziału Intensywnej Terapii dla grupy pacjentów z podwyższonym poziomem stężenia białka C-reaktywnego. Chorzy, u których stężenie CRP było powyżej 5 mg/l po tygodniu od przyjęcia do OIT, mieli istotnie wyższy poziom zaburzeń umysłowych ocenianych w kwestionariuszu PICS, niż osoby z prawidłowym jego poziomem. Nie stwierdzono istotnego wpływu CRP na poziom zaburzeń umysłowych w pozostałych badanych grupach z oznaczonym poziomem CRP. Średni poziom zaburzeń umysłowych w tych przypadkach pacjentów był podobny (Tabela 28).

Stwierdzono istotne różnice w poziomie zaburzeń umysłowych ocenianych kwestionariuszem Post Intensive Care Syndrome w ciągu 3 miesięcy od wypisu z OIT, dla grupy pacjentów z podwyższonym poziomem stężenia prokalcytoniny w 2 i 4 dniu hospitalizacji. Pacjenci mający wynik świadczący o toczącym się, aktywnym zakażeniu bakteryjnym tj. PCT ≥ 2 ng/mL w 2 i 4 dniu od przyjęcia do OIT, mieli istotnie statystycznie wyższy poziom zaburzeń umysłowych niż osoby z prawidłowym, niskim poziomem PCT. Nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia prokalcytoniny na poziom zaburzeń umysłowych w pozostałych grupach, co oznacza, że poziom zaburzeń umysłowych u tych pacjentów był podobny (Tabela 29).

Dokonano także analizy poziomu zaburzeń umysłowych w 3 miesiące od wypisy z OIT, dla grupy pacjentów z oznaczonym poziomem stężenia interleukiny 6 w 2 i 4 dniu hospitalizacji. Chorzy mający wysoki poziom interleukiny 6, świadczący o ostrej, aktywnej infekcji w 2 i 4 dniu od przyjęcia do Oddziału Intensywnej Terapii, mieli istotnie statystycznie wyższy poziom zaburzeń umysłowych niż osoby z prawidłowym, referencyjnym poziomem IL-6. Nie stwierdzono wpływu IL-6 na poziom zaburzeń umysłowych w pozostałych przypadkach. Średni poziom zaburzeń umysłowych w tych grupach pacjentów był podobny (Tabela 30).

Tabela 28. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego

CRP	zaburzenia umysłowe w dniu wypisu			zaburzenia umysłowe 2 miesiące od wypisu			zaburzenia umysłowe 3 miesiące od wypisu			p					
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x		SD				
	Noma			Noma			Noma								
CRP 12 h od przyjęcia [mg/l]	3.69	1.24	3.72	1.45	0.88	3.58	1.07	3.51	0.96	0.70	3.04	1.03	3.35	0.95	0.07
CRP 2 doba od przyjęcia [mg/l]	3.69	1.24	3.72	1.45	0.88	3.58	1.07	3.51	0.96	0.70	3.04	1.03	3.35	0.95	0.07
CRP 4 doba od przyjęcia [mg/l]	3.69	1.24	3.76	1.48	0.75	3.58	1.07	3.49	0.95	0.61	3.04	1.03	3.32	0.96	0.11
CRP 1 tydzień od przyjęcia [mg/l]	3.68	1.22	3.68	1.40	1.00	3.57	1.07	3.65	0.88	0.72	3.06	1.03	3.45	0.93	0.04
CRP 2 tygodnie od przyjęcia [mg/l]	3.68	1.22	3.69	1.41	0.98	3.58	1.09	3.65	0.80	0.75	3.14	1.03	3.46	0.95	0.13

CRP – białko C-reaktywne; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; mg/l – miligram/litr

Tabela 29. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny

PCT	zaburzenia umysłowe w dniu wypisu			zaburzenia umysłowe 2 miesiące od wypisu			zaburzenia umysłowe 3 miesiące od wypisu			p					
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x		SD				
	osoby zdrowe			osoby zdrowe			osoby zdrowe								
PCT 12 h	3.70	1.28	3.00	1.00	0.35	3.57	1.06	3.67	0.58	0.87	3.08	1.03	4.00	0.00	0.12
PCT 2 d	3.69	1.27	4.67	1.15	0.38	3.55	1.07	3.00	1.00	0.27	3.05	1.03	4.33	0.58	0.04
PCT 4 d	3.70	1.27			0.83	3.55	1.07			0.35	3.05	1.03			0.03
PCT 1 t	3.70	1.27	2.00		0.41	3.56	1.07	4.00		0.80	3.05	1.03	4.00		0.14
PCT 2 d	3.70	1.27	5.00		0.53	3.57	1.07	5.00		0.38	3.07	1.03	2.00		0.18

PCT – prokalcytonina; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; PCT 12 h – prokalcytonian 12 godzin od przyjęcia; PCT 2 d – prokalcytoniana po 2 dobach od przyjęcia; PCT 4 d – prokalcytonina po 4 dobach od przyjęcia; PCT 1 t – prokalcytonina po 1 tygodniu od przyjęcia; PCT 2 t – prokalcytonina po 2 tygodniach od przyjęcia

Tabela 30. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6

IL-6	zaburzenia umysłowe w dniu wypisu			zaburzenia umysłowe 2 miesiące od wypisu			zaburzenia umysłowe 3 miesiące od wypisu			p					
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x		SD				
	Poziom normalny			Poziom normalny			Poziom normalny								
IL-6 12 h od przyjęcia [pg/ml]	3.71	1.26	3.18	1.54	0.18	3.57	1.06	3.64	0.81	0.83	3.07	1.03	3.64	0.81	0.07
IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/ml]	3.69	1.27	3.64	1.35	0.83	3.55	1.08	3.72	0.74	0.45	3.04	1.03	3.56	0.82	0.02
IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/ml]	3.69	1.27	3.69	1.38	0.99	3.54	1.08	3.85	0.73	0.16	3.04	1.04	3.46	0.86	0.05
IL-6 tydzień od przyjęcia [pg/ml]	3.66	1.20	3.63	1.39	0.89	3.57	1.06	3.78	0.80	0.33	3.05	1.03	3.41	0.89	0.09
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/ml]	3.72	1.26	3.53	1.17	0.51	3.60	1.08	3.53	0.84	0.76	3.14	1.02	3.37	0.96	0.35

IL-6 – interleukina 6; pg/ml – pikogram/mililitr; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia

Sprawdzono istotność poziomu zaburzeń poznawczych ocenianych kwestionariuszem Post Intensive Care Syndrome w grupach wybranych, badanych parametrów zapalnych.

Stwierdzono istotne różnice w poziomie zaburzeń poznawczych w 3 miesiące od wypisu z Oddziału Intensywnej Terapii, dla grupy pacjentów z dodatnim, podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego, w okresie od 1 do 4 doby od przyjęcia. Pacjenci, u których stwierdzono poziom stężenia CRP powyżej 5 mg/l w 1–4 doby hospitalizacji, mieli istotnie wyższy poziom rozwoju zaburzeń poznawczych w 3 miesiące od wypisu z OIT, w stosunku do chorych z prawidłowym, referencyjnym poziomem tego parametru. Jednocześnie w badaniu nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia CRP na poziom zaburzeń poznawczych w pozostałych grupach oznaczenia CRP, co oznacza tym samym, że poziom zaburzeń poznawczych w tych grupach był podobny (Tabela 31).

W toku analizy nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia prokalcytoniny na poziom zaburzeń poznawczych, tym samym poziom zaburzeń poznawczych we wszystkich badanych grupach był podobny (Tabela 32).

Istotne różnice w poziomie zaburzeń poznawczych w 3 miesiące od wypisu z Oddziału Intensywnej Terapii stwierdzono w grupie pacjentów z dodatnim, podwyższonym poziomem interleukiny 6 oznaczonej w 2 i 4 dobie od przyjęcia. Pacjenci mający wynik poziomu stężenia IL-6 świadczący o aktywnej, ostrej infekcji tj. > 10 pg/mL w 2 i 4 dobie hospitalizacji, mieli istotnie statystycznie wyższy poziom ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych, niż osoby z poziomem prawidłowym, referencyjnym stężenia IL-6. Stwierdzono także istotne różnice w poziomie zaburzeń poznawczych w dniu wypisu dla grupy pacjentów z podwyższonym poziomie IL-6 w 2 tygodniu od przyjęcia. Chorzy, u których poziom stężenia IL-6 oznaczony w 2 tygodniu hospitalizacji świadczył o aktywnej, ostrej infekcji mieli istotnie niższy poziom ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych niż pacjenci z poziomem prawidłowym, referencyjnym IL-6. Nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia interleukiny 6 na poziom zaburzeń poznawczych ocenianych kwestionariuszem PICS w pozostałych grupach oznaczeń. Świadczy to o fakcie, iż średni poziom zaburzeń poznawczych w tej grupie oznaczenia IL-6 był podobny (Tabela 33).

Tabela 31. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego

	zaburzenia poznawcze w dniu wypisu			p			zaburzenia poznawcze 2 miesiące od wypisu			p			zaburzenia poznawcze 3 miesiące od wypisu			p	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x		SD
	Powyżej 5 mg/l			Powyżej 5 mg/l			Powyżej 5 mg/l			Powyżej 5 mg/l							
CRP 12 h od przyjęcia [mg/l]	5.84	1.14	5.44	1.12	0.03	5.77	1.01	5.70	0.99	0.66	5.54	0.64	5.33	0.57	0.05		
CRP 2 doba od przyjęcia [mg/l]	5.84	1.14	5.44	1.12	0.03	5.77	1.01	5.70	0.99	0.66	5.54	0.64	5.33	0.57	0.05		
CRP 4 doba od przyjęcia [mg/l]	5.84	1.14	5.44	1.14	0.04	5.77	1.01	5.66	0.94	0.50	5.54	0.64	5.34	0.57	0.07		
CRP 1 tydzień od przyjęcia [mg/l]	5.83	1.13	5.48	1.09	0.11	5.78	1.00	5.61	0.88	0.39	5.53	0.64	5.32	0.54	0.08		
CRP 2 tygodnie od przyjęcia [mg/l]	5.85	1.12	5.42	0.90	0.07	5.79	0.99	5.65	0.89	0.52	5.50	0.66	5.38	0.50	0.39		

CRP – białko C-reaktywne; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; mg/l – miligram/litr

Tabela 32. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny

	zaburzenia poznawcze w dniu wypisu			p			zaburzenia poznawcze 2 miesiące od wypisu			p			zaburzenia poznawcze 3 miesiące od wypisu			p	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD	x		SD
	zakażenie bakteryjne			zakażenie bakteryjne			zakażenie bakteryjne			zakażenie bakteryjne							
PCT 12 h	5.78	1.15	5.33	0.58	0.50	5.76	1.00	6.00	1.00	0.68	5.50	0.63	5.33	0.58	0.64		
PCT 2d	5.78	1.16	6.00	1.00	0.87	5.76	1.01	5.33	0.58	0.66	5.51	0.64	5.33	0.58	0.66		
PCT 4 d	5.79	1.15	6.00	1.05	0.54	5.76	1.01	5.77	0.92	0.95	5.51	0.64	5.36	0.49	0.29		
PCT 1 t	5.80	1.15	6.00	1.10	0.60	5.76	1.01	5.82	0.91	0.72	5.51	0.64	5.00	0.50	0.56		
PCT 2 t	5.81	1.15	6.00	0.96	0.15	5.75	1.01	5.78	0.81	0.08	5.50	0.64	6.00	0.51	0.68		

PCT – prokalcytonina; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; PCT 12 h – prokalcytonin 12 godzin od przyjęcia; PCT 2 d – prokalcytoniniana po 2 dobach od przyjęcia; PCT 4 d – prokalcytoniniana po 4 dobach od przyjęcia; PCT 1 t – prokalcytoniniana po 1 tygodniu od przyjęcia; PCT 2 t – prokalcytoniniana po 2 tygodniach od przyjęcia

Tabela 33. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6

	zaburzenia poznawcze w dniu wypisu			zaburzenia poznawcze 2 miesiące od wypisu			zaburzenia poznawcze 3 miesiące od wypisu			p					
	x	SD	x	x	SD	x	SD	x	SD						
	Poziom normalny			Ostra infekcja			Poziom normalny				Ostra infekcja				
IL-6 12 h od przyjęcia [pg/ml]	5.77	1.14	5.91	1.38	0.70	5.77	1.01	5.45	0.69	0.30	5.51	0.64	5.27	0.47	0.22
IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/ml]	5.79	1.14	5.60	1.15	0.42	5.80	1.02	5.44	0.77	0.09	5.53	0.64	5.24	0.52	0.03
IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/ml]	5.79	1.15	5.69	1.09	0.69	5.78	1.01	5.62	0.94	0.42	5.53	0.64	5.27	0.53	0.05
IL-6 6 tydzień od przyjęcia [pg/ml]	5.82	1.15	5.52	1.01	0.19	5.77	1.00	5.63	0.93	0.48	5.53	0.64	5.30	0.54	0.06
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/ml]	5.84	1.11	5.21	0.92	0.02	5.79	1.01	5.63	0.76	0.50	5.50	0.66	5.42	0.51	0.63

IL-6 – interleukina 6; pg/ml – pikogram/mililitr; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia

Dokonano również analizy statystycznej i sprawdzenia poziomu zaburzeń fizycznych ocenianych kwestionariuszem PICS w badanych grupach pacjentów, względem wybranych parametrów zapalnych.

Nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia białka C-reaktywnego na poziom zaburzeń fizycznych, co oznacza, że średni poziom zaburzeń fizycznych w grupie oznaczanych poziomów stężeń CRP był podobny (Tabela 33).

W przypadku analizy oceny poziomu stężenia prokalcytoniny i jej wpływu na zaburzenia fizyczne, nie stwierdzono także istotnych statystycznie korelacji, co świadczy o podobnym poziomie zaburzeń fizycznych we wszystkich badanych grupach oznaczania poziomu stężenia PCT (Tabela 34).

Podobnie, w dokonanej analizie dla oznaczonego poziomu stężenia interleukiny 6 nie odnotowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wysokim poziomem IL-6 a ryzykiem rozwoju zaburzeń fizycznych, ocenianych kwestionariuszem Post Intensive Care Syndrome. W tym przypadku średni poziom zaburzeń fizycznych dla wszystkich badanych grup oznaczenia IL-6 był podobny (Tabela 35).

Tabela 34. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego

	zaburzenia fizyczne w dniu wypisu				p	zaburzenia fizyczne 2 miesiące od wypisu				p	zaburzenia fizyczne 3 miesiące od wypisu				p
	x	SD	x	SD		x	SD	x	SD		x	SD	x	SD	
	Noma		Powyżej 5 mg/l			Noma		Powyżej 5 mg/l			Noma		Powyżej 5 mg/l		
CRP 12 h od przyjęcia [mg/l]	3.42	1.36	3.51	1.24	0.70	3.46	1.08	3.47	0.91	0.96	3.07	0.66	3.02	0.41	0.68
CRP 2 doba od przyjęcia [mg/l]	3.42	1.36	3.51	1.24	0.70	3.46	1.08	3.47	0.91	0.96	3.07	0.66	3.02	0.41	0.68
CRP 4 doba od przyjęcia [mg/l]	3.42	1.36	3.49	1.27	0.78	3.46	1.08	3.46	0.92	0.96	3.07	0.66	3.02	0.42	0.69
CRP tydzień od przyjęcia [mg/l]	3.42	1.37	3.71	1.27	0.27	3.44	1.08	3.48	0.93	0.81	3.06	0.67	3.06	0.44	1.00
CRP 2 tygodnie od przyjęcia [mg/l]	3.41	1.36	3.81	1.33	0.17	3.41	1.05	3.54	0.90	0.56	3.07	0.70	3.12	0.43	0.76

CRP – białko C-reaktywne; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia.; mg/l – miligram/litr

Tabela 35. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny

	zaburzenia fizyczne w dniu wypisu						zaburzenia fizyczne 2 miesiące od wypisu						zaburzenia fizyczne 3 miesiące od wypisu					
	x		SD		p		x		SD		p		x		SD		p	
	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna
PCT 12 h	5.78	1.15	5.33	0.58		0.50	5.76	1.00	6.00	1.00	0.68	5.50	0.63	5.33	0.58		0.64	
PCT 2 d	5.78	1.16	6.00	1.00	5.67	1.03	5.76	1.01	5.33	0.58	5.89	0.96	5.51	0.64	5.33	0.58	5.39	0.50
PCT 4 d	5.79	1.15			5.64	1.05	5.76	1.01			5.77	0.92	5.51	0.64			5.36	0.49
PCT 1 t	5.80	1.15	6.00		5.55	1.10	5.76	1.01	5.00		5.82	0.91	5.51	0.64	5.00		5.41	0.50
PCT 2 t	5.81	1.15	6.00		5.28	0.96	5.75	1.01	8.00		5.78	0.81	5.50	0.64	6.00		5.44	0.51

PCT – prokalcytonina; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia; PCT 12 h – prokalcytonin 12 godzin od przyjęcia; PCT 2 d – prokalcytonina po 2 dobach od przyjęcia; PCT 4 d – prokalcytonina po 4 dobach od przyjęcia; PCT 1 t – prokalcytonina po 1 tygodniu od przyjęcia; PCT 2 t – prokalcytonina po 2 tygodniach od przyjęcia

Tabela 36. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6

	zaburzenia fizyczne w dniu wypisu						zaburzenia fizyczne 2 miesiące od wypisu						zaburzenia fizyczne 3 miesiące od wypisu					
	x		SD		p		x		SD		p		x		SD		p	
	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna	osoby zdrowe	infekcja bakteryjna
IL-6 12 h od przyjęcia [pg/ml]	3.42	1.33	3.82	1.40	3.42	1.06	3.45	1.06	3.45	1.06	0.34	3.45	1.06	3.45	1.06	3.73	0.79	0.38
IL-6 2 doba od przyjęcia [pg/ml]	3.41	1.33	3.76	1.39	3.44	1.06	3.44	1.06	3.44	1.06	0.21	3.44	1.06	3.44	1.06	3.64	1.04	0.37
IL-6 4 doba od przyjęcia [pg/ml]	3.39	1.34	3.85	1.35	3.45	1.06	3.45	1.06	3.45	1.06	0.10	3.45	1.06	3.45	1.06	3.54	0.99	0.68
IL-6 7 dni od przyjęcia [pg/ml]	3.42	1.38	3.78	1.25	3.44	1.09	3.44	1.09	3.44	1.09	0.21	3.44	1.09	3.44	1.09	3.52	0.98	0.73
IL-6 2 tygodnie od przyjęcia [pg/ml]	3.44	1.37	3.74	1.24	3.43	1.05	3.43	1.05	3.43	1.05	0.36	3.43	1.05	3.43	1.05	3.53	1.02	0.71

IL-6 – interleukina 6; pg/ml – pikogram/mililitr; SD – odchylenie standardowe; p – poziom istotności; x – średnia

9. DYSKUSJA

Analizę demograficzną w badaniu własnym oceniającym zależność wpływu wybranych parametrów zapalnych na występowanie zaburzeń snu, majaczenia i PICS, wykonano w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego w grupie 267 pacjentów. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji w badaniu własnym była niewydolność krążenia, która stanowiła 34,83% (N=93) wszystkich przypadków. Drugą co do częstości przyczyną pobytu w OIT było krwawienie z przewodu pokarmowego wnoszące 12,74% (N=34). Niewydolność oddechowa i ostra niewydolność nerek to 32,20% (N=86) badanych, a 20,23% (N=54) to chorzy z hipotermią, ostrym zapaleniem trzustki i po urazie wielonarządowy.

