

דלריום פדיאטרי גישה פרקטית

Jan N. M. Schieveld, Erwin Ista, Hennie Knoester & Marja L. Molag

מהדורה בעברית
תרגום: שפרה רוזנצויג וד"ר מיכל לסק
עריכה: פז תורן



Jan NM Schieveld MD, PhD

Consultant, Pediatric Neuropsychiatry, Division of Psychiatry and Neuro-Psychology, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Maastricht University Medical Centre+, Maastricht, Mutsaersstichting, Venlo; Koraal Groep, Sittard, The Netherlands

Conflict of interest: none declared

Erwin Ista RN, PhD

Nurse Scientist, Intensive Care Unit, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

Conflict of interest: none declared

Hennie Knoester MD, PhD

Pediatric intensivist, Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Conflict of interest: none declared

This publication is intended for professionals training or practicing in mental health and not for the general public. The opinions expressed are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Editor or IACAPAP. This publication seeks to describe the best treatments and practices based on the scientific evidence available at the time of writing as evaluated by the authors and may change as a result of new research. Readers need to apply this knowledge to patients in accordance with the guidelines and laws of their country of practice. Some medications may not be available in some countries and readers should consult the specific drug information since not all dosages and unwanted effects are mentioned. Organizations, publications and websites are cited or linked to illustrate issues or as a source of further information. This does not mean that authors, the Editor or IACAPAP endorse their content or recommendations, which should be critically assessed by the reader. Websites may also change or cease to exist.

© IACAPAP 2017. This is an open-access publication under the Creative Commons Attribution Non-commercial License. Use, distribution and reproduction in any medium are allowed without prior permission provided the original work is properly cited and the use is non-commercial.

Suggested citation: Schieveld JNM, Ista E, Knoester H & Molag ML. Pediatric delirium: A practical approach. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. [Hebrew Translation: Paz Toren (ed); Translation: Shifra Rosenzveig, Michal Lask]. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2017

שמות רבים ניתנו לתיאור מצב דליריום, כגון "מצב בלבולי חרף", "פסיכוזה טוקסית", "פסיכוזה של הטיפול נמרץ", "סינדרום נפשי אורגני", "אנצפלופתיה" ועוד.

דליריום פדיאטרי תואר לראשונה ב-1935, בספרו של ליאו קאנר Psychiatry Child בפרק, "זיהומים מוחיים חולפים". "ילדים הופכים לדלירנטים לבמהירות ולעתים כה תכופות כך שאין בכך משמעות עבורנו", כתב בלוילר (1955) בספרו Psychiatrie der Lehrbuch. אחרי תקופה ארוכה שבה דליריום פדיאטרי הוזנח על ידי ספרי למידה, הנושא נידון בגרסה של Psychiatry Adolescent and Child of Textbook 'Lewis מ-1991. ב-DSM-IV, בחלק אשר מוקדש לילדים ונוער, אין אפילו אזכור אחד לדליריום פדיאטרי אך קיים אזכור קצר בחלק אשר מוקדש לדליריום במבוגרים. דליריום פדיאטרי גם לא מתואר ב-DSM-5. עם זאת, בשנים האחרונות עלתה המודעות לחשיבות הקלינית של דליריום פדיאטרי. עלייה זו מלווה במספר הולך וגובר של פרסומים בנושא (Kudchadkar et al, 2014; Schievelde & Janssen, 2014;) (Schievelde et al, 2014), וכן עלו חששות הנוגעות לגבי ההשלכות הקליניות שלו, העדר ממצאים מחקרניים והעדר הנחיות טיפוליות (Schievelde & Janssen, 2014; Schievelde

Marja L Molag MSc, PhD
Advisor, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, Utrecht, The Netherlands

Conflict of interest: none declared

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the other members of the Dutch study group Multidisciplinaire Richtlijn Pediatrisch Delier 2014 (Multidisciplinary Guidelines Pediatric Delirium 2014), ER de Graeff-Meeder, LJ Kalverdiijk, JAM Gerver, M de Neef, M de Hoog, E Koomen, CE Catsman-Berrevoets, MA Witten, and H Rippen. ME Wessels from the Kennisinstituut van Medisch Specialisten (Knowledge Institute of Medical Specialists); Kirsten Venrooij, Petra Wiegel, Jolien Nivelle, Nico Roozendaal from Maastricht University Medical Centre+; and Noortje Sax and Marlies de Feiter from the Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Dutch Society for Psychiatry).

