

# Akutna zmedenost in delirij pri bolniku z rakom

Tanja Roš-Opaškar

*To cure, occasionally  
to relieve, often  
to comfort, always.*

*Neznani avtor (16.st.)*

Delirij je definiran kot etiološko nespecifična globalna disfunkcija možganov, ki se kaže s hkratnimi motnjami zavesti, pozornosti, mišljenja, zaznavanja, spomina, orientacije, psihomotoričnega vedenja in čustvovanja, z motnjami ciklusa budnost-spanje, s fluktuiranjem simptomov ter z akutnim oziroma nenadnim začetkom motenj (1,2,3).

Nekateri avtorji pojma delirij in akutno stanje zmedenosti uporabljajo izmenično oz. kot sinonima, drugi pa označujejo delirij kot posebno obliko akutnega stanja zmedenosti z izraženo agitiranostjo, tremorjem, halucinacijami in povečano aktivnostjo simpatičnega avtonomnega živčevja, kar predstavlja življenje ogrožajoče dogajanje. Kljub navedenim dejstvom pa je postopek obravnave rakavega bolnika s tovrstnimi motnjami enak.

Nevropatogeneza delirija je malo znana, glede na pestrost simptomov pa naj bi šlo za motnje v delovanju več možganskih predelov. Strukturne in funkcionalne nevro-radiološke ter novejšje nevro-psihološke raziskave podpirajo domnevo, da so v delirij vključene nekatere živčne poti in desna lateralizacija, ki so odgovorne za simptome delirija različne etiologije. V nastanek simptomov delirija je največkrat vpleteno neravnovesje v holinergičnem in dopaminergičnem neurotransmitterskem sistemu (4).

## EPIDEMIOLOGIJA

Zmedenost je pri bolnikih z napredovalim oziroma metastatskim rakom dokaj pogost pojav. Ocenjujejo, da je prevalenca organskih duševnih motenj (delirij) med bolniki z rakom od 25 do 40%, pri bolnikih v terminalni fazi bolezni do 85% (2). Pri slednjih so znaki konfuznosti manj izraziti. Incidenca delirija narašča s starostjo, dolžino hospitalizacije in napredovanjem rakave bolezni (3,5). Blažje oblike zmedenosti so pri bolnikih z rakom večkrat spregledane, včasih tudi napačno ocenjene kot depresivnost (6).

Pri bolnikih z internističnimi boleznimi, vključujoč tudi bolnike z rakom, pri katerih se razvije delirij, je umrljivost

večja kot pri bolnikih z drugimi kognitivnimi motnjami, kot sta demenca ali depresija (7).

Na tem mestu naj opozorim, da predstavlja terminalni nemir (*terminal restlessness* ali *terminal agitation*) poseben sindrom s številnimi značilnostmi, podobnimi akutni zmedenosti ali deliriju. Opažamo ga pri nekaterih bolnikih z napredovalim rakom v zadnjih nekaj dneh življenja in se kaže predvsem z agitiranostjo, nemirom, mišičnimi krči, mioklonizmi, lahko epileptičnimi napadi, navadno z moteno zavestjo bolnika.

V manjšem deležu lahko tudi drugi bolniki z ne tako razširjenim rakom ali celo brez evidentne metastatske bolezni postanejo nenadoma hudo zmedeni, nemirni, agitirani, celo s psihotičnimi doživljanji, kar je neprijetno in vznemirjujoče tako za sobolnike kot osebe. Za razliko od predhodno navedenega terminalnega nemira in zmedenosti, kjer je v ospredju simptomatsko zdravljenje, zahtevajo takšna stanja nujno diagnostično obravnavo in zdravljenje.

Zmedenost je pri bolnikih z rakom redkeje v povezavi z demenco. Tabela 1 prikazuje nekaj kriterijev za razlikovanje akutne zmedenosti oz. delirija od demence.