W badaniu Callachan i wsp., udział wzięło 20 241 uczestników, z których 54,5% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 63 lata, a najczęstszą przyczyną hospitalizacji w OIT było nagłe zachorowanie – 97,6% badanych. Spośród 20 241 pacjentów, 25,1% (N=5083) chorych doświadczyło objawów majaczenia. Prawie połowa z nich tj. 48,9% rozwinęło objawy w ciągu pierwszych 48 godzin pobytu w Oddziale Intensywnej Terapii [199]. Podobnie Sadaf i wsp., dokonując analizy 256 pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania stwierdzili, że majaczenie wystąpiło u 39% z nich. W badanej grupie respondentów z objawami majaczenia 49% stanowili mężczyźni, a ich średni wiek wynosił 53 lata. Najczęstszą przyczyną przyjęcia do OIT w badanej grupie była choroba układu oddechowego. Według autorów pacjenci predysponujący do rozwoju majaczenia byli młodsi i w ciężkim stanie ogólnym [200]. Alzoubi i wsp., w badaniu na temat częstości występowania majaczenia, czynników prognostycznych i wyników leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii, przebadali grupę 111 uczestników. Wśród respondentów objawy majaczenia odnotowano u 31,5% chorych [201]. W badaniu Doherty i wsp., około jedna czwarta wszystkich pacjentów hospitalizowanych doświadczyła delirium w chwili przyjęcia. Liczby te były znacznie wyższe w kategoriach ryzyka, takich jak osoby w wieku 70 lat, mieszkańcy domu opieki i osoby z zaburzeniami poznawczymi [202]. W badaniu własnym majaczenie w stopniu lekkim/umiarkowanym występowało najczęściej w 2 dobie hospitalizacji i dotyczyło 10,86% (N=29) pacjentów. Majaczenie w stopniu ciężkim obserwowano w 4 dobie od przyjęcia i odnosiło się ono do 5,99% (N=16) respondentów. Wyniki te pozostają w zgodności z dotychczas publikowanymi doniesieniami i potwierdzają hipotezy innych badaczy. Z kolei badanie przeprowadzone przez Huraizi i wsp., dowiodło, iż podczas hospitalizacji 53,8% pacjentów miało delirium. Pacjenci z delirium mieli dłuższy okres pobytu w szpitalu w porównaniu do pacjentów bez delirium.

Delirium powodowało większą częstość przyjmowania pacjentów do Oddziału Intensywnej Terapii oraz zwiększoną częstość występowania powikłań szpitalnych, w tym zakażeń, odleżyn i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Śmiertelność wśród pacjentów z delirium była wyższa w porównaniu z pacjentami bez delirium. Pacjenci z delirium mieli wyższy wskaźnik śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni [203]. Należy pamiętać, że konsekwencje delirium dotyczą nie tylko pacjentów, ale też ich rodzin oraz zwiększają koszty opieki zdrowotnej [204]. Badanie przeprowadzone na dużą skalę w Wielkiej Brytanii wykazało, że delirium zwiększyło pobyt w szpitalu średnio o 3,45 dnia [204]. Witlox i Inouye w swoich pracach podkreślają również fakt, że pacjenci cierpiący na delirium wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia złych wyników klinicznych leczenia. Jeśli delirium dotyka osoby starsze, to istnieje ryzyko zwiększonego prawdopodobieństwa umieszczenia w domu opieki i szybszej śmierci [205,206]. Niedawne badanie przeprowadzone przez Kim i wsp., wykazało, że rozwój delirium u dorosłych pacjentów z OIOM może być głównie związany z posocznicą, małopłytkowością i obecnością infekcji. Kim i wsp., stwierdzili również, że delirium związane z sepsą jest bardziej prawdopodobne u krytycznych chorych pacjentów w wieku powyżej 65 lat [207]. Ostre odstawienie alkoholu zostało również odnotowane jako predysponujący czynnik do rozwoju delirium na OIOM-ie w badaniu Wijdicks i wsp., [208]. Czynniki takie jak delirium, przedłużające się unieruchomienie i wentylacja mechaniczna mogą przyczyniać się do spadku funkcjonalnego i pogorszenia wyników wśród pacjentów chirurgicznych i w stanie zagrożenia życia. Delirium zostaje zaostrzone także przez podstawowe czynniki ryzyka, takie jak wiek, kruchość, choroba współistniejąca i upośledzenie funkcji poznawczych [209-212]. Schimbock i wsp., w swoich badaniach podkreślają istotę barier w opiece nad pacjentem z delirium i wymieniają tutaj: braki kadrowe, trudności w ocenie chorych oraz problemy w komunikacji interpersonalnej [213]. W badaniu własnym, majaczenie w stopniu ciężkim najczęściej występowało w 4 dobie od przyjęcia do OIT i odnosiło się do 5,99% (N=16) respondentów. W okresie 2 tygodni od przyjęcia do oddziału nie zaobserwowano wystąpienia majaczenia u żadnego z hospitalizowanych chorych. W badaniu Pisani i wsp., mediana czasu trwania delirium w Oddziale Intensywnej Terapii, wynosiła 3 dni [214]. W okresie obserwacji autorów z Uniwersytetu Yale, zmarło 153 (50%) pacjentów. Po dostosowaniu do odpowiednich zmienności, w tym wieku, ciężkości choroby, chorób współistniejących, zażywania leków psychoaktywnych oraz wyjściowym stanie poznawczym i funkcjonalnym, liczba dni delirium była istotnie związana z czasem zgonu w ciągu 1 roku od przyjęcia do OIT [214]. De Trizio opisuje, że u pacjentów, u których rozwinęło się delirium, występowało zmniejszone przeżycie do czterech lat po wypisie z OIOM-u i związek ten był szczególnie widoczny u pacjentów

w wieku powyżej 55 lat [215]. W badaniu własnym zgon miał miejsce u 12 pacjentów, co stanowiło 4,49% całej badanej populacji. Kolejny badany w dysertacji aspekt dotyczył istotności i siły związku R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi, a majaczeniem w poszczególnych dobach hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii. Wszystkie badane parametry zapalne okazały się być istotnie dodatnio związane z majaczeniem, co oznacza, że im wyższy poziom stężenia badanych markerów zapalnych, tym wyższe prawdopodobieństwo rozwoju majaczenia u pacjentów przebywających w OIT. W badaniu George udało się wykazać statystycznie istotną relację między CRP a incydentami delirium. Ponadto wykazano, że niski CRP przewiduje powrót do zdrowia po delirium podczas hospitalizacji [216]. Autorzy innych badań z Bostonu wykazali, że pacjenci z przedoperacyjnym CRP wynoszącym 3 mg/l lub więcej, mieli ryzyko delirium, które było 1,5 razy większe niż w przypadku osób z CRP mniejszym niż 3 mg/l [217]. Badania z dwóch innych ośrodków dowodzą, że poziom cytokin jest kluczowym katalizatorem neurodegeneracji, co prowadzi do zaburzeń poznawczych jakim jest majaczenie. Rozwój delirium według tych doniesień wynika z aktywacji kaskady stanu zapalnego [218,219]. Zastosowanie terapeutyczne interleukin w modelach u szczurów indukowało objawy delirium [220,221]. Ponadto badania na szczurach wskazują, że mózg osoby starszej predysponuje do zaostrzenia odpowiedzi neurozapalnej cytokin, co może prowadzić do rozwoju delirium nałożonego na demencję [222]. Podawanie terapeutycznych dawek cytokin u pacjentów onkologicznych może powodować neuropsychiatryczne działania niepożądane, w tym upośledzone przetwarzania myśli, które może wywoływać różne formy delirium [223]. Uważa się również, że cytokiny (wraz z prostaglandynami) są także odpowiedzialne za centralne zmiany behawioralne obserwowane w związku z majaczeniem. Objawy, o których mowa to m.in. letarg, brak koncentracji, zmniejszona mobilność, zmniejszona aktywność społeczna i hipersomnia [218,219]. Zachowania związane z majaczeniem obserwuje się w warunkach związanych z zapaleniem ogólnoustrojowym, takim jak infekcje lub zaostrzenie przewlekłej choroby [224, 225].

Kolejnym elementem badań poruszonych w niniejszej dysertacji, był sen. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy Shih i wsp., udowodnili, że w grupie badanej z udziałem 1228 pacjentów, 66% krytycznie chorych hospitalizowany w OIT dotkniętych było zaburzeniami snu [226]. Do podobnych wniosków doszli Miranda-Ackerman i wsp., którzy badali związek pomiędzy czynnikami stresującymi a zaburzeniami snu u pacjentów w stanie krytycznym przebywających na Oddziale Intensywnej Terapii. Badacze dokonując analizy 71 przypadków, spośród których 62% (N=44) stanowili mężczyźni, a 38% (N=27) kobiety - średni wiek wynosił 54 lata – stwierdzili, że 81,5% (N=38) cierpiało z powodu zaburzeń snu w trakcie

hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii [227]. W badaniu własnym wykazano także dodatnie, silnie skorelowane i istotne statystycznie zależności pomiędzy czasem hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii a zaburzeniami snu. W badanej grupie pacjentów zaburzenia snu pod postacią bezsenności o typie podprogowym zidentyfikowano z największą częstością w 4 dobie hospitalizacji i odnosiła się ona do 4,51% (N=12) respondentów. Bezsenność w stopniu umiarkowanym obecna była głównie po tygodniu od rozpoczęcia hospitalizacji i dotyczyła 10,00% (N=25) badanych. Wyniki te korelują z dotychczas prezentowanymi analizami i potwierdzają tezę występowania zaburzeń snu wśród pacjentów przebywających w OIT. Kulpatcharapong i wsp., w swoim badaniu pokazują wysoką częstość występowania złej jakości snu po pierwszej nocy przyjęcia do OIT w porównaniu z jakością snu w domu przed hospitalizacją. Po 3 dniach od przyjęcia, częstość występowania złej jakości snu została zredukowana do poziomu zbliżonego do jakości snu w domu. Analiza wielowymiarowa wykazała, że ekspozycja na światło i ból były głównymi niezależnymi czynnikami niskiej jakości snu w pierwszym dniu pobytu w OIT [228]. Inni autorzy opisują w swoich pracach, że jest wiele czynników, które przyczyniają się do niskiej jakości snu w warunkach szpitalnych. Takie czynniki to m.in. stan pacjentów, czynniki środowiskowe lub czynniki psychologiczne [229,230]. Według Kulpatcharapong i wsp., zła jakość snu podczas hospitalizacji może pogarszać wyniki leczenia. Chociaż badanie autorów z Tajlandii wykazało, że jakość snu po kilku dniach od przyjęcia do OIT została poprawiona, zła jakość snu w pierwszym dniu przyjęcia nadal mogła wpłynąć na kliniczne powikłania. Konieczne mogą być dalsze badania w celu zidentyfikowania związku i wpływu złej jakości snu podczas przyjęcia do szpitala w tej określonej grupie, która miała niską jakość snu w ciągu pierwszego dnia [228]. Wcześniejsze badania wykazały skuteczność stosowania opasek na oczy w poprawie jakości snu u pacjentów hospitalizowanych w OIT czy oddziałach zabiegowych [231-233]. Przegląd DuBose i wsp., wykazał również, że poprawa środowiska dźwiękowego i świetlnego wydaje się skuteczna w poprawie snu w szpitalach [234]. W badaniu własnym dokonano analizy zależności pomiędzy poziomami stężeń badanych, wybranych parametrów zapalnych, a ryzykiem wystąpienia zaburzeń snu pod postacią bezsenności na podstawie oceny w Ateńskiej Skali Bezsenności. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wzrostem stężenia parametrów zapalnych a wystąpieniem bezsenności. Sochal i wsp., w swoich badaniach wykazali, że czas snu i opóźnienie w zasypianiu zgodnie z AIS, nie korelowały z żadnymi parametrami zapalnymi [235]. Koreańskie badanie z udziałem 136 osób wykazało, że zła jakość snu jest związana ze zwiększoną liczbą leukocytów (WBC) [236]. Inne badanie wykazało, że jego uczestnicy z wyższymi wynikami wg AIS również mieli wyższą liczbę WBC [237]. W populacji ogólnej

problemy ze snem i problemy ze zdrowiem psychicznym często współistnieją dwukierunkowo [238]. Czynniki fizjologiczne po urazie (np. zmiany biochemiczne spowodowane urazem), zmiany w poziomach melatoniny, mogą potencjalnie wpłynąć na wyniki badań [239,240]. Wcześniejsze badania wykazały, że subiektywna słaba jakość snu i bezsenność u pacjentów OIT są istotnie związane z rozwojem depresji lub lęku [241,242]. Badania nad pochodzeniem gorączki wywołanej przez ostrą fazę reakcji na infekcje, sugerowały centralną rolę cytokin w procesie stanu zapalnego oraz zaburzeniach snu [240]. Dinarello i in. wykazali, że endotoksyny bakteryjne indukują produkcję interleukiny 1 (IL-1) przez komórki gospodarza [243]. Nadmierna senność jest typowa dla stanu zapalnego i infekcji. Reakcja obronna gospodarza na endotoksyny bakteryjnej może wpływać na zachowanie snu i czuwania [244]. W badaniu własnym, na podstawie Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS) zebrano dane i przeprowadzono analizę statystyczną częstości występowania zaburzeń snu pod postacią bezsenności w poszczególnych dobach hospitalizacji. Bezsenność podprogowa najczęściej występowała w 4 dobie od przyjęcia i dotyczyła 4,51% (N=12) badanych respondentów. W stopniu umiarkowanym bezsenność obecna była głównie po tygodniu od rozpoczęcia hospitalizacji i odnosiła się do 10,00% (N=25) badanych. Pacjenci w grupie badaczy z Grecji, wykazali lepszą jakość snu w porównaniu z grupą kontrolną biorącą udział w badaniu. Płeć i wiek nie miały znaczącego wpływu na jakość snu. Jednak czas pobytu w szpitalu różnił się między grupami, przy czym grupa kontrolna doświadczyła krótszych hospitalizacji. Zaobserwowano ujemną korelację między czasem trwania hospitalizacji a jakością snu, przy czym dłuższe pobyty były powiązane z niższymi wynikami zaburzeń snu. Ponadto, przedłużona wentylacja mechaniczna była związana z gorszą jakością snu w badanej grupie [245]. Marchasson i wsp., w swojej pracy doszli do wniosków, iż sen REM był rzadkością w badanej grupie, w dowolnym momencie pobytu na OIT. Pacjenci z całkowitym zanikiem fazy REM (5% pacjentów) byli bardziej narażeni na słabe wyniki kliniczne niż pacjenci z obecną fazą REM podczas snu [246]. W pracy własnej dokonano sprawdzenia istotności związku korelacji pomiędzy poszczególnymi wynikami wystąpienia zaburzeń snu ocenianego w skali AIS. Poziom zależności występowania bezsenności w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatnio i silnie skorelowany, w sposób istotny statystycznie. Inni naukowcy piszą, że fizjologia snu pacjentów OIT wskazuje, że podczas gdy całkowita długość snu jest odpowiednia (od 7 do 9 h) [247-251], sen głęboki jest bardzo fragmentaryczny, a pacjenci doświadczają przebudzenia około 6 razy na godzinę [252]. Jakość snu jest dodatkowo zagrożona, ponieważ większość snu jest spędzana na etapach N1 i N2, które są postrzegane jako „lekki sen” z ograniczonymi korzyściami regeneracyjnymi. Następnie charakterystyka nieskonsolidowanego lekkiego snu spowodowała, że pacjenci na

OIT zostali pozbawieni snu w zasadzie całkowicie. Przypisuje się to skróceniu czasu trwania snu REM i SWS. Naukowcy uważają, że te fazy snu wspierają procesy naprawcze i są ważne dla odzyskania zdrowia [253,254]. Ze względu na brak wysokiej jakości snu, pacjenci doświadczają senności w ciągu dnia, a 50% całkowitego snu pacjenta występuje w ciągu dnia [253,255-257]. Cykle snu, które występują zarówno w dzień, jak i w nocy, utrwalają przesunięcie fazy rytmu okołodobowego z zaburzeniami snu utrzymującymi się przez miesiące po wypisie z OIOM-u [258]. Problematyczne w badaniu korelacji ciężkości choroby i snu są liczne czynniki, takie jak wentylacja mechaniczna, ból, środki farmakologiczne i większa potrzeba interwencji klinicznych, co zakłóca zdolność do określania przyczynowości. Istnieje wiele czynników odpowiedzialnych za zaburzenia snu pacjentów w OIT. Specyficzne środowisko z inwazyjnym leczeniem przyczyniają się do takich zaburzeń. Za brak fizjologicznego snu odpowiadają również choroby indywidualne, wcześniejsze doświadczenia bezsenności pacjentów i zaostrzenie choroby. Nie ma wątpliwości, że przyczyny zaburzeń snu w OIT obejmują środowisko oddziały, stały hałas alarmów, monitorów i respiratorów. Przeprowadzone do tej pory obserwacje kliniczne pokazują, że pacjenci ze zdiagnozowaną niewydolnością krążenia i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mają problemy ze snem związanym z nocnym bezdechem. Pooperacyjni pacjenci chirurgiczni w OIT doświadczają trudności z zasypianiem i spaniem z powodu bólu i związanego z tym lęku [259,260].