We also thank Mark Janssen and Roel Seidell for allowing us to reproduce their illustrations initially published in *De Limburger*, February 2008, and *K&Z* magazine, December 2014, respectively.

(et al, 2014).

Delirium is acute brain failure in man

—Lipowski, 1980

הגדרה

דליריום, אשר שמו נובע מהמילה *lira de* (חוץ למגמה) הלטינית, היא הפרעה נירוו-קוגניטיבית הנובעת ממחלה גופנית או מהטיפול בה. המוח יכול להגיב למחלה ובמיוחד למחלה חמורה בדרכים שונות, החשובות שבהן הן התנהגות של חולי, חום, אפילפסיה, קטטוניה, דליריום, אי שקט עמיד לטיפול ותרדמת.

מחלה חמורה, קריטית, הינה מצב בו מתרחש כישלון מוחי או לבבי או קריסה של האיברים העיקריים, והוא מצב מסכן חיים. התנהגות של חולי היא הרפרטואר ההתנהגותי שמראים אנשים, ומינים יונקים אחרים, בתגובה לזיהום,



פול אויגן בלוילר (-1857-1939) היה פסיכיאטר שווייצרי אשר תרומתו להבנת מחלות הנפש זכתה להכרה. הוא טבע את המושג, "סכיזופרניה". בלוילר התייחס לדליריום פדיאטרי כלא חשוב בגלל שילדים חווים הזיות בתדירות ומהירות גבוהה. החשיבה השתנתה מאז.

טראומה, מחלות אונקולוגיות ובתגובה לטיפול בהן. התנהגות של חולי מאופיינת באובדן עניין ותיאבון, איריטביליות רגשית, עייפות וצורך מוגבר לשינה.

לפי ה-DSM-5 (Association Psychiatric American, 2013) התנאים לקיומו של דליריום הינם:

- הפרעה בקשב או במודע
- ההפרעה מלווה בשינויים בחשיבה אשר לא יכולים להיות מוסברים טוב יותר על ידי הפרעה נורו-קוגניטיבית קיימת (לדוג': פיגור שכלי, דמנציה).
- המצב מתפתח תוך תקופה קצרה של זמן, שעות או ימים, ולרוב משתנה במהלך היום עם נטייה להחמרה בערב ("sundowning"); ו
- יש אינדיקציות מהאנמנזה, מהבדיקה או מבדיקות המעבדה של המטופל שההפרעה נובעת כנראה ממצבו הרפואי או מהטיפול במצב זה.



Zbigniew J Lipowsky (1924-1997) היה נירו פסיכיאטר פולני קנדי שכתב כמה ספרים על פסיכיאטריה ייעוצית, דליריום ומחלות פסיכוסומטיות וזאת בנוסף למאמרים רבים. ליפאוסקי התעניין וידע המון על המפגש בין פסיכיאטריה ייעוצית ונירולוגיה ובייחוד התמקד בדליריום. הוא סיים את עבודתו ב-1980 בפרסום המשמעותי

Delirium: Acute Confusional States.

ההגדרה של דליריום לפי ה-DSM-5 זכתה לביקורת בגלל הדרישה לשלול

קיום מצב של תרדמת, מבלי לפרט את האופן בו הדבר צריך להיעשות.

למצב הכרה שני מרכיבים הנדרשים בו זמנית:

- עוררות, שנעה מצלילות מחשבתית ועד לישנוניות, ערפול חושים, ותרדמת;

- וכן-

- תוכן המחשבה, הנע בין חשיבה הגיונית התואמת גיל והשכלה ועד להפרעת חשיבה.

ללא רמה מספקת של עוררות, חשיבה אינה אפשרית; במילים אחרות,

עוררות הכרחית לחשיבה. עוררות מאפשרת תהליכים מנטליים ויכולת למקד,

לשמור ולהסיט קשב. בהפרעות סומטיות, קשב הוא המרכיב הראשון שאובד והאחרון שחוזר.

ה-ICD-10 (Organization Health World, 2015) מגדיר דליריום

כתסמונת מוחית אורגנית לא ספציפית מבחינה אטיולוגית ואשר מאופיינת על

ידי הפרעה בו זמנית בהכרה וכן בקשב, תפיסה, חשיבה, זיכרון, התנהגות

פסיכומוטורית, רגש, ובמעגל השינה/עירנות. המשך משתנה ודרגת החומרה

נעה מקלה ועד חמורה מאוד.