**Tabela 1.** Razlikovanje med akutno zmedenostjo ali delirijem in demenco

	akutna zmedenost/delirij	demenca
začetek	akuten ali subakuten	postopen
stanje zavesti	navadno moteno	ni moteno
kognitivne motnje	globalne spremembami	motnje spomina pred drugimi
zmanjšana pozornost	vedno	včasih
razpoloženje (čustva)	sproščeno, nezavrto	zmanjšano, zavrto
motnje zaznavanja	značilne	neznačilne
halucinacije	značilne	redke
inkoheren ten govor	značilen	neznačilen
potek	nihajoč, slabše ponoči	počasi napredujoč
reverzibilnost	pogosto reverzibilna	ireverzibilna

## ETIOLOGIJA

Vzroki akutne zmedenosti pri bolniku z rakom so številni, najpogostejši so prikazani v tabeli 2. Mnogo jih je potencialno reverzibilnih, pri mnogih bolnikih pa je lahko vzrokov za stanje konfuznosti več (6).

Pogost vzrok zmedenosti je reverzibilna iatrogena toksičnost, povzročena z zdravili. Starejši in oslabei bolniki so bolj občutljivi za stranske učinke zdravil, čeprav so ti v

predpisanih dozah za odrasle. Tudi predpisovanje številnih različnih zdravil bolnikom, tako imenovana polifarmacija, lahko izzove ali potencira stranske učinke. Nekaj zdravil, navedenih v tabeli 2, ima antiholinergične stranske učinke, ki vključujejo tudi zmedenost (1,2).

katerikoli dozi in kadarkoli, tudi v fazi ukinjanja steroidov. Ob znižanju doze ali ukinitvi steroidov motnje hitro izzvenijo (9).

Poleg že navedenih vzrokov za akutno konfuzno stanje ali delirij je še nekaj drugih možnih dejavnikov, v glavnem

**Tabela 2.** Vzroki akutne zmedenosti ali delirija

Intrakranialni procesi	tumorji – primarni ali metastatski, karcinoma mening, sekundarni hidrocefalus krvavitve – v povezavi s tumorjem, sistemska diateza, hiperviskoznost encefalopatija – po obsevanju, kemoterapiji (ifosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil v visokih dozah, vinkristin, vinblastin, bleomicin, BCNU, cisplatin, asparaginaza) okužbe – abscesi, meningitis, encefalitis paraneoplastični sindromi
Metabolni razlogi	respiratorne motnje – hipoksija, hiperkapnija jetrna okvara, hepatična encefalopatija ledvična okvara acidoza, alkalozna, elektrolitske motnje – hiponatremija, hiperkalcemija hiperglikemija, hipoglikemija motena funkcija ščitnice, nadledvičnic, hipofize
Okužbe, febrilnost	
Zdravila	anksiolitiki in hipnotiki – benzodiazepini (lorazepam, triazolam, diazepam, flurazepam) in barbiturati antipsihotiki – klorpromazin, haloperidol, tioridazin, torazin antikonzulzivi triciklični antidepresivi – amitriptilin opioidni analgetiki nesteroidna antiinflamatorna zdravila (NSAIDs) kortikosteroidi antiemetiki – proklorperazin, metoklopramid, nabilon stimulansi – amfetamin, metilfenidat antihistaminiki – difenhidramin, hidroksizin antiparkinsoniki – triheksifenidin, benztropin, levodopa antiholinergiki – atropin, skopolamin antispazmodiki – hioscin alkohol antibiotiki – aminoglikozidi, penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, ciprofloksacin ostali – cimetidin, diuretiki, digoksin, beta-blokatorji, propranolol, metildopa, interferoni, ciklosporin, aciklovir
Odtegnitveni sindromi	alkohol, benzodiazepini, barbiturati, opiat, nikotin
Stanje po epileptičnem napadu	
Cirkulatorni razlogi	dehidracija, hipovolemija, srčno odpovedovanje, šok, hiperviskoznost možganskožilne bolezni, kap anemija
Prehrabeni razlogi	splošna podhranjenost, pomanjkanje vitaminov B1, B6, B12