Kolejny element poruszony w niniejszej dysertacji dotyczył Post Intensive Care Syndrome zwanego zespołem zaburzeń po intensywnej terapii. Wyniki badań Lui i wsp., prowadzone w grupie 565 respondentów, spośród których kryterium włączenia i wyłączenia do badania spełniło 83 respondentów potwierdzają wpływ hospitalizacji w OIT na występowanie zespołu zaburzeń po intensywnej terapii. W badanej grupie 73,5% (N=61) stanowili mężczyźni, a średni wiek wynosił 58 lat. Objawy typowe dla PICS zanotowano u 78,3% (N=65) pacjentów, a częstość jego występowania wynosiła odpowiednio 55,4% i 27,7% pod koniec 3 i 6 miesiąca po wypisie z OIT [261]. Do podobnych wniosków doszli Gao i wsp., którzy analizowali częstość występowania i czynniki ryzyka rozwoju zespołu po intensywnej terapii, wśród pacjentów, którzy przeżyli pobyt w OIT w trakcie 3-miesięcznego badania longitudinalnego. Badacze dokonali analizy częstości występowania PICS w grupie 1238 respondentów odpowiednio w 1 i 3 miesiącu po wypisie z OIT. W badanej grupie 60% (N=742) pacjentów doświadczyło różnych stopni PICS, przy czym najpoważniejsze upośledzenie dotyczyło domeny fizycznej [262]. Z kolei Ho i wsp., dokonali proporcjonalnej metaanalizy 58 badań obserwacyjnych, w których udział wzięło łącznie 347 940 pacjentów. Badacze zaprezentowali łączy wskaźnik rozpowszechnienia zaburzeń poznawczych po intensywnej terapii w punktach czasowych,

który wynosił odpowiednio: < 1 miesiąca PICS obecny był u 49,8% badanych, w 1-3 miesiące pośród 45,1% respondentów, w 4-6 miesięcy dotyczył 47,9% pacjentów, w 7-12 miesiącu obecny był u 28,3% uczestników, natomiast w okresie > 12 miesięcy po zakończonym pobycie w OIT zespół po intensywnej terapii objawiał się u 30,4% badanych [263]. W dokonanej przez Geense i wsp., analizie 2345 pacjentów, którzy przeżyli pobyt w Oddziale Intensywnej Terapii, zespół po intensywnej terapii rozwinął się ogółem u 50% (N=1173) z nich i dotyczył sfery fizycznej, psychicznej i/lub poznawczej [264]. W badaniu własnym odnotowano także istotne statystycznie korelacje związane z rozwojem PICS u pacjentów w chwili wypisu z OIT, jak również w 2 i 3 miesiące po zakończonej hospitalizacji. Naukowcy z Waszyngtonu w swoim badaniu dowiedli, że 56% pacjentów wykazywało pewne upośledzenie w jednym z trzech składników PICS w ciągu 12 miesięcy po wypisie ze szpitala [265]. Zdaniem Needham i wsp., PICS może utrzymywać się dłużej niż 10 lat po wypisie z oddziału [266]. Chociaż często wdraża się wiele pakietów w celu zapobiegania zespołowi zaburzeń po intensywnej terapii, interwencje stosowane podczas pobytu w szpitalu są niewystarczające, aby zapobiec PICS [264,267]. W przeprowadzonej analizie w badaniu własnym stwierdzono także istotny, niski związek między poziomem stężenia prokalcytoniny, a występowaniem zaburzeń poznawczych przy wypisie z OIT. Oznacza to, że wyższe stężenie PCT determinuje niższy poziom PICS w obszarze zaburzeń poznawczych. W dostępnej literaturze istnieje wiele badań, opisujących biomarkery oznaczane z krwi i pozostających w korelacji z PICS [268-272]. Interleukina 6, prokalcytonina i interleukina 1 wykazały istotne powiązania względem PICS, w mniej niż połowie badań, w których zostały pobrane próbki krwi [273-275]. Kolejnym elementem, który poruszono w niniejszej pracy, była analiza poziomu zaburzeń umysłowych w 3 miesiące od wypisy z OIT dla grupy pacjentów z oznaczonym poziomem stężenia interleukiny 6 w 2 i 4 dniu hospitalizacji. Chorzy mający wysoki poziom interleukiny 6, świadczący o ostrej, aktywnej infekcji w 2 i 4 dniu od przyjęcia do Oddziału Intensywnej Terapii, mieli istotnie statystycznie wyższy poziom zaburzeń umysłowych niż osoby z prawidłowym, referencyjnym poziomem IL-6. Nie stwierdzono wpływu IL-6 na poziom zaburzeń umysłowych w pozostałych przypadkach. Średni poziom zaburzeń umysłowych w tych grupach pacjentów był podobny. Ostatnie dane dotyczące zdrowia psychicznego w PICS, opisane przez Merriweather i wsp., pokazują, że depresja i lęk przede wszystkim negatywnie wpływają na przyjmowanie pokarmu w badanej grupie [276]. Nawet 12 miesięcy po intensywnej terapii 25% pacjentów nadal ma znaczną utratę apetytu, a nasilenie depresji jest czynnikiem przyczyniającym się do tego [277]. Pacjenci zgłaszający utratę apetytu lub znaczne zmęczenie po leczeniu w OIT, powinni być badani pod kątem zaburzeń fizycznych i psychicznych. Systematyczny przegląd

informował, że kontrolna po OIT była związana z poprawą objawów depresyjnych i PTSD [278]. W innych badaniach wykazano, że pamiętniki na OIT, w których pracownicy rejestrują wydarzenia z pobytu pacjenta w OIT, zmniejszają częstość występowania problemów ze zdrowiem psychicznym [279]. Z kolei wczesna rehabilitacja nie poprawiła znacząco wyników związanych ze zdrowiem psychicznym u chorych po OIT [280]. Podczas gdy mechanizmy PICS są badane, istnieją dowody na to, że wrodzona i adaptacyjna supresja immunologiczna i katabolizm białkowy z niedożywieniem są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do powstania PICS. Optymalna opieka nad tymi pacjentami będzie wymagała nowej interwencji multimodalnej z wykorzystaniem farmakoterapii, fizjoterapii i wsparcia żywieniowego [281].

W przeprowadzonym badaniu dokonano analizy statystycznej zgromadzonych danych wybranych parametrów zapalnych. W badaniu ocenie poddano poziom stężenia białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i interleukiny 6 z poszczególnych dób hospitalizacji. Stwierdzono, że najczęściej podwyższone stężenie CRP występowało w ciągu 12 godzin od przyjęcia do OIT i było obecne u 16,10% (N=43) badanych oraz w 2 dobie od przyjęcia u 16,10% (N=43) badanej grupy respondentów. Najniższy jego poziom z kolei, odnotowano po 2 tygodniach od przyjęcia do OIT i występował on u 13,40% (N=26) uczestników badania. Dokonując sprawdzenia istotności związku korelacji pomiędzy poziomami stężenia białka C-reaktywnego, ustalono, że w poszczególnych dobach hospitalizacji, stężenie CRP było ze sobą dodatnio, silnie skorelowane, w sposób istotny statystycznie. Dokonano także oceny stężenia poziom prokalcytoniny w poszczególnych dobach hospitalizacji. Po ustaleniu wartości odcięcia dla wyniku ujemnego, świadczącego o rozpoczynającym się zapaleniu i stężenia poziomu PCT świadczącego o toczącym się aktywnym procesie zapalnym przeprowadzono analizę statystyczną. Odnotowano istotny wzrost stężenia poziomu prokalcytoniny w 4 dobie hospitalizacji i tydzień od przyjęcia do OIT. Wzrost progowy stężenia poziomu omawianego parametru obserwowano z kolei w ciągu pierwszych 12 godzin od przyjęcia do OIT i w 2 dobie hospitalizacji. W toku analizy statystycznej odnotowano dodatnią, silnie skorelowaną i istotną zależność pomiędzy stężeniem poziomu prokalcytoniny a czasem pobytu w Oddziale Intensywnej Terapii. W badaniu przeprowadzono również analizę stężenia poziomu interleukiny 6 w poszczególnych dobach. Marker ten uznany za kluczowy predyktor w zapoczątkowaniu i obrazujący stopień nasilenia toczącej się infekcji, pozostawał w ścisłej, dodatniej korelacji w czasem pobytu w OIT. Koozi i wsp., w wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Szwecji podkreślają znaczenie białka C-reaktywnego jako czynnika prognostycznego przyjęcia do Oddziału Intensywnej Terapii z powodu sepsy. Autorzy badania stwierdzili, że wysokie stężenie poziomu CRP przekraczające 100 mg/l wiąże się ze zwiększonym ryzykiem

śmiertelności w OIT i w ciągu 30 dni. Badacze uznali zatem, że CRP może być prostym, wczesnym markerem prognostycznym przyjęcia do OIT z powodu sepsy [282]. Do podobnych wniosków doszli Jiang i wsp., Określili oni cztery różne trajektorie zmiany poziomu CRP u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Stwierdzili, że wskaźnik śmiertelności wewnątrzszpitalnej pacjentów z rozpoznaniem wstrząsem septycznym różni się w zależności od trajektorii CRP. Trajektorie stale wysokie i niskie były ściśle powiązane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności [283]. Qu i wsp. z kolei w wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym poddali ocenie stężenie poziomu białka C-reaktywnego jako wskaźnika śmiertelności w OIT. Autorzy stwierdzili, że stężenie białka CRP > 62,8 mg/l był istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności pacjentów hospitalizowanych w OIT [284]. W badaniach własnych dokonano oceny stężenia poziomu białka C-reaktywnego w poszczególnych dobach hospitalizacji. Jego poziom powiązano z kolei w odniesieniu do majaczenia, zaburzeń snu i PICS. Stwierdzono, że poziom białka C-reaktywnego w poszczególnych dobach hospitalizacji był ze sobą dodatkowo, silnie skorelowany w sposób istotny statystycznie. Zacccone i wsp., w przeprowadzonym retrospektywnym badaniu kohortowym nad rolę prognostyczną prokalcytoniny stwierdzili, że może ona stanowić narzędzie do stratyfikacji ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii [285]. W badaniach własnych oceniających poziom stężenia PCT u pacjentów w OIT w poszczególnych dobach hospitalizacji, stwierdzono także dodatkowo, silnie skorelowanie i istotne statystycznie zależności poziomu stężenia PCT, a badanych korelacji. Takahashi i wsp., w zrealizowanym badaniu oceniającym poziom interleukiny 6 jako markera diagnostycznego i prognostycznego u chorych w Oddziale Intensywnej Terapii doszli do wniosku, że IL-6 na największą wartość diagnostyczną. Stanowiła ona także istotny predyktor śmiertelności w ciągu 28 dni [286]. Shimazui i wsp., z kolei zbadali związek pomiędzy stężeniem interleukiny 6, a wynikami leczenia pacjentów w stanie krytycznym z ostrym uszkodzeniem nerek. Badacze doszli do wniosku, że stężenie IL-6 w surowicy w chwili przyjęcia do OIT może być czynnikiem prognozującym krótkoterminową funkcję nerek i śmiertelność w czasie hospitalizacji w OIT [287]. Do podobnych wniosków doszli Picod i wsp., W badaniu FROG-ICU (French and euRopean Outcome Registry in Intensive Care Unit) autorzy podkreślili znaczenie IL-6 jako lepszego markera w porównaniu do CRP w ocenie rokowań u pacjentów w stanie krytycznym hospitalizowanych w OIT [288]. W czasie pandemii COVID-19 Nguyen i wsp., przeprowadzili badanie, w którym oceniali trafność predykcyjną IL-6 w odniesieniu do śmiertelności u pacjentów z infekcją COVID-19. Badacze stwierdzili, że tempo zmiany stężenia poziomu IL-6 było dobrym markerem w przewidywaniu śmiertelności [289]. W badaniach własnych stwierdzono również zależność,

w której poziom IL-6 w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT, był ze sobą dodatnio, silnie skorelowany w sposób istotny statystycznie. IL-6 stanowi więc dobry predyktor przewidywania wystąpienia badanych korelacji w populacji pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii. Udowodniono w badaniu Brummel i wsp., że wybrane markery stanu zapalnego takie jak m.in. interleukina 6 wiązały się z wyższym ryzykiem rozwoju majaczenia w kolejnym dniu hospitalizacji w OIT. W przypadku białka C-reaktywnego niższe stężenia stanowiły lepszy predyktor majaczenia w kolejnej dobie hospitalizacji [290]. Wyniki badań Zhang i wsp., pokazują, że stężenia poziomu białka C-reaktywnego mierzonego od momentu przyjęcia do OIT i zmiany jego poziomu w kolejnych dobach stanowią wskaźnik ryzyka majaczenia. Autorzy wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań nad majaczeniem i stężeniem CRP u pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii [291]. Z kolei McGrane i wsp., w analizie, w której uczestniczyło 87 pacjentów, dla których mediana wieku wyniosła 60 lat wykazali, że wyższe poziomy prokalcytoniny wiązały się z mniejszą liczbą dni bez majaczenia. Podobnie, wyższy poziom CRP korelował z mniejszą liczbą dni bez majaczenia [292]. Khan i wsp., w badaniu nad biomarkerami czasu trwania majaczenia i jego nasilenia u pacjentów w OIT udowodnili, że podwyższone poziomy markerów zapalnych m.in. IL-6 i białka C-reaktywnego, a także białek specyficznych dla aktywacji gleju (S-100 β) koreluje z dłuższym okresem i cięższym przebiegiem majaczenia u pacjentów OIT [293]. Fan i wsp., w pracy przeglądowej zatytułowanej „Mechanizmy leżące u podłoża majaczenia u pacjentów w stanie krytycznym”, zaprezentowali wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach nad szlakami neuronalnymi i neuroprzekaznikami uczestniczącymi w procesie powstawania i rozwoju majaczenia. Autorzy dokonali analizy zidentyfikowanych dotychczas parametrów, których wzrost poziomu stanowi predyktor rozwoju majaczenia. W pracy potwierdzili oni dotychczasowe sugestie, jakoby białko C-reaktywne i interleukina 6 stanowiły wskaźnik ryzyka rozwoju delirium [294]. W badaniach własnych, po dokonaniu analizy statystycznej wykazano, że badane parametry stanu zapalnego: białko C-reaktywne, prokalcytonina i interleukina 6, okazały się być istotnie dodatnio związane z majaczeniem. Stanowi to potwierdzenie hipotezy prowadzonego badania, w którym założono, że im wyższy poziom stężenia parametru stanu zapalnego tym większe ryzyko rozwoju majaczenia. W badaniu spośród wybranych parametrów zapalnych białko C-reaktywne wykazało najsilniejszy związek z rozwojem majaczenia. Prokalcytonina z kolei charakteryzowała się przeciętną korelacją, a poziom interleukiny 6 w najniższym stopniu wiązał się z rozwojem majaczenia. W badaniu dokonano także oceny istotności związku pomiędzy badanymi parametrami zapalnymi a długością czasu hospitalizacji. Na podstawie dokonanej analizy statystycznej jednoznacznie stwierdzono, że im wyższy

poziom stężenie prokalcytoniny, tym czas hospitalizacji w OIT był dłuższy. Tym samym wiąże się to z wyższym ryzykiem rozwoju długotrwałych powikłań zdrowotnych. Haack i wsp., udowodnili, że zarówno poziom stężenia interleukiny 6 jak i białka C-reaktywnego korelują z długością czasu snu. Badacze zaobserwowali, że poziom IL-6 był podwyższony w warunkach snu trwającego 4 godziny, w porównaniu ze snem trwającym 8 godzin. Poziom CRP wykazywał taką samą tendencję jak IL-6 [295]. W badaniach własnych wykazano także istotną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem poziomów stężeń wybranych parametrów zapalnych, a występowaniem bezsenności. Dokonując analizy doniesień naukowych zależności pomiędzy zespołem zaburzeń po intensywnej terapii (PICS), a parametrami zapalnymi należy w pierwszej kolejności odnieść się do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Docherty i wsp., Badacze po dokonaniu analizy dotychczas opublikowanych doniesień związanych w wpływem wybranych parametrów zapalnych na występowanie PICS, zaprezentowali aktualne badania wskazujące na korelacje pomiędzy wzrostem parametrów zapalnych, a ryzykiem rozwoju i nasileniem zespołu zaburzeń po intensywnej terapii. W licznych przywołanych przez autorów badaniach, potwierdzono zależność pomiędzy wysokim stężeniem poziomu parametrów zapalnych takich jak IL-6 czy CRP a rozwojem PICS i stopniem jego nasilenia. Zależności te dotyczyły zarówno funkcji poznawczych, emocjonalnych jak i fizycznych [296]. Do podobnych wniosków doszli Chadda i wsp., którzy na podstawie przeprowadzonej metaanalizy odnotowali wyższe stężenia poziomu CRP u pacjentów z PICS, w porównaniu do grupy kontrolnej [297]. W badaniach własnych dokonano sprawdzenia zależności poziomu stężenia wybranych parametrów zapalnych, a zespołem zaburzeń po intensywnej terapii. W toku przeprowadzonej analizy, stwierdzono istotny, niski związek zależności pomiędzy białkiem C-reaktywnym, a PICS na poziomie ujemnym. Oznacza to zależność, w której wyższe stężenia CRP są determinują niższy poziom PICS w obszarze zaburzeń poznawczych. Podobne korelacje zaobserwowano w toku analizy stężenia poziomu prokalcytoniny. Również w jej przypadku wyższe stężenia determinowały niższy poziom PICS w obszarze poznawczym. W przypadku interleukiny 6, której poziom oznaczono w ciągu 12 godzin hospitalizacji w OIT, w toku wykonanej analizy uzyskano wynik dodatniej zależności [298]. Oznacza to, że im wyższe było stężenie poziomu IL-6, tym wyższy poziom PICS w obszarze zaburzeń umysłowych. W przeprowadzonym badaniu dążąc do sprawdzenia, czy wybrane badane parametry zapalne mają wpływ na poziom zaburzeń po intensywnej terapii, zastosowano test wariacji ANOVA. Na jego podstawie dokonano sprawdzenia istotności wartości średnich PICS, w grupach badanych parametrów zapalnych. Po przyjęciu za poziom istotny statystycznie wartości $p < 0,05$, nie stwierdzono wpływu poziomu stężenia CRP na poziom zaburzeń PICS. Podobne wyniki

odnotowano w przypadku zależności stężenia poziomu interleukiny 6 i PICS – wartości stężeń poziomów IL-6 nie korelują z poziomem zaburzeń PICS. W przypadku prokalcytoniny, badanie wykazało istotną różnicę poziomu zaburzeń po intensywnej terapii, w okresie 3 miesięcy od wypisu z OIT, w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem jej poziomu z 4 doby hospitalizacji. Świadczy to o istotnie statystycznym wyższym poziomie rozwoju PICS, w stosunku do pacjentów z prawidłowym stężeniem poziomu PCT. Dokonując analiz statystycznych w zakresie PICS i wybranych badanych parametrów zapalnych, przeprowadzono analizę zależności stężenia poziomu CRP, PCT i IL-6 w odniesieniu do PICS w obszarze umysłowym, poznawczym i fizycznym. Odnotowano istotne statystycznie zależności w korelacji zaburzeń umysłowych i poznawczych w przypadku podwyższonych stężeń poziomów badanych parametrów zapalnych. Jedynie w obszarze fizycznym PICS, nie wykazano korelacji pomiędzy jego poziomem a wartościami stężeń poziomów badanych parametrów zapalnych.