*The brain is wider than
the sky*

*For put them side by
side*

*The one the other will
include*

*With ease - and you
beside.*

—Emily Dickinson
(1830-1886)

שכיחות

לדלריום שכיחות גבוהה; הוא מופיע ב-10% עד 30% מכלל המטופלים בבתי חולים ובעד 80% מהמאושפדים ביחידות טיפול נמרץ (ICUs). דלריום במבוגרים ובקשישים נמצא קשר חזק עם משך אשפוז ממושך יותר, תחלואה ותמותה. בקשישים נמצא קשר חזק לירידה קוגניטיבית מהירה יותר, אובדן עצמאות ותמותה מוגברת בשנה שלאחר השחרור מבית החולים. דלריום הוא המנבא החשוב ביותר לסיכון לתמותה בקשישים ובמטופלים אונקולוגיים, צעירים וקשישים (דלריום סופני). השכיחות המדווחת של דלריום בילדים עם מחלות חמורות נעה בין 20% ל-30%. השכיחות תלויה בגיל (יותר שכיח בילדים צעירים), בחומרת המחלה, בכמות התרופות שהמטופל נוטל, בכלים אבחוניים בהם השתמשו ובקבוצה שנבדקה מחקרית (דוג': מטופלי טיפול נמרץ ילדים, מחלקה כללי). פיגור שכלי ואפיזודה של דלריום בעבר, מהווים גם הם גורמי סיכון מוכרים לדלריום.

מאפיינים קליניים

לפי רמת החומרה דלריום פדיאטרי יכול להיות שפיר או לא שפיר. יש שני סוגים של דלריום פדיאטרי שפיר: דלריום הופעתי ודלריום שכיח המופיע ברפואה כללית. דלריום הופעתי, אשר מוכר גם כאי שקט הופעתי, הינו תופעה מתועדת היטב אשר מופיעה אצל ילדים ומבוגרים מיד לאחר ניתוח ולאחר גמילה מחומרי הרדמה. דלריום הופעתי מתרחש לעיתים קרובות אצל ילדים בריאים, אפילו לאחר ניתוח מינורי או הליך אבחוני. מבחינת קלינית, דלריום הופעתי ממלא אחר כל התנאים לדלריום פדיאטרי אך בעל מהלך שפיר אשר לרוב נפתר לחלוטין ללא התערבות - תוך 30 עד 45 דקות. ברפואה כללית דלריום פדיאטרי מופיע לעיתים קרובות בהקשר של זיהום (דלריום על רקע חום). מצב זה מאופיין על ידי בלבול, אשר יכול להיות אינטנסיבי אצל הילד החולה עם מהלך עולה ויורד. הבלבול מחרף בערב ובלילה, לרוב במקביל לעלייה בחום. אף על פי שדלריום פדיאטרי יכול להיות דרמטי, ברוב המקרים הזיהום הבסיסי חולף תוך יומיים או שלושה וכך גם הדלריום. במקרים של דלריום מסוג זה המתמשך, נחוצה הערכה רפואית דחופה.

דלריום גם יכול להיות עם פעילות יתר (ילדים עם אי שקט, עצבניים ומשתוללים), תת פעילות (ילדים אפטיים, חסרי עניין) ומשולב (ראו דוגמאות קליניות).

יש יותר דמיון מאשר הבדלים בדלריום בין ילדים, מבוגרים וקשישים:

- באופן כללי, יש לילדים עם מחלות קשות ודלריום חוסן גבוה יותר (ופרוגנוזה טובה יותר) לעומת מבוגרים. ככל הנראה הדבר נובע מוסקולריזציה טובה יותר של כלי הדם במוח, לב, ריאות וכדומה וכן משום שלרוב אין לילדים מחלות נלוות ולא נוטלים תרופות רבות בזמנית.

- ההשפעות הנוירו-קוגניטיביות השליליות של דלריום במבוגרים ידועות אך ההשפעה בילדים טרם הובהרה.