Čista antiholinergična zdravila, triciklični antidepresivi in visoke doze tradicionalnih nevroleptikov predstavljajo visoko rizično skupino agensov za sproženje delirija. V srednje rizično skupino se uvrščajo benzodiazepini, sedativi, dopaminergična zdravila, antiepileptiki, blokatorji histaminskih receptorjev H2, digitalis in analgetiki. Tretji najpogostejši vzrok delirija, za elektrolitskimi motnjami in okužbami, so prav zdravila (8).

Ker pri zdravljenju bolnikov zrakom razmeroma pogosto uporabljamo steroide, je treba vedeti, da je že pri njihovi uporabi v populaciji brez raka zabeležena incidenca mentalnih motenj, vključno z delirijem ali steroidno psihozo, od 3 do 57%. Večinoma nastopajo ob uporabi visokih doz v prvih dveh tednih, pojavijo pa se lahko ob

reverzibilnih, ki lahko takšna stanja sprožijo ali potencirajo (tabela 3). Najpomembnejši med njimi so anksioznost,

**Tabela 3.** Dejavniki, ki vplivajo na razvoj akutne zmedenosti ali delirija

anksioznost
depresija
bolečina
sprememba okolja
predhodno obstoječa obolenja možganov, demenca
splošna oslabelost
pomanjkanje spanja

depresija, bolečine in sprememba bolnikovega okolja. Tudi bolniki s preeksistentno demenco so dovzetnejši za razvoj konfuznega stanja (1,10).

### KLINIČNA SLIKA

Konfuzno stanje ali delirij se lahko razvije akutno ali subakutno, torej v nekaj urah ali dneh. V tabeli 4 so naštetne možne klinične značilnosti.

**Tabela 4.** Akutna zmedenost ali delirij – klinične značilnosti

spremenjena zavest	zaspanost, zožena zavest, lahko hiperaktivnost
zmanjšana pozornost	slaba koncentracija
spremenjeno razpoloženje	grozavost, evforičnost, paranoidnost
motnje kratkoročnega spomina	
motnje mišljenja	
motnje presojanja	
spremenjeno zaznavanje	napačne zaznave in razlage – blodnje, iluzije, halucinacije
motnje orientacije	v času, prostoru, osebnostno
motnje govora	inkoherenten, nepovezan
moten ritem spanja	dnevna zaspanost, nočna nespečnost
spremenjeno vedenje	hiperaktivnost – brezciljna, ponavljajoča hipoaktivnost – letargija, katatonija
psihomotorična spremenjenost	hiperaktivnost – nemir, razdražljivost, agresivnost, hrupnost hipoaktivnost – povlečenost vase, stupor
akuten ali subakuten začetek	
fluktuirajoč potek	
nočno poslabšanje	

Med začetnimi znaki so nemir z obdobji motene orientacije, zaspanosti preko dneva in nespečnosti ponoči, lahko tudi z motnjami kratkoročnega spomina. Stanje zmedenosti značilno fluktuirajo, vmes so lahko obdobja popolne lucidnosti. Praviloma se stanje poslabša zvečer in ponoči. Razpoloženje akutno zmedenega bolnika je le stopnjevanje predhodnega. Prvotno anksiozen bolnik lahko postane grozav, brezskrben, lahko evforičen in sumničav, tudi paranoiden. Kardinalni znak ob vsem omenjenem je dokaj nenadna sprememba bolnikovega mentalnega oziroma psihičnega stanja (1,3).

### POSTOPEK

V obravnavi akutno zmedenega bolnika že splošni fizikalni in nevrološki pregled lahko nakažeta ali usmerita k vzroku stanja. Z mini-mentalnim testom (11) okvirno ocenimo višje živčne dejavnosti. Dobrodošli so podatki o bolnikovem predhodnem mentalnem stanju in razpoloženju, o eventualni psihiatrični bolezni, o zlorabi ali odvisnosti od alkohola ali zdravil, pa tudi podatek o zdravilih, ki jih je bolnik jemal.