Analiza dostępnej literatury omawiającej biochemiczne markery predykcyjne rozwoju majaczenia, zaburzeń snu i zespołu po intensywnej terapii, jest znacznie ograniczona, głównie przez nieznaczną ilość prowadzonych dotychczas badań w tym zakresie. Pomimo nielicznych doniesień, w których autorzy dowodzą zależności pomiędzy wzrostem parametrów zapalnych, a rozwojem majaczenia, zaburzeń snu i PICS, obecnie nie istnieją standardy i zalecenia skłaniające do oznaczenia wybranych parametrów zapalnych jako predyktorów rozwoju omawianych zaburzeń [299]. W badaniu Lui i wsp., całkowita częstość występowania PICS u osób, które przeżyły OIT po zabiegach chirurgicznych wynosiła 78,3%, a częstość występowania stopniowo zmniejszała się w czasie do 27,7% w ciągu 6 miesięcy. Dla osób, które przeżyły zabieg i wymagały opieki na OIT, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia PICS. Konieczne jest więc prowadzenie dalszych, szeroko zakrojonych i wielośrodkowych badań, na podstawie których można by opracować standard diagnostyki i przewidywania rozwoju majaczenia, zaburzeń snu i zespołu po intensywnej terapii [261].

W ramach opracowania modelu diagnostyki laboratoryjnej majaczenia, zaburzeń snu i Post Intensive Care Syndrome należy wdrożyć następujące działania: prowadzić wielośrodkowe, szeroko zakrojone badania z jak największą liczbą uczestników; dążyć do identyfikacji najbardziej swoistego i czułego laboratoryjnego wykładnika predykcji majaczenia, zaburzeń snu i PICS; dążyć do standaryzacji i ujednolicenia zaleceń związanych z diagnostyką majaczenia, zaburzeń snu i PICS wśród pacjentów OIT.

10. WNIOSKI

1. Majaczenie u pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii występuje często w pierwszych dobach hospitalizacji.
2. Majaczenie wydłuża czas pobytu w Oddziale Intensywnej Terapii, zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań i śmiertelności.
3. Podwyższony poziom białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i interleukiny 6 wiąże się istotnie z występowaniem majaczenia.
4. Hospitalizacja w Oddziale Intensywnej Terapii wiąże się z zaburzeniami snu pod postacią bezsenności a zależność ta pozostaje w silnej korelacji.
5. Wzrosty parametrów zapalnych takich jak białko C-reaktywne, prokalcytonina i interleukina 6, pozostaje w silnej korelacji z zaburzeniami snu pod postacią bezsenności.
6. Pobyt w Oddziale Intensywnej Terapii stanowi predyktor rozwoju Zespołu Zaburzeń po Intensywnej Terapii.
7. Wysoki poziom interleukiny 6 w 2 i 4 dobie hospitalizacji w OIT wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju PICS w sferze poznawczej i umysłowej.
8. Podwyższony poziom badanych parametrów zapalnych, silnie koreluje z czasem hospitalizacji w OIT wpływając na jej wydłużenie.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., et al. (2021). Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703-2710.
2. Kamdar, B. B., Needham, D. M., & Collop, N. A. (2020). Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(8), 719-727.
3. Inoue, S., Hatakeyama, J., Kondo, Y., et al. (2022). Post-intensive care syndrome: Its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Medicine & Surgery*, 9(1), e706.
4. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., et al. (2021). Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Annals of Neurology*, 89(4), 610-617.
5. Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gelinas, C., et al. (2020). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 48(1), e1-e32.
6. Valentin A, Ferdinande P. ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011 Oct;37(10):1575-87
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16.12.2016 w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii (Dz.U.2024 poz. 332)
8. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 2017 Feb;37:270-276
9. Wojnar-Gruszka K, Wojtas K, Jędrocha K. Post-intensive care syndrome (PICS) – complications after ICU stay: selected issues. *Nursing Problems / Problemy Pielęgniarstwa.* 2023;31(4):166-173
10. Lechowicz K, Drożdżal S, Karolak I, Kotfis K. PICS – Post-intensive care syndrome – Zespół zaburzeń po intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2019;13: 89-96
11. Dyk D, Wołowicka L. *Anestezjologia i intensywna opieka. Klinika i pielęgniarstwo.* Wydanie I. Warszawa 2010. P. 36
12. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii określające zasady kwalifikacji oraz kryteria przyjęcia chorych do Oddziałów Anestezjologii

- Intensywnej Terapii – luty 1012. <https://www.anestezjologia.org.pl/artykul/zasady-kwalifikacji-oraz-kryteria-przyjecia-chorych-do-oddzialow-anestezjologii-i>
13. Kubler A, Siwiera J, Durek G, Kusza K, Piechota M, Szkulmowski Z. Wytyczne postępowania wobec braku skuteczności podtrzymania funkcji narządów (terapii daremnej) u pacjentów pozbawionych możliwości świadomego składania oświadczeń woli na oddziałach intensywnej terapii. *Anestezjologia i Intensywna Terapia*. 2014, 46(4): 229-234
 14. Bartkowska-Śniatkowska A, Byrska-Maciejusz E, Cettler M, Damps M, Jarosz K, Mierzewska-Schmidt M, Migdał M, Ożóg-Zabolska I, Piotrowski A, Rawicz M, Świder M, Tałałaj M, Zielińska M. Guidelines regarding ineffective maintenance of organ functions (futile therapy) in pediatric intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021; 53(5):369-375
 15. Krupa S, Krukowska-Sitek H, Woźniak K. Delirium w oddziale intensywnej terapii: rola pielęgniarki we wczesnym wykrywaniu i opiece nad pacjentem. *Pielęgniarstwo Anestezjologii i Intensywne opiece*. 2018; 4(4): 141-145
 16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” DSM 5.5th edn. Books 4US, USA, 2013
 17. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium – a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2018, tom 50, nr 2, 128-140, DOI: 10.5603/AIT.a2018.0011
 18. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1306-16. doi: 10.1056/NEJMoa1301372. PMID: 24088092; PMCID: PMC3922401.
 19. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, Niven DJ, Ely EW, Doig CJ, Stelfox HT. Long-Term Outcomes in ICU Patients with Delirium: A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Aug 15;204(4):412-420. doi: 10.1164/rccm.202002-0320OC. PMID: 33823122; PMCID: PMC8480248.
 20. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology*. 2016 Dec;125(6):1229-1241. doi: 10.1097/ALN.0000000000001378. PMID: 27748656; PMCID: PMC5119532
 21. Wilson, J.E., Mart, M.F., Cunningham, C. *et al*. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 6, 90 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>

22. Ali MA, Hashmi M, Ahmed W, Raza SA, Khan MF, Salim B. Incidence and risk factors of delirium in surgical intensive care unit. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021 Mar 3;6(1):e000564. doi: 10.1136/tsaco-2020-000564. PMID: 33748426; PMCID: PMC7931752.
23. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018 Dec;46(12):2029-2035. doi: 10.1097/CCM.0000000000003402. PMID: 30234569.
24. Truman B, Ely EW. Monitoring delirium in critically ill patients. Using the confusion assessment method for the intensive care unit. *Crit Care Nurse*. 2003 Apr;23(2):25-36; quiz 37-8. Erratum in: *Crit Care Nurse*. 2003 Jun;23(3):14. PMID: 12725193.
25. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):40-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000625. PMID: 25251759.
26. Chen X, Lao Y, Zhang Y, Qiao L, Zhuang Y. Risk predictive models for delirium in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* ;10(2):1467-1479. doi: 10.21037/apm-20-1183
27. Wilcox ME, Girard TD, Hough CL. Delirium and long term cognition in critically ill patients. *BMJ*. 2021 Jun 8;373:n1007. doi: 10.1136/bmj.n1007. PMID: 34103334.
28. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1373–1381. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2273
29. Ní Chróinín D, Alexandrou E and Frost SA (2023) Delirium in the intensive care unit and its importance in the post-operative context: A review. *Front. Med*. 10:1071854. doi: 10.3389/fmed.2023.1071854
30. Kotfis, K., van Diem-Zaal, I., Williams Roberson, S. *et al*. The future of intensive care: delirium should no longer be an issue. *Crit Care* **26**, 200 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04077-y>
31. Stollings, J.L., Kotfis, K., Chanques, G. *et al*. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med* **47**, 1089–1103 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06503-1>
32. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, Bozza FA, Nydahl P, Schandl A, Wøien H, Citerio G, van den Boogaard M, Hästbacka J, Haenggi M, Colpaert K, Rose L, Barbateskovic M, Lange T, Jensen A, Krog MB, Egerod I, Nibro HL, Wetterslev J, Perner A; AID-

- ICU cohort study co-authors. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1081-1089. doi: 10.1007/s00134-018-5204-y. Epub 2018 May 16. PMID: 29767323.
33. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Mar;54(3):479-84. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x. PMID: 16551316.
 34. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011 Mar;146(3):295-300. doi: 10.1001/archsurg.2011.14. PMID: 21422360; PMCID: PMC3346288.
 35. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, Jackson JC, Chandrasekhar R, Ely EW, Pandharipande PP, Hughes CG. Association of Hypoactive and Hyperactive Delirium With Cognitive Function After Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):e480-e488. doi: 10.1097/CCM.0000000000004313. PMID: 32317589; PMCID: PMC8212667.
 36. Ali M, Cascella M. ICU Delirium. [Updated 2024 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559280/>
 37. Krupa S. Delirium. Rozpoznanie, postepowanie terapeutyczne, zapobieganie. Edra. Urban&Partner. Wrocław 2023.
 38. van den Boogaard M, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: current knowledge and future perspectives. *BJA Educ.* 2019 Dec;19(12):398-404. doi: 10.1016/j.bjae.2019.09.004. Epub 2019 Oct 28. PMID: 33456864; PMCID: PMC7807949.
 39. Davidson JE, Winkelman C, Gélinas C, Dermenchyan A. Pain, agitation, and delirium guidelines: nurses' involvement in development and implementation. *Crit Care Nurse.* 2015 Jun;35(3):17-31; quiz 32. doi: 10.4037/ccn2015824. PMID: 26033098.
 40. Pal S, Sharma N, Singh SM, Kumar S, Pannu AK. A prospective cohort study on predictors of mortality of delirium in an emergency observational unit. *QJM.* 2021 Jul 28;114(4):246-251. doi: 10.1093/qjmed/hcaa183. PMID: 32483589.
 41. DAS-Taskforce 2015; Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J,

- Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingle R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci*. 2015 Nov 12;13:Doc19. doi: 10.3205/000223. PMID: 26609286; PMCID: PMC4645746.
42. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, Longrois D, Strøm T, Conti G, Funk GC, Badenes R, Mantz J, Spies C, Takala J. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016 Jun;42(6):962-71. doi: 10.1007/s00134-016-4297-4. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27075762; PMCID: PMC4846689.
 43. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):409-18. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cabb42. Erratum in: *Crit Care Med*. 2010 Jun;38(6):1509. PMID: 20029345.
 44. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):929-40. doi: 10.1007/s00134-007-0603-5. Epub 2007 Mar 31. PMID: 17401550.
 45. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72. PMID: 23269131.
 46. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703-10. doi: 10.1001/jama.286.21.2703. PMID: 11730446.
 47. Ozga D, Krupa S, Witt P, Mędrzycka-Dąbrowska W. Nursing Interventions to Prevent Delirium in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit during the COVID19 Pandemic-Narrative Overview. *Healthcare (Basel)*. 2020 Dec 21;8(4):578. doi: 10.3390/healthcare8040578. PMID: 33371277; PMCID: PMC7766119.
 48. Gower LE, Gatewood MO, Kang CS. Emergency department management of delirium in the elderly. *West J Emerg Med*. 2012 May;13(2):194-201. doi: 10.5811/westjem.2011.10.6654. PMID: 22900112; PMCID: PMC3415810.

49. Gavin P. Preventing Hospital-Induced Delirium in the ICU. *Am J Nurs.* 2019 Sep;119(9):11. doi: 10.1097/01.NAJ.0000580188.55762.0e. PMID: 31449103.
50. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 23;11(11):CD009783. doi: 10.1002/14651858.CD009783.pub2. PMID: 30484283; PMCID: PMC6373634.
51. Joseph SG. Melatonin supplementation for the prevention of hospital-associated delirium. *Ment Health Clin.* 2018 Mar 26;7(4):143-146. doi: 10.9740/mhc.2017.07.143. PMID: 29955513; PMCID: PMC6007528.
52. You W, Fan XY, Lei C, Nie CC, Chen Y, Wang XL. Melatonin intervention to prevent delirium in hospitalized patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2022 Apr 26;10(12):3773-3786. doi: 10.12998/wjcc.v10.i12.3773. PMID: 35647160; PMCID: PMC9100708.
53. Kay Khaing, Balakrishnan R. Nair. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research.* Volume 133. 2021. Pages 181-190, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.020>.
54. Cardoza J, Foley L, Zhang Y, Neher JO, Safranek S. Does Melatonin Prevent Hospital-Acquired Delirium? *Am Fam Physician.* 2024 Mar;109(3):271-272. PMID: 38574220.
55. Blodgett TJ, Blodgett NP. Melatonin and melatonin-receptor agonists to prevent delirium in hospitalized older adults: An umbrella review. *Geriatr Nurs.* 2021 Nov-Dec;42(6):1562-1568. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.10.011. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34749057.
56. Choy SW, Yeoh AC, Lee ZZ, Srikanth V and Moran C (2018) Melatonin and the Prevention and Management of Delirium: A Scoping Study. *Front. Med.* 4:242. doi: 10.3389/fmed.2017.00242
57. Ka Ting Ng, Wan Yi Teoh, Ai Jing Khor. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis. *Journal of Clinical Anesthesia.* Volume 59. 2020. Pages 74-81, <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.06.027>.
58. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):225-243. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.005. PMID: 28284292; PMCID: PMC5351776.
59. Sosnowski K, Mitchell M, Cooke M, et al. Effectiveness of the ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes and quality of life in intensive care patients: a study

protocol for a randomised controlled trial with embedded process evaluation *BMJ Open* 2021;**11**:e044814. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044814

60. Sosnowski K, Lin F, Chaboyer W, Ranse K, Heffernan A, Mitchell M. The effect of the ABCDE/ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes, and quality of life in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2023 Feb;138:104410. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104410. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36577261.
61. Nagy Nagm Eldean T, Hassan Bakri M, Anwar Abdel Aziz M, Shalaby Khalaf G. Effectiveness of the ABCDEF Bundle to Manage and Prevent Delirium: Pre- and Postintervention Quasi-Experimental Study. *Crit Care Nurs Q*. 2024 Oct-Dec 01;47(4):275-285. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000519. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39265109.
62. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.00000000000003299. PMID: 30113379.
63. Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019 Mar;74(3):380-392. doi: 10.1111/anae.14472. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30367689.
64. Flükiger, J., Hollinger, A., Speich, B. *et al.* Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* **8**, 92 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0437-z>
65. Joelle Ungarian, James A. Rankin, Karen L. Then; Delirium in the Intensive Care Unit: Is Dexmedetomidine Effective?. *Crit Care Nurse* 1 August 2019; 39 (4): e8–e21. doi: <https://doi.org/10.4037/ccn2019591>
66. Nelson S, Muzyk AJ, Bucklin MH, Brudney S, Gagliardi JP. Defining the Role of Dexmedetomidine in the Prevention of Delirium in the Intensive Care Unit. *Biomed*

- Res Int. 2015;2015:635737. doi: 10.1155/2015/635737. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26576429; PMCID: PMC4631858.
67. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, Olagbemi Y, Richie W, Bailey RK. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Apr;10(4):26-32. PMID: 23696956; PMCID: PMC3659035.
 68. Dichtwald S, Varbarbut N, Dana E, Zohar E, Ifrach N, Fredman B. Thiamine Administration and the Prevalence of Delirium in the Intensive Care Unit: A Retrospective Before and After Interventional Study. *Isr Med Assoc J*. 2023 Mar;25(3):200-204. PMID: 36946665.
 69. Yub Raj Sedhai, Dhan Bahadur Shrestha, Pravash Budhathoki, Vivek Jha, Sujit Kumar Mandal, Saurab Karki, Ramkaji Baniya, Casey A. Cable, Markos G. Kashiouris. Effect of thiamine supplementation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. Volume 65. 2021, Pages 104-115. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.05.016>.
 70. McKenzie, C.A., Page, V.J., Strain, W.D. *et al*. Parenteral thiamine for prevention and treatment of delirium in critically ill adults: a systematic review protocol. *Syst Rev* **9**, 131 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01380-z>
 71. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Friganovic A, Oomen B, Krupa S. Delirium in Critical Illness Patients and the Potential Role of Thiamine Therapy in Prevention and Treatment: Findings from a Scoping Review with Implications for Evidence-Based Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 20;18(16):8809. doi: 10.3390/ijerph18168809. PMID: 34444556; PMCID: PMC8392497.
 72. Jeong IS, Cho MK. Factors Affecting Delirium in ICU Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 May 19;20(10):5889. doi: 10.3390/ijerph20105889. PMID: 37239615; PMCID: PMC10217993.
 73. Lee HJ, Jung YJ, Choi NJ, Hong SK. The effects of environmental interventions for delirium in critically ill surgical patients. *Acute Crit Care*. 2023 Nov;38(4):479-487. doi: 10.4266/acc.2023.00990. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38052513; PMCID: PMC10718493.
 74. Sushil K. Jha.; Vibha M. Jha. Sleep, memory and synaptic plasticity. P. 2-3. 2019. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2814-5>
 75. Baranwal N.; Yu. K. Ph.; Siegel S.N. Sleep physiology, pathophysiology and sleep hygiene. *Progress in Cardiovascular Disease* 77 (2023). P59-69. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005>
 76. Darroff R.B.; Fenichel G.M.; Jankovic J.; Mazziotta J.C. *Neurology in Clinical Practice*. Sixth edition. Vol. 2. P. 1634-1639. 2012.

77. Oriano M. Clinical Electroencephalography. P 153-154. 2016.
78. Chokroverty S.; Strambi-Ferini L. Oxford Textbook of Sleep Disorders. P.3-4. 2017.
79. Kothare S.V.; Scott-Quattrucci R. Sleep Disorders in Adolescents. A clinical casebook. P. 1-2. 2017.
80. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 2, Sleep Physiology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
81. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
82. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13–23.
83. Bazalakova M. Sleep Disorders in Pregnancy. *Semin Neurol*. 2017 Dec;37(6):661-668. doi: 10.1055/s-0037-1608843. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29270939.
84. Richter C, Woods IG, Schier AF. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:503-31. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150447. PMID: 25032501.
85. Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev*. 2007 Dec;11(6):485-96. doi: 10.1016/j.smr.2007.08.001. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17964201.
86. Basit H, Damhoff TC, Huecker MR. Sleeplessness and Circadian Disorder. 2023 Jun 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30480971.
87. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, et al. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część II. Diagnoza leczenie. *Psychiatria Polska*. 2017;51(5):815-832. doi:10.12740/PP/68918.
88. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*.;1:40–3.
89. Telias, I., Wilcox, M.E. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. *Crit Care* **23**, 82 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2366-0>

90. Medrzycka-Dabrowska W, Lewandowska K, Kwiecień-Jaguś K, Czyż-Szyphenbajl K. Sleep Deprivation in Intensive Care Unit - Systematic Review. *Open Med (Wars)*. 2018 Sep 8;13:384-393. doi: 10.1515/med-2018-0057. PMID: 30211321; PMCID: PMC6132084.
91. Wilcox ME, Lim AS, Pinto R, Black SE, McAndrews MP, Rubenfeld GD. Sleep on the ward in intensive care unit survivors: a case series of polysomnography. *Intern Med J*. 2018;48:795–802.
92. Haimovich B, Calvano J, Haimovich AD, Calvano SE, Coyle SM, Lowry SF. In vivo endotoxin synchronizes and suppresses clock gene expression in human peripheral blood leukocytes. *Crit Care Med*. 2010;38:751–8.
93. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*.;30:536–40.
94. Li CX, Liang DD, Xie GH, et al. Altered melatonin secretion and circadian gene expression with increased proinflammatory cytokine expression in early-stage sepsis patients. *Mol Med Rep*. 2013;7:1117–22.
95. Matthews EE. Sleep disturbances and fatigue in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care*. 2011 Jul-Sep;22(3):204-24. doi: 10.1097/NCI.0b013e31822052cb. PMID: 21808157; PMCID: PMC3149788.
96. Eschbach E and Wang J (2023) Sleep and critical illness: a review. *Front. Med*. 10:1199685. doi: 10.3389/fmed.2023.1199685
97. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care*. 2008;12(2):R52. doi: 10.1186/cc6871. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18423009; PMCID: PMC2447606.
98. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, Miyagawa Y, Matsui K, Higashi M, Makishi G, Matsui S, Matsuda N. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):1099-1105. doi: 10.1097/CCM.0000000000003132. PMID: 29595562; PMCID: PMC6012040.
99. Oxlund J, Knudsen T, Sörberg M, Strøm T, Toft P, Jennum PJ. Sleep quality and quantity determined by polysomnography in mechanically ventilated critically ill patients randomized to dexmedetomidine or placebo. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Jan;67(1):66-75. doi: 10.1111/aas.14154. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36194395; PMCID: PMC10092531.

100. Obanor OO, McBroom MM, Elia JM, Ahmed F, Sasaki JD, Murphy KM, Chalk S, Menard GA, Pratt NV, Venkatachalam AM, Romito BT. The Impact of Earplugs and Eye Masks on Sleep Quality in Surgical ICU Patients at Risk for Frequent Awakenings. *Crit Care Med.* 2021 Sep 1;49(9):e822-e832. doi: 10.1097/CCM.0000000000005031. PMID: 33870919.
101. Kim J, Choi D, Yeo MS, Yoo GE, Kim SJ, Na S. Effects of Patient-Directed Interactive Music Therapy on Sleep Quality in Postoperative Elderly Patients: A Randomized-Controlled Trial. *Nat Sci Sleep.* 2020 Oct 21;12:791-800. doi: 10.2147/NSS.S286375. PMID: 33117015; PMCID: PMC7585863.
102. Tan JXJ, Cai JS, Ignacio J. Effectiveness of aromatherapy on anxiety and sleep quality among adult patients admitted into intensive care units: A systematic review. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023 Jun;76:103396. doi: 10.1016/j.iccn.2023.103396. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36738535.
103. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
104. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, Byrum D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, D'Agostino McGowan L, Ely EW. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* 2019 Jan;47(1):3-14. doi: 10.1097/CCM.0000000000003482. PMID: 30339549; PMCID: PMC6298815.
105. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med.* 2017 Feb;45(2):171-178. doi: 10.1097/CCM.0000000000002149. PMID: 27861180.

106. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. 2014 Jun;69(6):540-9. doi: 10.1111/anae.12638. PMID: 24813132.
107. Knauert MP, Pisani M, Redeker N, Murphy T, Araujo K, Jeon S, Yaggi H. Pilot study: an intensive care unit sleep promotion protocol. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Jun 7;6(1):e000411. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000411. PMID: 31258916; PMCID: PMC6561389.
108. Honarmand K, Rafay H, Le J, Mohan S, Rochweg B, Devlin JW, Skrobik Y, Weinhouse GL, Drouot X, Watson PL, McKinley S, Bosma KJ. A Systematic Review of Risk Factors for Sleep Disruption in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2020 Jul;48(7):1066-1074. doi: 10.1097/CCM.0000000000004405. PMID: 32433122.
109. Ramaswamy SM, Weerink MAS, Struys MMRF, Nagaraj SB. Dexmedetomidine-induced deep sedation mimics non-rapid eye movement stage 3 sleep: large-scale validation using machine learning. *Sleep*. 2021 Feb 12;44(2):zsaal67. doi: 10.1093/sleep/zsaal67. PMID: 32860500; PMCID: PMC7879420.
110. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):428-36. doi: 10.1097/00000542-200302000-00024. PMID: 12552203.
111. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):801-7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000361. PMID: 24988068.
112. Zhang ZF, Su X, Zhao Y, Zhong CL, Mo XQ, Zhang R, Wang K, Zhu SN, Shen YE, Zhang C, Wang DX. Effect of mini-dose dexmedetomidine supplemented intravenous analgesia on sleep structure in older patients after major noncardiac surgery: A randomized trial. *Sleep Med*. 2023 Feb;102:9-18. doi: 10.1016/j.sleep.2022.12.006. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36587547.
113. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, Zhu X, Zhu SN, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1893-1902. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30580-3. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27542303.

114. Qu JZ, Mueller A, McKay TB, Westover MB, Shelton KT, Shaefi S, D'Alessandro DA, Berra L, Brown EN, Houle TT, Akeju O; MINDDDS Study Team. Nighttime dexmedetomidine for delirium prevention in non-mechanically ventilated patients after cardiac surgery (MINDDDS): A single-centre, parallel-arm, randomised, placebo-controlled superiority trial. *EClinicalMedicine*. 2022 Dec 24;56:101796. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101796. PMID: 36590787; PMCID: PMC9800196.
115. Gandolfi JV, Di Bernardo APA, Chanes DAV, Martin DF, Joles VB, Amendola CP, Sanches LC, Ciorlia GL, Lobo SM. The Effects of Melatonin Supplementation on Sleep Quality and Assessment of the Serum Melatonin in ICU Patients: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):e1286-e1293. doi: 10.1097/CCM.0000000000004690. PMID: 33048904.
116. Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Shamshirian A. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):263-271. doi: 10.1002/jmv.27312. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34460132; PMCID: PMC8662261.
117. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000 Jan;17(1):71-6. doi: 10.1081/cbi-100101033. PMID: 10672435.
118. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An Update on Dual Orexin Receptor Antagonists and Their Potential Role in Insomnia Therapeutics. *J Clin Sleep Med*. 2018 Aug 15;14(8):1399-1408. doi: 10.5664/jcsm.7282. PMID: 30092886; PMCID: PMC6086961.
119. Tamura K, Maruyama T, Sakurai S. Preventive Effect of Suvorexant for Postoperative Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Feb 20;25(1):26-31. doi: 10.5761/atcs.oa.18-00038. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30089761; PMCID: PMC6388307.
120. Kawada K, Ohta T, Tanaka K, Miyamura M, Tanaka S. Addition of Suvorexant to Ramelteon Therapy for Improved Sleep Quality with Reduced Delirium Risk in Acute Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jan;28(1):142-148. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.024. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30322756.
121. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now...and Later. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):381-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000001531. PMID: 26771784.

122. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75. PMID: 21946660.
123. Inoue S, Nakanishi N, Amaya F, Fujinami Y, Hatakeyama J, Hifumi T, Iida Y, Kawakami D, Kawai Y, Kondo Y, Liu K, Nakamura K, Nishida T, Sumita H, Taito S, Takaki S, Tsuboi N, Unoki T, Yoshino Y, Nishida O. Post-intensive care syndrome: Recent advances and future directions. *Acute Med Surg.* 2024 Feb 20;11(1):e929. doi: 10.1002/ams2.929. PMID: 38385144; PMCID: PMC10879727.
124. Nakanishi, N., Liu, K., Hatakeyama, J. *et al.* Post-intensive care syndrome follow-up system after hospital discharge: a narrative review. *j intensive care* **12**, 2 (2024). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00716-w>
125. Colbenson GA, Johnson A, Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe (Sheff).* 2019 Jun;15(2):98-101. doi: 10.1183/20734735.0013-2019. PMID: 31191717; PMCID: PMC6544795. Griffiths, J., Hatch, R.A., Bishop, J. *et al.* An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* **17**, R100 (2013). <https://doi.org/10.1186/cc12745>
126. Mehlhorn, Juliane MD1; Freytag, Antje PhD1; Schmidt, Konrad MD1; Brunkhorst, Frank M. MD2,3; Graf, Juergen MD4; Troitzsch, Ute5; Schlattmann, Peter PhD6; Wensing, Michel PhD1,7; Gensichen, Jochen MD, MPH, MSc1. Rehabilitation Interventions for Postintensive Care Syndrome: A Systematic Review*. *Critical Care Medicine* 42(5):p 1263-1271, May 2014. DOI: 10.1097/CCM.000000000000148
127. Herridge, Margaret S., et al. "One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 348.8 (2003): 683-693.
128. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2020 May;33(3):287-294. doi: 10.1016/j.aucc.2019.10.004. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31839375.
129. Hiser, S.L., Fatima, A., Ali, M. *et al.* Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *j intensive care* **11**, 23 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00670-7>
130. Xiaofang He, Yuwei Song, Yuchun Cao, Liying Miao, Bin Zhu. Post intensive care syndrome: A review of clinical symptoms, evaluation, intervention. *Heliyon.* Volume

- 10, Issue 10, 2024,e31278. ISSN 2405-8440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31278>.
131. Yao L, Li Y, Yin R, Yang L, Ding N, Li B, Shen X, Zhang Z. Incidence and influencing factors of post-intensive care cognitive impairment. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021 Dec;67:103106. doi: 10.1016/j.iccn.2021.103106. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34246526.
132. Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, Kallel H, Radermacher P, Vodovar D, Sarton B, Stiel L, Bréchet N, Préau S, Joffre J; la CRT de la SRLF. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022 Jul 2;12(1):58. doi: 10.1186/s13613-022-01038-0. PMID: 35779142; PMCID: PMC9250584.
133. Ramnarain D, Aupers E, den Oudsten B, Oldenbeuving A, de Vries J, Pouwels S. Post Intensive Care Syndrome (PICS): an overview of the definition, etiology, risk factors, and possible counseling and treatment strategies. *Expert Rev Neurother*. 2021 Oct;21(10):1159-1177. doi: 10.1080/14737175.2021.1981289. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34519235.
134. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, Taito S, Nakamura K, Unoki T, Kawai Y, Kenmotsu Y, Saito M, Yamakawa K, Nishida O. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 2019 Apr 25;6(3):233-246. doi: 10.1002/ams2.415. PMID: 31304024; PMCID: PMC6603316.
135. Zhou M, Zhang J, Xu Z, Gu H, Chen Z, Ding Y. Incidence of and risk factors for post-intensive care syndrome among Chinese respiratory intensive care unit patients: A cross-sectional, prospective study. *Aust Crit Care*. 2023 Jul;36(4):464-469. doi: 10.1016/j.aucc.2022.07.005. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36104256.
136. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x. PMID: 32345343; PMCID: PMC7186945.
137. Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, Latronico N, Hough CL, Weber-Carstens S, Vincent JL, Preiser JC. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit Care*. 2021 Mar 17;25(1):108. doi: 10.1186/s13054-021-03535-3. PMID: 33731201; PMCID: PMC7968190.
138. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626-35. doi: 10.1056/NEJMra1209390. PMID: 24758618.

139. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, Hopkins RO, Hough CL, Kress JP, Latronico N, Moss M, Needham DM, Rich MM, Stevens RD, Wilson KC, Winkelman C, Zochodne DW, Ali NA; ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1437-46. doi: 10.1164/rccm.201411-2011ST. PMID: 25496103.
140. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care*. 2019 Mar 28;23(1):103. doi: 10.1186/s13054-019-2400-2. PMID: 30922363; PMCID: PMC6438038.
141. Macht M, White SD, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest*. 2014 Dec;146(6):1681-1689. doi: 10.1378/chest.14-1133. PMID: 25451355; PMCID: PMC4251623.
142. Ahmad MH, Teo SP. Post-intensive Care Syndrome. *Ann Geriatr Med Res*. 2021 Jun;25(2):72-78. doi: 10.4235/agmr.21.0048. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34120434; PMCID: PMC8272999.
143. Fernández-Gonzalo, S., Navarra-Ventura, G., Bacardit, N. *et al*. Cognitive phenotypes 1 month after ICU discharge in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* **24**, 618 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03334-2>
144. Elliott R, Yarad E, Webb S, Cheung K, Bass F, Hammond N, Elliott D. Cognitive impairment in intensive care unit patients: A pilot mixed-methods feasibility study exploring incidence and experiences for recovering patients. *Aust Crit Care*. 2019 Mar;32(2):131-138. doi: 10.1016/j.aucc.2018.01.003. Epub 2018 May 10. PMID: 29754983.
145. Yanagi N, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, et al. (2021) Post-intensive care syndrome as a predictor of mortality in patients with critical illness: A cohort study. *PLOS ONE* 16(3): e0244564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244564>
146. Wade DM, Howell DC, Weinman JA, Hardy RJ, Mythen MG, Brewin CR, Borja-Boluda S, Matejowsky CF, Raine RA. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2012 Oct 15;16(5):R192. doi: 10.1186/cc11677. PMID: 23068129; PMCID: PMC3682294.
147. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort

- study. *Crit Care*. 2018 Nov 23;22(1):310. doi: 10.1186/s13054-018-2223-6. PMID: 30466485; PMCID: PMC6251214.
148. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ. Symptoms of depression in survivors of severe sepsis: a prospective cohort study of older Americans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Sep;21(9):887-97. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.017. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23567391; PMCID: PMC3462893.
149. Abraham CM, Obrebsky WT, Song Y, Jackson JC, Ely EW, Archer KR. Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Dec;95(12):2382-9. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.005. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25175161.
150. Kang J, Jeong YJ. Embracing the new vulnerable self: A grounded theory approach on critical care survivors' post-intensive care syndrome. *Intensive Crit Care Nurs*. 2018 Dec;49:44-50. doi: 10.1016/j.iccn.2018.08.004. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30193868.
151. Johanna Josepha Op't Hoog SA, Eskes AM, Johanna van Mersbergen-de Bruin MP, Pelgrim T, van der Hoeven H, Vermeulen H, Maria Vloet LC. The effects of intensive care unit-initiated transitional care interventions on elements of post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2022 May;35(3):309-320. doi: 10.1016/j.aucc.2021.04.010. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34120805.
152. Nakanishi N, Liu K, Kawauchi A, Okamura M, Tanaka K, Katayama S, Mitani Y, Ota K, Taito S, Fudeyasu K, Masuka Y, Yoshihiro S, Utsumi S, Nishikimi M, Masuda M, Iida Y, Kawai Y, Hatakeyama J, Hifumi T, Unoki T, Kawakami D, Obata K, Katsukawa H, Sumita H, Morisawa T, Takahashi M, Tsuboi N, Kozu R, Takaki S, Haruna J, Fujinami Y, Nosaka N, Miyamoto K, Nakamura K, Kondo Y, Inoue S, Nishida O. Instruments to assess post-intensive care syndrome assessment: a scoping review and modified Delphi method study. *Crit Care*. 2023 Nov 7;27(1):430. doi: 10.1186/s13054-023-04681-6. PMID: 37936249; PMCID: PMC10629074.
153. Turnbull AE, Rabiee A, Davis WE, Nasser MF, Venna VR, Lolitha R, Hopkins RO, Bienvenu OJ, Robinson KA, Needham DM. Outcome Measurement in ICU Survivorship Research From 1970 to 2013: A Scoping Review of 425 Publications. *Crit Care Med*. 2016 Jul;44(7):1267-77. doi: 10.1097/CCM.0000000000001651. PMID: 26992067; PMCID: PMC4911315.
154. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, Butcher B, Clay AS, Felt H, Ferrante LE, Haines KJ, Harhay MO, Hope AA, Hopkins RO, Hosey

- M, Hough CTL, Jackson JC, Johnson A, Khan B, Lone NI, MacTavish P, McPeake J, Montgomery-Yates A, Needham DM, Netzer G, Schorr C, Skidmore B, Stollings JL, Umberger R, Andrews A, Iwashyna TJ, Sevin CM. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1670-1679. doi: 10.1097/CCM.0000000000004586. PMID: 32947467.
155. Davies TW, van Gassel RJJ, van de Poll M, Gunst J, Casaer MP, Christopher KB, Preiser JC, Hill A, Gundogan K, Reintam-Blaser A, Rousseau AF, Hodgson C, Needham DM, Castro M, Schaller S, McClelland T, Pilkington JJ, Sevin CM, Wischmeyer PE, Lee ZY, Govil D, Li A, Chapple L, Denehy L, Montejo-González JC, Taylor B, Bear DE, Pearse R, McNelly A, Prowle J, Puthuchearu ZA. Core outcome measures for clinical effectiveness trials of nutritional and metabolic interventions in critical illness: an international modified Delphi consensus study evaluation (CONCISE). *Crit Care*. 2022 Aug 6;26(1):240. doi: 10.1186/s13054-022-04113-x. PMID: 35933433; PMCID: PMC9357332.
156. Needham DM, Sepulveda KA, Dinglas VD, Chessare CM, Friedman LA, Bingham CO 3rd, Turnbull AE. Core Outcome Measures for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors. An International Modified Delphi Consensus Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 1;196(9):1122-1130. doi: 10.1164/rccm.201702-0372OC. PMID: 28537429; PMCID: PMC5694837.
157. Spies CD, Krampe H, Paul N, Denke C, Kiselev J, Piper SK, Kruppa J, Grunow JJ, Steinecke K, Gülmez T, Scholtz K, Rosseau S, Hartog C, Busse R, Caumanns J, Marschall U, Gersch M, Apfelbacher C, Weber-Carstens S, Weiss B. Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings - Results of an expert consensus and feasibility field test. *J Intensive Care Soc*. 2021 May;22(2):159-174. doi: 10.1177/1751143720923597. Epub 2020 May 14. PMID: 34025756; PMCID: PMC8120565.
158. Pant U, Vyas K, Meghani S, Park T, Norris CM, Papathanassoglou E. Screening tools for post-intensive care syndrome and post-traumatic symptoms in intensive care unit survivors: A scoping review. *Aust Crit Care*. 2023 Sep;36(5):863-871. doi: 10.1016/j.aucc.2022.09.007. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36464526.
159. Jeong YJ, Kang J. Development and validation of a questionnaire to measure post-intensive care syndrome. *Intensive Crit Care Nurs*. 2019 Dec;55:102756. doi: 10.1016/j.iccn.2019.102756. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522829.