Za razjasnitev vzroka konfuznega stanja opravimo preiskave krvi, CT ali MRI možganov, eventualno EEG ter pregled likvorja (tabela 5), odvisno od stopnje izraženosti

simptomov, od razširjenosti maligne bolezni bolnika in njene prognoze.

### ZDRAVLJENJE

Ko smo ugotovili osnovni vzrok akutne zmedenosti ali delirija, ga zdravimo, če je to možno in smiselno. Zdravimo zvišan intrakranialni pritisk, okužbo, visoko febrilnost, hipoksijo, uravnamo metabolne motnje, znižamo dozo ali ukinemo zdravila, ki so lahko odgovorna za stanje, skrbimo za dobro kontrolo bolečine in drugih simptomov.

Ustrezno zdravimo tudi anksioznost in depresijo in smo pozorni, da z zdravili ne bi poslabšali konfuznega stanja.

Pri večini zmerno zmedenih bolnikov sta posebej ugodna okolje z mirno in svetlo sobo z možnostjo nočne osvetlitve ter dobra oskrba medicinske sestre. Ob tem skušamo čimbolj zmanjševati menjavo medicinskega osebja. Predvsem naj bi se več pogovarjali z bolnikom in mu večkrat razložili nameravane preiskave in posege. Če je le mogoče, naj bi se izogibali fizičnim oviram. Z omenjenimi in podobnimi postopki omilimo bolnikovo zmedenost ali je vsaj ne poslabšamo. Za že zmedenega bolnika pa je najbolje, da ga, če je to le mogoče, ne iztrgamo iz domačega okolja.

Med preiskavami je pogosto potrebna sedacija ozir. umiritev bolnika, če je hudo osebno spremenjen, vznemirjen, nemiren ali agitiran, potencialno nevaren

sebi in drugim. Včasih zadostuje že nočna sedacija s temazepamom\* ali drugimi benzodiazepini, kot so lorazepam (Loram)\*, midazolam (Dormicum) ali diazepam (Valium). Močno agitirani, agresivni ali psihični bolniki

**Tabela 5.** Postopek pri bolniku z akutno zmedenostjo ali delirijem

Poznavanje	predhodnega mentalnega stanja predhodnih duševnih obolenj predhodne zlorabe alkohola ali zdravil
Pregled	fizikalni, nevrološki, mentalni
Ocena nedavnega in trenutnega jemanja zdravil	
Laboratorijske preiskave	elektroliti, ledvična funkcija testi jetrne funkcije serumski kalcij krvni sladkor plinska analiza krvi in pH koagulogram, trombociti antibiogram kužnin
CT ali MRI možganov	
EEG	
Pregled likvorja	

potrebujejo nevroleptična zdravila, haloperidol (Haldol) ali klorpromazin (Largactil)\*. Haloperidol povzroča manj sedacije in hipotenzije in ima manj antiholinergičnih učinkov, ki bi lahko poslabšali konfuzno stanje. Haloperidol lahko apliciramo subkutano ali intramuskularno v dozi 5 do 10 mg, ki jo po potrebi ponovimo po 30 do 60 minutah, in nadaljujemo s 5 do 10 mg dnevno v deljenih dozah. Zaradi svojega antiholinergičnega delovanja lahko Haloperidol izjemoma sproži zmedenost (1).

Bolnikom z delirijem po odtegnitvi alkohola je potrebno dodati tiamin (vitamin B1) i.m. ali i.v. za preprečitev Korsakoffovega sindroma. Nekateri avtorji priporočajo v zdravljenju alkoholnega delirija i.v. infuzijo 0,8% klometiazola (Distraneurin) do blagega uspavanja bolnika ob stalnem nadzoru dihanja in krvnega obtoka (10). Bolnika naj bi bilo moč prebuditi z bolečinskimi dražljajem. Po umiritvi lahko infuzijo zamenjamo s kapsulami (1 do 2 kapsuli po potrebi 3- do 6-krat dnevno). Ob lažji zmedenosti ali nemiru lahko že na začetku zdravimo s kapsulami.