160. Kang J, Jeong YJ, Hong J. Cut-Off Values of the Post-Intensive Care Syndrome Questionnaire for the Screening of Unplanned Hospital Readmission within One Year. *J Korean Acad Nurs.* 2020 Dec;50(6):787-798. doi: 10.4040/jkan.20233. PMID: 33441526.
161. Monahan PO, Boustani MA, Alder C, Galvin JE, Perkins AJ, Healey P, Chehresa A, Shepard P, Bubp C, Frame A, Callahan C. Practical clinical tool to monitor dementia symptoms: the HABC-Monitor. *Clin Interv Aging.* 2012;7:143-57. doi: 10.2147/CIA.S30663. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22791987; PMCID: PMC3393358.
162. Horlait G, Beudart C, Bougard L, Bornheim S, Colson C, Misset B, Bruyère O, Boustani M, Rousseau AF. Post-intensive care screening: French translation and validation of the Healthy Aging Brain Care-Monitor, hybrid version. *Health Qual Life Outcomes.* 2022 Apr 2;20(1):59. doi: 10.1186/s12955-022-01967-1. PMID: 35366901; PMCID: PMC8976274.
163. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain.* 2010 Oct;133(10):2838-44. doi: 10.1093/brain/awq270. PMID: 20928945.
164. Hartigan I. A comparative review of the Katz ADL and the Barthel Index in assessing the activities of daily living of older people. *Int J Older People Nurs.* 2007 Sep;2(3):204-12. doi: 10.1111/j.1748-3743.2007.00074.x. PMID: 20925877.
165. Silveira LTYD, Silva JMD, Soler JMP, Sun CYL, Tanaka C, Fu C. Assessing functional status after intensive care unit stay: the Barthel Index and the Katz Index. *Int J Qual Health Care.* 2018 May 1;30(4):265-270. doi: 10.1093/intqhc/mzx203. PMID: 29385454.
166. Gerth AMJ, Hatch RA, Young JD, Watkinson PJ. Changes in health-related quality of life after discharge from an intensive care unit: a systematic review. *Anaesthesia.* 2019 Jan;74(1):100-108. doi: 10.1111/anae.14444. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30291744; PMCID: PMC6586053.
167. Luo N, Li M, Chevalier J, Lloyd A, Herdman M. A comparison of the scaling properties of the English, Spanish, French, and Chinese EQ-5D descriptive systems. *Qual Life Res.* 2013 Oct;22(8):2237-43. doi: 10.1007/s11136-012-0342-0. Epub 2012 Dec 25. PMID: 23266797.

168. Pfoh ER, Chan KS, Dinglas VD, Girard TD, Jackson JC, Morris PE, Hough CL, Mendez-Tellez PA, Ely EW, Huang M, Needham DM, Hopkins RO; NIH NHLBI ARDS Network. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Crit Care*. 2015 May 5;19(1):220. doi: 10.1186/s13054-015-0934-5. PMID: 25939482; PMCID: PMC4480909.
169. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925. PMID: 15817019.
170. Collet MO, Egerod I, Thomsen T, Wetterslev J, Lange T, Ebdrup BH, Perner A. Risk factors for long-term cognitive impairment in ICU survivors: A multicenter, prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Jan;65(1):92-99. doi: 10.1111/aas.13692. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32852053.
171. Milton A, Brück E, Schandl A, Bottai M, Sackey P. Early psychological screening of intensive care unit survivors: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2017 Nov 9;21(1):273. doi: 10.1186/s13054-017-1813-z. PMID: 29121983; PMCID: PMC5679508.
172. Jutte JE, Needham DM, Pfoh ER, Bienvenu OJ. Psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale 3 months after acute lung injury. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):793-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.006. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25981443; PMCID: PMC4466136.
173. Cagino LM, Seagly KS, McSparron JI. Survivorship After Critical Illness and Post-Intensive Care Syndrome. *Clin Chest Med*. 2022 Sep;43(3):551-561. doi: 10.1016/j.ccm.2022.05.009. PMID: 36116822.
174. Lee Y, Kim K, Lim C, Kim JS. Effects of the ABCDE bundle on the prevention of post-intensive care syndrome: A retrospective study. *J Adv Nurs*. 2020 Feb;76(2):588-599. doi: 10.1111/jan.14267. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31729768.
175. Asimakopoulou E, Madianos M. [Depression and post-traumatic stress disorder among patients in intensive care units]. *Psychiatriki*. 2014 Oct-Dec;25(4):257-69. Greek, Modern. PMID: 25630545.
176. Luetz A, Grunow JJ, Mörgeli R, Rosenthal M, Weber-Carstens S, Weiss B, Spies C. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;40(5):673-686. doi: 10.1055/s-0039-1698404. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826268.

177. Monti L, Marconi E, Bocci MG, Kotzalidis GD, Mazza M, Galliani C, Tranquilli S, Vento G, Conti G, Sani G, Antonelli M, Chieffo DPR. COVID-19 pandemic in the intensive care unit: Psychological implications and interventions, a systematic review. *World J Psychiatry*. 2023 Apr 19;13(4):191-217. doi: 10.5498/wjp.v13.i4.191. PMID: 37123099; PMCID: PMC10130962.
178. Jubina LE, Locke A, Fedder KR, Slone SA, Soper MK, Kalema AG, Montgomery-Yates AA, Mayer KP. Nutrition in the intensive care unit and early recovery influence functional outcomes for survivors of critical illness: A prospective cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2023 Sep;47(7):888-895. doi: 10.1002/jpen.2538. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37345259; PMCID: PMC11210604.
179. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo-Gonzalez JC, Pichard C, Preiser JC, Szczeklik W, van Zanten ARH, Bischoff SC. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023 Sep;42(9):1671-1689. doi: 10.1016/j.clnu.2023.07.011. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37517372.
180. Mistraletti G, Carloni E, Cigada M, Zambrelli E, Taverna M, Sabbatini G, Umbrello M, Elia G, Destrebecq AL, Iapichino G. Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2008 Jun;74(6):329-33. PMID: 18500209.
181. Luetz A, Grunow JJ, Mörgeli R, Rosenthal M, Weber-Carstens S, Weiss B, Spies C. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;40(5):673-686. doi: 10.1055/s-0039-1698404. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826268.
182. Vlakte JH, van Bommel J, Wils EJ, Bienvenu J, Hellemons ME, Korevaar TI, Schut AF, Labout JA, Schreuder LL, van Bavel MP, Gommers D, van Genderen ME. Intensive Care Unit-Specific Virtual Reality for Critically Ill Patients With COVID-19: Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022 Jan 31;24(1):e32368. doi: 10.2196/32368. PMID: 34978530; PMCID: PMC8812141.
183. Aloi JA. The nurse and the use of narrative: an approach to caring. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2009 Oct;16(8):711-5. doi: 10.1111/j.1365-2850.2009.01447.x. PMID: 19744060.
184. Sin WM, Chow KM. Effect of Music Therapy on Postoperative Pain Management in Gynecological Patients: A Literature Review. *Pain Manag Nurs*. 2015 Dec;16(6):978-87. doi: 10.1016/j.pmn.2015.06.008. PMID: 26697822.
185. Cox CE, Hough CL, Jones DM, Ungar A, Reagan W, Key MD, Gremore T, Olsen MK, Sanders L, Greeson JM, Porter LS. Effects of mindfulness training programmes

- delivered by a self-directed mobile app and by telephone compared with an education programme for survivors of critical illness: a pilot randomised clinical trial. *Thorax*. 2019 Jan;74(1):33-42. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211264. Epub 2018 May 23. PMID: 29793970; PMCID: PMC6460929.
186. Brown SM, Bose S, Banner-Goodspeed V, Beesley SJ, Dinglas VD, Hopkins RO, Jackson JC, Mir-Kasimov M, Needham DM, Sevin CM; Addressing Post Intensive Care Syndrome 01 (APICS-01) study team. Approaches to Addressing Post-Intensive Care Syndrome among Intensive Care Unit Survivors. A Narrative Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Aug;16(8):947-956. doi: 10.1513/AnnalsATS.201812-913FR. PMID: 31162935.
 187. Olsen KD, Nester M, Hansen BS. Evaluating the past to improve the future - A qualitative study of ICU patients' experiences. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017 Dec;43:61-67. doi: 10.1016/j.iccn.2017.06.008. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28899584.
 188. Aitken LM, Rattray J, Hull A, Kenardy JA, Le Brocque R, Ullman AJ. The use of diaries in psychological recovery from intensive care. *Crit Care*. 2013 Dec 18;17(6):253. doi: 10.1186/cc13164. PMID: 24351578; PMCID: PMC4056894.
 189. Hu D, Ji X, Li Y, Liang Y, Chen J. Effect of intensive care unit diary on quality of life of intensive care unit survivors and their relatives: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open*. 2023 Aug;10(8):4985-4994. doi: 10.1002/nop2.1819. Epub 2023 May 31. PMID: 37255447; PMCID: PMC10333839.
 190. Denehy L, Elliott D. Strategies for post ICU rehabilitation. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):503-8. doi: 10.1097/MCC.0b013e328357f064. PMID: 22914429.
 191. Jackson JC, Ely EW, Morey MC, Anderson VM, Denne LB, Clune J, Siebert CS, Archer KR, Torres R, Janz D, Schiro E, Jones J, Shintani AK, Levine B, Pun BT, Thompson J, Brummel NE, Hoenig H. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1088-97. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182373115. PMID: 22080631; PMCID: PMC3755871.
 192. Cox CE, Porter LS, Hough CL, White DB, Kahn JM, Carson SS, Tulskey JA, Keefe FJ. Development and preliminary evaluation of a telephone-based coping skills training intervention for survivors of acute lung injury and their informal caregivers. *Intensive Care Med*. 2012 Aug;38(8):1289-97. doi: 10.1007/s00134-012-2567-3. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22527082; PMCID: PMC3535183.
 193. Caroline Leal Rodrigues Soares, Polrat Wilairatana, Larissa Rodrigues Silva, Polyanna Silva Moreira, Nayana Maria Medeiros Vilar Barbosa, Pablo Rayff da Silva,

- Henrique Douglas Melo Coutinho, Irwin Rose Alencar de Menezes, Cícero Francisco Bezerra Felipe. Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 168, 2023,115764. ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115764>.
194. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.87.3.1.2>.
195. Kolasińska W, Jankowska-Kulawy A. Prokalcytonina jako marker diagnostyczny infekcji i stanów zapalnych. *Diagn Lab.* (2018);54(3):179-184. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.7712>.
196. Rybicki Z. *Intensywna Terapia Dorosłych*. Tom I. Wydanie III. Lublin 2014. 65-66.
197. Tomaszek Ł. Rola biologiczna IL-1, IL-6 i CRP oraz ich zastosowanie diagnostyce procesu zapalnego. *Diagn Lab.* (2022);58(2):66-73. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.1345>.
198. <https://www.czytelniamedyczna.pl/2233,prokalcytonina-pct-podstawy-teoretyczne-i-zastosowanie-praktyczne-w-diagnostyce.html>
199. Callahan K, Chesnut S, Lasiter S. Prevalence of Clinical Factors Experienced by Patients who Developed Delirium in Intensive Care Units: A Descriptive Study Involving 20,000 Patients. *Delirium Communications*. Published online November 5, 2024.
200. Sadaf F, Saqib M, Iftikhar M, Ahmad A. Prevalence and Risk Factors of Delirium in Patients Admitted to Intensive Care Units: A Multicentric Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Sep 7;15(9):e44827. doi: 10.7759/cureus.44827. PMID: 37809239; PMCID: PMC10559334.
201. Alzoubi, E., Shaheen, F., & Yousef, K. (2024). Delirium incidence, predictors and outcomes in the intensive care unit: A prospective cohort study. *International Journal of Nursing Practice*, 30(1), e13154. <https://doi.org/10.1111/ijn.13154>
202. R Doherty, E Murphy, O Sheehan, M O'Connor, 219 Delirium snapshot—inpatient rates and demographics of delirium in an Irish university teaching hospital, *Age and Ageing*, Volume 52, Issue Supplement_3, September 2023, afad156.179, <https://doi.org/10.1093/ageing/afad156.179>
203. Al Huraizi AR, Al-Maqbali JS, Al Farsi RS, Al Zeedy K, Al-Saadi T, Al-Hamadani N, Al Alawi AM. Delirium and Its Association with Short- and Long-Term Health Outcomes in Medically Admitted Patients: A Prospective Study. *J Clin Med*. 2023 Aug 17;12(16):5346. doi: 10.3390/jcm12165346. PMID: 37629388; PMCID: PMC10455146.
204. Wass S., Webster P.J., Nair B.R. Delirium in the elderly: A review. *Oman Med. J.* 2008;23:150–157

205. Witlox, J., Eurelings, L. S., de Jonghe, J. F., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., and van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 304, 443–451. doi: 10.1001/jama.2010.1013
206. Inouye, S., Bogardus, S., Charpentier, P., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T., et al. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N. Engl. J. Med.* 340, 669–676. doi: 10.1056/nejm199903043400901
207. Kim Y, Jin Y, Jin T, Lee SM. Risk factors and outcomes of sepsis-associated delirium in intensive care unit patients: A secondary data analysis. *Intensive Crit Care Nurs.* 2020 Aug;59:102844. doi: 10.1016/j.iccn.2020.102844. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32253122.
208. Wijdicks EFM. The Discovery of Acute Alcohol Withdrawal as a Cause of Delirium. *Neurocrit Care.* 2022 Dec;37(3):806-809. doi: 10.1007/s12028-021-01196-2. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33650013; PMCID: PMC7920748.
209. Vakayil, V, Ingraham, NE, Robbins, AJ, Freese, R, Northrop, EF, Brunsvold, ME, et al. Epidemiological trends of surgical admissions to the intensive care unit in the United States. *The journal of trauma and acute care surgery.* (2020) 89:279–88. doi: 10.1097/TA.0000000000002768
210. Bagshaw, SM, Stelfox, HT, Mcdermid, RC, Rolfson, DB, Tsuyuki, RT, Baig, N, et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ.* (2014) 186:E95–102.
211. Guidet, B, de Lange, DW, Boumendil, A, Leaver, S, Watson, X, Boulanger, C, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive care medicine.* (2020) 46:57–69. doi: 10.1007/s00134-019-05853-1
212. Menges, D, Seiler, B, Tomonaga, Y, Schwenkglenks, M, Puhan, MA, and Yebyo, HG. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England).* (2021) 25:16. doi: 10.1186/s13054-020-03446-9
213. Schimböck F, Krüger L, Hoffmann M, Jeitziner MM, Lindroth H, Liu K, Nydahl P, Von Haken R, Thomas Exl M, Fischbacher S; WDAD-DACH study group. Delirium prevalence and management in general wards, emergency departments, rehabilitation centres and nursing homes in Germany, Austria and Switzerland (DACH countries): A secondary analysis of a worldwide point prevalence study. *Int J Nurs Stud Adv.* 2025 Feb 10;8:100309. doi: 10.1016/j.ijnsa.2025.100309. PMID: 40125030; PMCID: PMC11929099.

214. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Dec 1;180(11):1092-7. doi: 10.1164/rccm.200904-0537OC. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19745202; PMCID: PMC2784414.
215. De Trizio I, Komninou MA, Ernst J, Schüpbach R, Bartussek J, Brandi G. Delirium at the intensive care unit and long-term survival: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2025 Jan 15;25(1):22. doi: 10.1186/s12883-025-04025-7. PMID: 39815210; PMCID: PMC11734231.
216. J. George, E. B. Mukaetova-Ladinska, Delirium and C-reactive protein, *Age and Ageing*, Volume 36, Issue 2, March 2007, Pages 115–116, <https://doi.org/10.1093/ageing/afl153>
217. Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, Ngo LH, Fong TG, Jones RN, Trivison TG, Schmitt EM, Alsop DC, Freedman SD, Arnold SE, Metzger ED, Libermann TA, Marcantonio ER. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Aug;65(8):e109-e116. doi: 10.1111/jgs.14913. Epub 2017 May 26. PMID: 28555781; PMCID: PMC5700456.
218. Wilson C, Finch C, Cohen H. Cytokines and cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2041–2056.
219. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008;65:229–238.
220. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, et al Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577–1580
221. van Steijn J, Nieboer P, Hospers G, de Vries E, Mulder N. Delirium after interleukin-2 and alpha-interferon therapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2001;21:3699–3700
222. Godbout J, Johnson R. Age and neuroinflammation: A lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:321–337
223. Licinio J, Kling M, Hauser P. Cytokines and brain function: Relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 1):30–38.
224. Adamis D, Lunn M, Martin FC, et al Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age Ageing* 2009;38:326–332; discussion 251.
225. Duong T, Nikolaeva M, Acton P. C-reactive protein-like immunoreactivity in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1997;749:152–156

226. Chun-Ying Shih, An-Yi Wang, Kai-Mei Chang, Chi-Chen Yang, Ying-Chieh Tsai, Chu-Chi Fan, Han-Ju Chuang, Nguyen Thi Phuc, Hsiao-Yean Chiu, Dynamic prevalence of sleep disturbance among critically ill patients in intensive care units and after hospitalisation: A systematic review and meta-analysis, *Intensive and Critical Care Nursing*, Volume 75, 2023, 103349, ISSN 0964-3397, <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103349>.
227. Miranda-Ackerman, R.C., Lira-Trujillo, M., Gollaz-Cervantez, A.C. et al. Associations between stressors and difficulty sleeping in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a cohort study. *BMC Health Serv Res* 20, 631 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05497-8>
228. Kulpatcharapong S, Chewcharat P, Ruxrungtham K, Gonlachanvit S, Patcharatrakul T, Chaitusaney B, Muntham D, Reutrakul S, Chirakalwasan N. Sleep Quality of Hospitalized Patients, Contributing Factors, and Prevalence of Associated Disorders. *Sleep Disord*. 2020 Jan 20;2020:8518396. doi: 10.1155/2020/8518396. PMID: 32308998; PMCID: PMC7157800.
229. Pilkington S. Causes and consequences of sleep deprivation in hospitalised patients. *Nursing Standard*. 2013;27(49):35–42. doi: 10.7748/ns2013.08.27.49.35.e7649.
230. Alparslan G. B., Orsal Ö., Unsal A. Assessment of sleep quality and effects of relaxation exercise on sleep quality in patients hospitalized in internal medicine services in a university hospital. *Holistic Nursing Practice*. 2016;30(3):155–165. doi: 10.1097/HNP.000000000000147
231. Babaii A., Adib-Hajbaghery M., Hajibagheri A. Effect of using eye mask on sleep quality in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Nursing and Midwifery Studies*. 2015;4(4, article e28332) doi: 10.17795/nmsjournal28332.
232. Le Guen M., Nicolas-Robin A., Lebard C., Arnulf I., Langeron O. Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post- anaesthesia care unit: a randomized study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(1):89–95. doi: 10.1093/bja/aet304
233. Huang H. W., Zheng B. L., Jiang L., et al. Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Critical Care*. 2015;19(1):p. 124. doi: 10.1186/s13054-015-0842-8.
234. DuBose J. R., Hadi K. Improving inpatient environments to support patient sleep. *International Journal for Quality in Health Care*. 2016;28(5):540–553. doi: 10.1093/intqhc/mzw079.

235. Sochal, M., Ditmer, M., Turkiewicz, S. et al. The effect of sleep and its restriction on selected inflammatory parameters. *Sci Rep* 14, 17379 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68498-1>
236. Park, J. M. & Lee, J. W. Relationship between poor sleep quality and high white blood cell count in Korean adults. *Chronobiol. Med.* 3, 70–74 (2021).
237. Nishitani, N. & Sakakibara, H. white blood cell count and sleep difficulty examined by the Athens insomnia scale in shift workers. *Open Sleep J.* 3, 1–5 (2010).
238. Scott A. J., Webb T. L., Martyn-St James M., Rowse G., Weich S. (2021). Improving sleep quality leads to better mental health: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 60:101556. [10.1016/j.smrv.2021.101556](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101556)
239. Mathias J. L., Alvaro P. K. (2012). Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med.* 13, 898–905. [10.1016/j.sleep.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.006)
240. Grima N. A., Ponsford J. L., St Hilaire M. A., Mansfield D., Rajaratnam S. M. (2016). Circadian melatonin rhythm following traumatic brain injury. *Neurorehabil. Neural Repair* 30, 972–977. [10.1177/1545968316650279](https://doi.org/10.1177/1545968316650279)
241. Huang W., Bliwise D. L., Johnson T. M., Long Q., Kutner N., Stringer A. Y. (2013). Correlates of persistent sleep complaints after traumatic brain injury. *Neuropsychol. Rehabil.* 23, 698–714. [10.1080/09602011.2013.803488](https://doi.org/10.1080/09602011.2013.803488)
242. Johnson K. A., Gordon C. J., Grunstein R. R. (2019). Somatic symptoms are associated with insomnia disorder but not obstructive sleep apnoea or hypersomnolence in traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 45, 409–418. [10.3233/NRE-192868](https://doi.org/10.3233/NRE-192868)
243. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest.* 1997 Dec;112(6 Suppl):321S-329S. doi: [10.1378/chest.112.6_supplement.321s](https://doi.org/10.1378/chest.112.6_supplement.321s). PMID: 9400897.
244. Dinarello CA. Blocking interleukin-1 receptors. *Int J Clin Lab Res.* 1994;24(2):61-79. doi: [10.1007/BF02593903](https://doi.org/10.1007/BF02593903). PMID: 7919431.
245. Boyko Y, Jennum P, Toft P. Sleep quality and circadian rhythm disruption in the intensive care unit: a review. *Nat Sci Sleep.* 2017 Nov 10;9:277-284. doi: [10.2147/NSS.S151525](https://doi.org/10.2147/NSS.S151525). PMID: 29184454; PMCID: PMC5689030.
246. Marchasson, L., Rault, C., Le Pape, S. et al. Impact of sleep disturbances on outcomes in intensive care units. *Crit Care* 28, 331 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05118-4>
247. Parathasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):197–206.

248. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24 hour polysomnography: an observational study. *Crit Care*. 2013;17:R46.
249. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quality and quantity of sleep in the surgical intensive care unit; are our patients sleeping? *J Trauma*. 2007;63:1210–4. doi:10.1097/TA.0b013e31815b83d7
250. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MR, editor. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13–23
251. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care*. 2007;11:226
252. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quality and quantity of sleep in the surgical intensive care unit; are our patients sleeping? *J Trauma*. 2007;63:1210–4. doi:10.1097/TA.0b013e31815b83d7
253. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:451–7
254. Richards KC, Bairnsfather L. A description of night sleep patterns in the critical care. *Heart Lung*. 1988;17:35–42
255. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kaikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167:708–15
256. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in patients receiving postoperative care. *Brit J Med*. 1985;290:1029–32
257. Bihari S, McEvoy RD, Matheson E, Kim SW, Woodman RJ, Bersten AD. Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(3):301–7
258. Kelly MA, McKinley SM. Patients' recovery after critical illness at early follow-up. *J Clin Nurs*. 2010;19(5–6):691–700
259. Bihari S, McEvoy D, Matheson E, et al. Factors affecting sleep quality of patients in Intensive Care Unit. *J Clin Sleep Med*. 2012;15(3):301–7. 8)
260. Cooper A, Thornley K, Young G, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 2000;117:809–18
261. Lui, K.Y., Luo, G., Li, S. et al. Incidence and risk factors of Post-intensive care syndrome (PICS) in surgical ICU survivors: a prospective Chinese cohort study. *BMC Public Health* 24, 3277 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20757-6>

262. Gao S, Liang X, Pan Z, Zhang X, Zhang L. Effect size estimates of risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*. 2025 Apr;87:103888. doi: 10.1016/j.iccn.2024.103888. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39561481.
263. Ho MH, Lee YW, Wang L. Estimated prevalence of post-intensive care cognitive impairment at short-term and long-term follow-ups: a proportional meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care*. 2025 Jan 10;15(1):3. doi: 10.1186/s13613-025-01429-z. PMID: 39792310; PMCID: PMC11723879.
264. Geense WW, Zegers M, Peters MAA, Ewalds E, Simons KS, Vermeulen H, van der Hoeven JG, van den Boogaard M. New Physical, Mental, and Cognitive Problems 1 Year after ICU Admission: A Prospective Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 15;203(12):1512-1521. doi: 10.1164/rccm.202009-3381OC. PMID: 33526001.
265. Hiser, S.L., Fatima, A., Ali, M. et al. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *J intensive care* 11, 23 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00670-7>
266. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232da75>
267. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, et al. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest*. 2020;158(3):999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.059>
268. Brummel NE, Hughes CG, Thompson JL, et al. Inflammation and coagulation during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2021; 203: 699–706.
269. Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, et al. Biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) in chronic critical illness (CCI) after surgical sepsis. *Annals of Surgery* 2021; 274: 664–673.
270. Griffith DM, Lewis S, Rossi AG, et al. Systemic inflammation after critical illness: relationship with physical recovery and exploration of potential mechanisms. *Thorax* 2016; 71: 820–829
271. Hashem MD, Hopkins RO, Colantuoni E, et al. Six-month and 12-month patient outcomes based on inflammatory subphenotypes in sepsis-associated ARDS: secondary analysis of SAILS-ALTOS trial. *Thorax* 2022; 77: 22–30.
272. Lieberum JN, Kaiser S, Kalbhenn J, Bürkle H, Schallner N. Predictive markers related to local and systemic inflammation in severe COVID-19-associated ARDS: a prospective single-center analysis. *BMC Infectious Diseases* 2023; 23: 19

273. Ehler J, Saller T, Wittstock M, et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy. *Neuroscience Letters* 2019; 692: 167–173
274. Lieberum JN, Kaiser S, Kalbhenn J, Bürkle H, Schallner N. Predictive markers related to local and systemic inflammation in severe COVID-19-associated ARDS: a prospective single-center analysis. *BMC Infectious Diseases* 2023; 23: 19
275. Patejdl R, Walter U, Rosener S, Sauer M, Reuter DA, Ehler J. Muscular ultrasound, syndecan-1 and procalcitonin serum levels to assess intensive care unit-acquired weakness. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2019; 46: 234–242
276. Merriweather JL, Salisbury LG, Walsh TS, Smith P. Nutritional care after critical illness: a qualitative study of patients' experiences. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(2):127–136
277. Kitayama M, Unoki T, Sasaki A, Sakuramoto H, Uemura S, Tsujimoto T, et al. Appetite loss and associated factors at 1 year after intensive care unit elder survivors in a secondary analysis of the SMAP-HoPe study. *Sci Rep.* 2023;13(1):1079
278. Rosa RG, Ferreira GE, Viola TW, Robinson CC, Kochhann R, Berto PP, et al. Effects of post-ICU follow-up on subject outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019;52:115–125
279. Sun X, Huang D, Zeng F, Ye Q, Xiao H, Lv D, et al. Effect of intensive care unit diary on incidence of posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression of adult intensive care unit survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2021;77(7):2929–2941
280. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(5):e019998
281. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):245-258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. PMID: 28284293; PMCID: PMC5351769.
282. Hazem Koozi, Maria Lengquist, Attila Frigyesi, C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study, *Journal of Critical Care*, Volume 56, 2020, Pages 73-79, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.009>.
283. Jiang, X., Zhang, C., Pan, Y. *i in*. Wpływ trajektorii białka C-reaktywnego u pacjentów w stanie krytycznym z sepsą na wskaźnik śmiertelności szpitalnej. *Sci Rep* **13** , 15223 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42352-2>
284. Qu R, Hu L, Ling Y, Hou Y, Fang H, Zhang H, Liang S, He Z, Fang M, Li J, Li X, Chen C. C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive

- care unit: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2020 Nov 23;20(1):292. doi: 10.1186/s12871-020-01207-3. PMID: 33225902; PMCID: PMC7680994.
285. Zaccone, V., Falsetti, L., Nitti, C. *et al.* The Prognostic Role of Procalcitonin in Critically Ill Patients Admitted in a Medical Stepdown Unit: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep* **10**, 4531 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61457-6>
286. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock.* 2016 Sep;46(3):254-60. doi: 10.1097/SHK.0000000000000616. PMID: 27172160.
287. Shimazui, T., Nakada, Ta., Tateishi, Y. *et al.* Association between serum levels of interleukin-6 on ICU admission and subsequent outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* **20**, 74 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1265-6>
288. Picod A, Morisson L, de Roquetaillade C, Sadoune M, Mebazaa A, Gayat E, Davison BA, Cotter G and Chousterman BG (2022) Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front. Immunol.* 13:868348. doi: 10.3389/fimmu.2022.868348
289. Nguyen CV, Luong CQ, Dao CX, *et al.* Predictive validity of interleukin 6 (IL-6) for the mortality in critically ill COVID-19 patients with the B.1.617.2 (Delta) variant in Vietnam: a single-centre, cross-sectional study *BMJ Open* 2024;**14**:e085971. doi: 10.1136/bmjopen-2024-085971
290. Brummel NE, Hughes CG, McNeil JB, Pandharipande PP, Thompson JL, Orun OM, Raman R, Ware LB, Bernard GR, Harrison FE, Ely EW, Girard TD. Systemic inflammation and delirium during critical illness. *Intensive Care Med.* 2024 May;50(5):687-696. doi: 10.1007/s00134-024-07388-6. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38647548.
291. Zhongzheng Zhang, Lifei Pan, Hongsheng Deng, Hongying Ni, Xiao Xu, Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein, *Journal of Critical Care*, Volume 29, Issue 1, 2014, Pages 88-92, ISSN 0883-9441, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.09.002>.
292. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW, Pandharipande PP. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(2):R78. doi: 10.1186/cc10070. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21366899; PMCID: PMC3219330.

293. Khan BA, Perkins AJ, Prasad NK, Shekhar A, Campbell NL, Gao S, Wang S, Khan SH, Marcantonio ER, Twigg HL 3rd, Boustani MA. Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):353-361. doi: 10.1097/CCM.0000000000004139. PMID: 31770149; PMCID: PMC7242000.
294. Fan Y-Y, Luo R-Y, Wang M-T, Yuan C-Y, Sun Y-Y and Jing J-Y (2024) Mechanisms underlying delirium in patients with critical illness. *Front. Aging Neurosci*. 16:1446523. doi: 10.3389/fnagi.2024.1446523
295. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007 Sep;30(9):1145-52. doi: 10.1093/sleep/30.9.1145. PMID: 17910386; PMCID: PMC1978405.
296. Docherty C, Page C, Wilson J, Ross P, Garrity K, Quasim T, Shaw M, McPeake J. Association between inflammation and post-intensive care syndrome: a systematic review. *Anaesthesia*. 2024 Jul;79(7):748-758. doi: 10.1111/anae.16258. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38508699.
297. Chadda KR, Blakey EE, Davies TW, Puthuchery Z. Risk factors, biomarkers, and mechanisms for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2024 Sep;133(3):538-549. doi: 10.1016/j.bja.2024.03.038. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38688799; PMCID: PMC11347813.
298. Rousseau AF, Thierry G, Lambermont B, Bonhomme V, Berger-Estilita J. Prehabilitation to mitigate postintensive care syndrome in surgical patients: The rationale for a peri-critical illness pathway involving anaesthesiologists and intensive care physicians. *Eur J Anaesthesiol*. 2025 May 1;42(5):419-429. doi: 10.1097/EJA.0000000000002136. Epub 2025 Feb 14. PMID: 39957494.
299. Fernández-Gonzalo S, Navarra-Ventura G, Gomà G, Godoy-González M, Oliveras L, Ridao Sais N, Espinal C, Fortià C, De Haro C, Ochagavía A, Jodar M, Forné C, Santos-Pulpon V, Sarlabous L, Bacardit N, Subirà C, Fernández R, Palao D, Roca O, Blanch L, López-Aguilar J. Characterization of postintensive care syndrome in a prospective cohort of survivors of COVID-19 critical illness: a 12-month follow-up study. *Can J Anaesth*. 2024 Sep;71(9):1282-1301. doi: 10.1007/s12630-024-02811-4. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39251486; PMCID: PMC11408405

12. STRESZCZENIE

Tytuł: Wpływ wybranych parametrów zapalnych na występowanie majaczenia, zaburzeń snu i Post Intensive Care Syndrome (PICS) u pacjentów oddziału intensywnej terapii.

Wstęp: Majaczenie (zamiennie nazywane delirium), zaburzenia snu i zespół po intensywnej terapii (*ang. Post Intensive Care Syndrome; PICS*) są częstymi i poważnymi powikłaniami rozwijającymi się u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). Majaczenie definiowane jako ostre dysfunkcja mózgu, dotyczy 30–80% pacjentów OIT, a jego występowanie wiąże się z dłuższą hospitalizacją, wyższym ryzykiem śmiertelności i trwałymi deficytami poznawczymi. Zaburzenia snu przebiegające m.in. pod postacią fragmentacji snu, obniżenia jakości czy zmiany rytmu dobowego są również powszechne u pacjentów OIT. Ich pojawienie się wpływa na rekonwalescencję, a tym samym opóźnia powrót do normalnego funkcjonowania. Zespół zaburzeń po intensywnej terapii obejmujący zaburzenia w obszarze umysłowym, poznawczym czy fizycznym, przyczynia się także do znacznie gorszej jakości życia pacjentów leczonych w OIT.

Cel pracy: Celem pracy była analiza wpływu wybranych parametrów zapalnych na występowanie majaczenia, zaburzeń snu i Post Intensive Care Syndrome u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii.

Materiały i metody: Badanie objęło łącznie 267 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku, którzy spełnili kryteria włączenia. Organizacja pracy polegała na gromadzeniu niezbędnych danych, składających się z wyniku poziomu białka C-reaktywnego, poziomu prokalcytoniny i poziomu interleukiny 6, u pacjentów hospitalizowanych w OIT. Minimalny czas hospitalizacji pacjentów włączonych do badania wynosił 48-godzin. W następnym etapie przy pomocy wystandaryzowanych kwestionariuszy diagnostycznych – skali oceny majaczenia (*Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; CAM-ICU*), skali oceny zaburzeń snu (*Athens Insomnia Scale; AIS*) i kwestionariusza oceny zespołu zaburzeń po intensywnej terapii (*Post Intensive Care Syndrome Questionnaire; PICSQ*); dokonano zebrania danych dotyczących majaczenia, zaburzeń snu i zespołu po intensywnej terapii. Zgromadzone wyniki poddano analizie statystycznej i przedstawiono w niniejszej pracy za pomocą tabel i histogramów.