V primeru refraktarnega delirija, ki ne odgovori na zgoraj navedeno standardno terapijo, je učinkovita podkožna infuzija midazolama v začetni dozi 0,5 do 1 mg na uro, z individualno titriranim višanjem do željenega učinka. Tudi ob hkratni uporabi narkotičnih analgetikov za obvladovanje bolečine ob metastatski bolezni ni problemov z depresijo dihanja (12).

Če se ob uporabi klasičnih nevroleptikov pojavijo ekstrapiramidni stranski učinki, svetujejo uporabo novejših atipičnih nevroleptikov, risperidona (Risperdal) ali klozapina (Leponex). Študij o uporabi omenjenih učinkovin v zdravljenju delirija še ni. Navajajo uporabo nižjih doz risperidona (0,5 do 1 mg p.o. 2-krat dnevno) (2).

Tako svojcem kot bolnikom v lucidni fazi skušamo pojasniti položaj in jih obenem pomiriti. Konfuznega bolnika zdravimo na enak način in z enakim spoštovanjem kot druge bolnike.

## SKLEP

Stanje akutne zmedenosti ali delirija je posebno pri starejših bolnikih relativno pogost simptom, ki ni nujno povezan z napredovanjem maligne bolezni. Z akutno zmedenim bolnikom z rakom se sreča takorekoč vsak onkolog, ki zdravi hospitalno. Tak bolnik je lahko vznemirjujoč za sobolnike, osebje in nenazadnje tudi za svojce. Vzrokov za

stanja zmedenosti je precej, posebno pri starejših bolnikih, kjer jih je lahko več hkrati. Včasih jih ne uspemo popolnoma razjasniti, posebno če razširjene diagnostične preiskave zaradi izraženosti simptomov niso možne ali pa zaradi napredovale maligne bolezni in slabe prognoze niso smiselne. Bolnika zdravimo etiološko in/ali simptomatsko po zgoraj navedenih priporočilih in ga skušamo ob tem čimbolj pomiriti in zaščititi. Kadar nastanejo refraktarne težave, je potreben posvet s psihiatrom.

\* pri nas niso registrirani

## Literatura:

1. Woodruff R (Ed). The organic brain syndromes: Acute confusion or delirium. In: Palliative medicine, 2<sup>nd</sup> ed. Melbourne: Asperula Pty Ltd, 1996: 279-86.
2. Breitbart W, Chochinov HM, Passik S. Psychiatric aspects of palliative care. In: Doyle D, Hanks GWC and MacDonald N (Eds). Palliative medicine, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1999: 942-54.
3. Walsh D. Palliative medicine and supportive care of the cancer patient. *Sem Oncol* 2000; 27:14-44.
4. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:330-4.
5. Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:315-8.
6. Levine PM, Silberfarb PM, Lipowski ZJ. Mental disorders in cancer patients. *Cancer* 1978; 42:1385-91.
7. Rabins PV, Folstein MF. Delirium and dementia: Diagnostic criteria and fatality rates. *Brit J Psychiat* 1982; 140:149-53.
8. Karlsson I. Drugs that induced delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:412-5.
9. Stiefel FC, Breitbart W, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-91.
10. Twycross R. Psychological symptoms: Delirium. In: Symptom management in advanced cancer, 2<sup>nd</sup> ed. Oxon: Radcliffe Medical Press, 1997: 110-5.
11. Jensterle J, Mlakar J, Vodušek DB. Uporaba kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti pri ocenjevanju demenc. *Zdrav Vest* 1996; 65:577-82.
12. Ramani S, Karnad AB. Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer. *South Med J* 1996, 89:1101-3.