Wyniki: Badanie wykazało obecność majaczenia, zaburzeń snu i zespołu zaburzeń po intensywnej terapii wśród badanej grupy pacjentów hospitalizowanych w OIT. Wykazano

także dodatnią korelację pomiędzy wzrostem stężenia poziomu wybranych parametrów zapalnych, a rozwojem majaczenia, zaburzeń snu i zespołu zaburzeń po intensywnej terapii w obszarze umysłowym i poznawczym.

Wnioski: (1) Majaczenie u pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii występuje często w pierwszych dobach hospitalizacji. (2) Majaczenie wydłuża czas pobytu w Oddziale Intensywnej Terapii, zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań i śmiertelności. (3) Podwyższony poziom białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i interleukiny 6 wiąże się istotnie z występowaniem majaczenia. (4) Hospitalizacja w Oddziale Intensywnej Terapii wiąże się z zaburzeniami snu pod postacią bezsenności a zależność ta pozostaje w silnej korelacji. (5) Wzrosty parametrów zapalnych takich jak białko C-reaktywne, prokalcytonina i interleukina 6, pozostaje w silnej korelacji z zaburzeniami snu pod postacią bezsenności. (6) Pobyt w Oddziale Intensywnej Terapii stanowi predyktor rozwoju Zespołu Zaburzeń po Intensywnej Terapii. (7) Wysoki poziom interleukiny 6 w 2 i 4 dobie hospitalizacji w OIT wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju PICS w domenie poznawczej i umysłowej. (8) Podwyższony poziom badanych parametrów zapalnych, silnie koreluje z czasem hospitalizacji w OIT wpływając na jej wydłużenie.

Słowa kluczowe: Parametry zapalne; majaczenie; zaburzenia snu; zespół zaburzeń po intensywnej terapii (PICS); intensywna terapia.

13. ABSTRACT

Title: The impact of selected inflammatory parameters on the occurrence of delirium, sleep disorders, and Post Intensive Care Syndrome (PICS) in the Intensive Care Unit patients.

Introduction: Mayhem, which can also be referred to as delirium, sleep disturbances, and Post Intensive Care Syndrome (PICS), are common and serious complications that can arise in patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU). Delirium, defined as acute brain dysfunction, affects 30–80% of ICU patients and is associated with more extended hospital stays, a higher risk of mortality, and potential permanent cognitive deficits. Sleep disorders, including sleep fragmentation, decreased sleep quality, and altered sleep patterns, are also prevalent among ICU patients. The presence of these disturbances can negatively impact recovery and delay the return to normal functioning. Additionally, Post Intensive Care Syndrome, characterized by mental, cognitive, and physical impairments, significantly reduces the quality of life for patients treated in the ICU.

Aim of study: The aim of this study was to analyze the influence of selected inflammatory parameters on the occurrence of delirium, sleep disorders and Post Intensive Care Syndrome in Intensive Care Unit patients.

Materials and methods: The study involved a total of 267 patients who were hospitalized in the Department of Anesthesiology and Intensive Care at Copernicus Hospital Ltd. in Gdansk and met the inclusion criteria. The work was organized to collect essential data, including the levels of C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6 from patients in the ICU. To be included in the study, patients had to have a minimum hospitalization duration of 48 hours. In the next phase, standardized diagnostic questionnaires—the Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU) scale, the Athens Insomnia Scale (AIS), and the Post Intensive Care Syndrome Questionnaire (PICSQ)—were used to gather data on delirium, sleep disorders, and post-intensive care syndrome. The results obtained were analyzed statistically and are presented in this paper using tables and histograms.

Results: The study revealed that patients hospitalized in the ICU experienced delirium, sleep disorders, and post-intensive care syndrome. Additionally, there was a positive correlation between increased levels of specific inflammatory parameters and the development of delirium, sleep disorders, and cognitive and mental issues.

Conclusions: (1) Delirium is commonly observed in patients in the Intensive Care Unit (ICU) during the first few days of hospitalization. (2) This delirium can prolong the length

of stay in the ICU and increase the risk of complications and mortality. (3) Elevated levels of C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6 are significantly associated with the occurrence of delirium. (4) Hospitalization in the ICU is strongly linked to sleep disturbances, particularly insomnia. (5) Increases in inflammatory markers, such as C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6, are also strongly correlated with sleep disorders, specifically insomnia. (6) A stay in the ICU is a predictor of developing Post Intensive Care Syndrome (PICS). (7) High levels of interleukin 6 on days 2 and 4 of ICU hospitalization are associated with a heightened risk of developing PICS, particularly in cognitive and mental domains. (8) Elevated levels of the inflammatory markers tested are strongly correlated with an extended duration of hospitalization in the ICU.

Keywords: Inflammatory parameters; delirium; sleep disorders; post intensive care syndrome (PICS); intensive care unit.

14. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Podtypy majaczenia i ich cechy charakterystyczne	26
Tabela 2. Wybrane zweryfikowane narzędzia do oceny majaczenia u pacjentów w stanie krytycznym	27
Tabela 3. Lista (ICDSC) kontrolna delirium w OIT	29
Tabela 4. Najczęstsze zaburzenia snu u pacjentów krytycznie chorych – charakterystyka, czynniki ryzyka i metody interwencji ogólnej	39
Tabela 5. Wybrane narzędzia diagnostyczne do rozpoznawania zaburzeń snu i ich przydatność w warunkach OIT	41
Tabela 6. Niefarmakologiczne i farmakologiczne strategie poprawy snu u pacjentów hospitalizowanych w OIT	42
Tabela 7. Charakterystyka kliniczna PICS	45
Tabela 8. Charakterystyka powszechnie stosowanych narzędzi w diagnostyce PICS	47
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych wskaźników opisujących badaną grupę	59
Tabela 10. Częstość występowania nasilenia poziomu majaczenia w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	60
Tabela 11. Korelacje R-Spearmana pomiędzy wynikami nasilenia poziomu majaczenia w poszczególnych dobach hospitalizacji	61
Tabela 12. Częstość występowania i stopień nasilenia bezsenności w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	61
Tabela 13. Korelacje R-Spearmana pomiędzy wynikami nasilenia bezsenności w poszczególnych dobach hospitalizacji	62
Tabela 14. Statystyki opisowe dla skali średniej PICS i skali PICS w poszczególnych dobach hospitalizacji	63
Tabela 15. Rozkład stężenia białka CRP w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	63
Tabela 16. Korelacja R-Spearmana pomiędzy stężeniem białka CRP w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	64
Tabela 17. Rozkład stężenia prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	65

Tabela 18. Korelacja R-Spearmana pomiędzy stężeniami prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	65
Tabela 19. Rozkład poziomu stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	66
Tabela 20. Korelacja R-Spearmana stężenia poziomu interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	67
Tabela 21. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a ryzykiem rozwoju majaczenia	67
Tabela 22. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a długością czasu hospitalizacji	68
Tabela 23. Korelacja R-Spearmana pomiędzy poziomem stężeń badanych parametrów zapalnych a bezsennością ocenianą w Ateńskiej Skali Bezsenności	69
Tabela 24. Korelacje R-Pearsona pomiędzy badanymi, wybranymi parametrami zapalnymi a rozwojem zaburzeń Post Intensive Care Syndrome	71
Tabela 25. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego	72
Tabela 26. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny	73
Tabela 27. Istotność poziomu zaburzeń Post Intensive Care Syndrome w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6.....	73
Tabela 28. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego	75
Tabela 29. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny	75
Tabela 30. Istotność poziomu zaburzeń umysłowych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6.....	75
Tabela 31. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego	77
Tabela 32. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny	77
Tabela 33. Istotność poziomu zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6.....	78

Tabela 34. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia białka C-reaktywnego	79
Tabela 35. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia prokalcytoniny	80
Tabela 36. Istotność poziomu zaburzeń fizycznych w grupie pacjentów w zależności od poziomu stężenia interleukiny 6	80

15. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Mechanizm mózgowej niedostateczności energetycznej	20
Rycina 2. Mechanizm zapalny w majaczeniu	21
Rycina 3. Główny mechanizm patologii majaczenia	22
Rycina 4. Czynniki ryzyka majaczenia/delirium	24
Rycina 5. Podtypy majaczenia/delirium	25
Rycina 6. Protokół kolejności działań w ocenie zaburzeń świadomości w OIT	28
Rycina 7. Algorytm I WATCH DEATH.....	30
Rycina 8. Pakiet ABCDEF	31
Rycina 9. Protokół postępowania w majaczeniu stanu ciężkiego	34
Rycina 10. Pakiet ABCDEF w PICS	48
Rycina 11. Częstość występowania nasilenia poziomu majaczenia w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	60
Rycina 12. Częstość występowania i stopień nasilenia bezsenności w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	62
Rycina 13. Rozkład stężenia białka CRP w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	64
Rycina 14. Rozkład stężenia prokalcytoniny w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT	65
Rycina 15. Rozkład poziomu stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów w poszczególnych dobach hospitalizacji w OIT.....	66
Rycina 16. Korelacja R-Spearmana pomiędzy wybranymi parametrami zapalnymi a ryzykiem rozwoju majaczenia w korelacji do czasu przyjęcia do OIT	68
Rycina 17. Korelacja R-Spearmana pomiędzy poziomem stężeń badanych parametrów zapalnych a bezsennością ocenianą w Ateńskiej Skali Bezsenności	70

16. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1. Zgoda Kierownika Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych Szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. na przeprowadzenie badania.

Załącznik nr 2. Zgoda Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku.

Załącznik nr 3. Protokół kolejności działań w ocenie zaburzeń świadomości w OIT.

Załącznik nr 4. Ateńska Skala Bezsenności (Athens Insomnia Scale; AIS).

Załącznik nr 5. Kwestionariusz oceny zespołu zaburzeń po intensywnej terapii (Post Intensive Care Syndrome Questionnaire; PISCQ).

Załącznik nr 1. Zgoda Kierownika Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych Szpitala Copernicus Sp. z o.o. na przeprowadzenie badania.

Dr n. med. Jolanta Wierchowska
Kierownik
Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych
Copernicus PL Sp. ZO.O

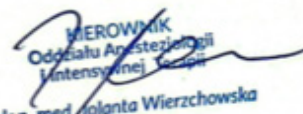
Gdańsk dnia, 01.03.2024 r.

Lek. Mateusz Szczupak
Główny Badacz Projektu
Oddział AIT Dorosłych
Szpital Copernicus PL Sp. ZO.O

ZGODA NA REALIZACJĘ PROJEKTU BADAWCZEGO

Wyrażam zgodę na prowadzenie i realizację projektu badawczego „Wpływ wybranych parametrów zapalnych na występowanie majaczenia, zaburzeń snu i post-intensive care syndrome (PICS) u pacjentów oddziału intensywnej terapii” hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Dorosłych.

Z poważaniem


KIEROWNIK
Oddziału Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
dr n. med. Jolanta Wierchowska

Załącznik nr 2. Zgoda Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku.



KOMISJA BIOETYCZNA

Opinia Nr KB – 6A / 24

Gdańsk, dnia 5 marca 2024 r.

Główny Badacz: lek. Mateusz Szczupak

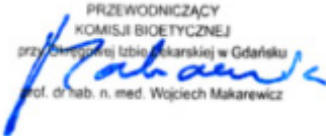
Miejsce prowadzenia badania:

Copernicus Podmiot Lecznicy Sp. z o.o. , Szpital im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku , Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dorosłych, ul. Nowe Ogrody 1-6,80-803 Gdańsk

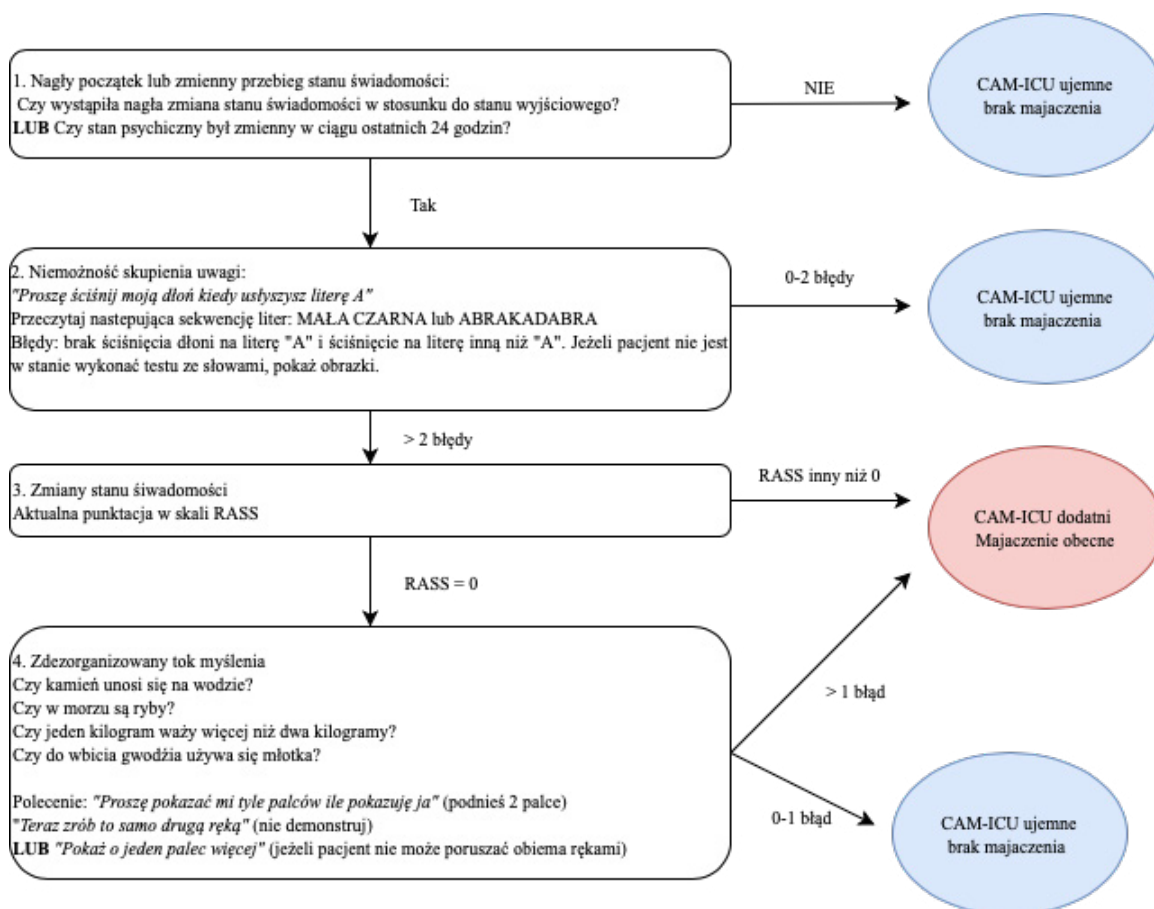
Tytuł badania: „Wpływ wybranych parametrów zapalanych na występowanie majaczenia, zaburzeń snu i post-intensive care syndrome (pics) u pacjentów oddziału intensywnej terapii.”

Komisja Bioetyczna przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku nie zgłasza zastrzeżeń dla przeprowadzenia w/w badania naukowego.

Komisja działa zgodnie z Zasadami Good Clinical Practice.

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku

prof. dr hab. n. med. Wojciech Makarewicz

Załącznik nr 3. Protokół kolejności działań w ocenie zaburzeń świadomości w OIT.



Załącznik nr 4. Ateńska Skala Bezsenności (Athens Insomnia Scale; AIS)

Nazwisko i Imię:		Data badania:	
Data urodzenia:			

Ateńska Skala Bezsenności

Proszę zakreślić numer przy haśle odpowiadającym wymienionym poniżej objawom, jeśli objawy te występowały co najmniej trzy razy w tygodniu w ciągu ostatniego miesiąca.

1) *Zасыpianie po położeniu się do łóżka i zgaszeniu światła:*

- 0. szybkie
- 1. nieznacznie opóźnione
- 2. opóźnione
- 3. bardzo opóźnione lub bezsenność przez całą noc

2) *Budzenie się podczas nocy:*

- 0. nie występuje
- 1. sporadycznie
- 2. często
- 3. bardzo często lub bezsenność przez całą noc

3) *Budzenie się rano wcześniej niż planowano:*

- 0. o zamierzonej godzinie
- 1. nieznacznie wcześniej
- 2. znacznie wcześniej
- 3. dużo wcześniej lub bezsenność przez całą noc

4) *Całkowity czas snu:*

- 0. wystarczający
- 1. nieznacznie niewystarczający
- 2. wyraźnie niewystarczający
- 3. całkowicie niewystarczający lub bezsenność przez całą noc

5) *Jakość snu, niezależnie od czasu jego trwania:*

- 0. satysfakcjonująca
- 1. nieznacznie niesatysfakcjonująca
- 2. wyraźnie niesatysfakcjonująca
- 3. całkowicie niesatysfakcjonująca

6) *Samopoczucie następnego dnia:*

- 0. dobre
- 1. nieznacznie gorsze
- 2. wyraźnie gorsze
- 3. wybitnie gorsze

7) *Sprawność psychiczna i fizyczna następnego dnia:*

- 0. niezaburzona
- 1. nieznacznie zaburzona
- 2. wyraźnie zaburzona
- 3. wybitnie zaburzona

8) *Senność w ciągu dnia:*

- 0. nie zdarza się
- 1. nieznaczna
- 2. wyraźna
- 3. bardzo nasilona

Załącznik nr 5. Kwestionariusz oceny zespołu zaburzeń po intensywnej terapii (Post Intensive Care Syndrome Questionnaire; PISCQ).

Kwestionariusz Zespołu Zaburzeń po Intensywnej Terapii (PICSQ)

0. Nigdy 1. Często 2. Najczęściej 3. Zawsze

Lp.		0	1	2	3
1	Trudno mi zapamiętywać liczby.				
2	Ludzie wokół mnie mówią, że powtarzam to, co już wcześniej powiedziałem/am.				
3	Trudno mi znaleźć drogę.				
4	Nie mogę się skupić na czytaniu.				
5	Zarządzanie finansami sprawia mi trudności.				
6	Często myślę daty lub godziny.				
7	Moje stawy są sztywne.				
8	Mój uścisk dłoni jest słaby.				
9	Mam trudności z wchodzeniem po schodach.				
10	Moja wydolność seksualna pogorszyła się.				
11	Szybko się męczę.				
12	Czuję ból w całym ciele.				
13	Czuję, że moje serce jest „stłumione”.				
14	Mam koszmary.				
15	Martwię się.				
16	Łatwo się irytuję lub złościę.				
17	Łatwo się płoszę.				
18	Nie mam nadziei.				