מקרה 1

בן 6 אושפז בטיפול נמרץ ילדים עם אי ספיקה נשימתית כתוצאה מהתקף אסטמה. למרות הטיפול באסטמה, מצבו הדרדר והוא היה זקוק לצנרור (אינטובציה) והנשמה עם מינונים גבוהים של תרופות הרגעה ותרופות מרפות שרירים למשך מספר שעות, בשל פרמטרים גבוהים של הנשמה. לפני הצינרור הילד אמר כי פוחד למות בשל הקושי הנשימתי. אחרי יומיים, האסטמה השתפרה והילד נגמל ממכונת הנשמה. אחרי אקסטובציה, ביום השלישי לאחר האשפוז, הילד הפך מבולבל, מאוד חרד וחווה הזיות לגבי חפצים עפים ומפלצות; הילד הפך תוקפני מילולית (קלל והשתמש במילים שההורים שלו לא האמינו שידע). ההורים טענו כי התנהגותו חריגה ולא תואמת את התנהגותו של בנם. הילד אובחן כסובל מדלריום וטופל בבנזודיאזפין (בשל חרדתו הקיצונית) ובהלופרידול במתן תוך ורידי. 24 שעות לאחר תחילת הטיפול מצבו של הילד השתפר, התנהגותו הפכה רגילה והוא סיפר להוריו כי הוא שוב מרגיש טוב. תיאור זה מהווה תמונה טיפוסית של דלריום פדיאטרי עם פעילות יתר (היפראקטיבי).

מקרה 2

בן 4 אושפז ביח' לטיפול נמרץ ילדים עם דלקת גרון והונשם במשך שלושה ימים. הילד היה מאוד נסער במהלך תקופת הנשמה (לדוג': נלחם עם מכונת הנשמה, היה באי שקט קיצוני). נעשתה הרגעה תרופתית ע"י midazolam ketamine, ומורפין. אחרי 48 שעות מצבו של הילד השתפר והוא נגמל ממכונת הנשמה ביום השלישי לאחר האשפוז. תרופות ההרגעה הופחתו והופסקו בהדרגה. ביום הרביעי לאחר האישפוז הילד היה אמור לעבור חזרה לבית החולים אשר הפנה אותו. אחרי הצהריים, שעתיים טרם ההעברה, הילד הפך בפתאומיות מאוד נסער וחרד. אף על פי שהוריו נכחו במקום, הוא לא יצר קשר עין איתם או עם האחיות. נראה כי הוא אינו מודע לסביבתו, למשל לנוכחות הוריו, כמו "חי בעולם משלו". הילד קיבל ציון 7 בסקלת SOS-PD (ציון של 4 או גבוה יותר מעיד על דלריום פדיאטרי). פסיכיאטר ילדים אבחן כי הילד פיתח דלריום והומלץ על טיפול בריספרידון. 12 שעות לאחר מתן התרופה התנהגותו הפכה תקינה כך שהיה מסוגל לחזור לבית החולים אשר הפנה אותו. מקרה זה מייצג דלריום משולב (בהתחלה היפראקטיבי ואז עם תת פעילות).

מקרה 3

בת 3 אושפזה לשם ניתוח קנה הנשימה. לאחר הניתוח הילדה הונשמה בהנשמה מכנית במשך שישה ימים אשר במהלכם טופלה הרגעתית ע"י שילוב התרופות; levomepromazine , dexmedetomidine ,midazolam, ketamine ומורפין בקומבינציות שונות. הילדה טופלה גם בדקסמטזון. כדי להכין אותה לקראת האקסטובציה, מינון כל התרופות הופחת מלבד המורפין אשר הוחלף במתאדון. למחרת האקסטובציה הילדה הפכה מעט חסרת שקט, חסרת התמצאות ולא הצליחה למקד את הקשב. באותו הערב הפכה אפטית ולא הגיבה. נראתה כאילו מביטה באדם שמולה במבט ריק ולא יצרה קשר עין. היא קיבלה ציון של 21 על ה-CAP-D (ציון מעל 10 מעיד על דלריום פדיאטרי) עם ציונים גבוהים במיוחד במדדי דלריום הפואקטיבי. הורי הילדה אמרו, "אנחנו לא מכירים את הבת שלנו יותר". מקרה זה מהווה דוגמא טיפוסית לדלריום פדיאטר של תת פעילות.

אטיולוגיה

גוברות הראיות כי קיים קשר חזק בין חומרת המחלה הראשונית ודלריום פדיאטרי, כלומר שחומרת המחלה הינה גורם סיכון עיקרי לדלריום. הגורם הכי שכיח לדלריום חמור הוא מחלה חמורה. המקומות שכיחים להופעת דלריום פדיאטרי הם בתי החולים ויחידות טיפול נמרץ ילדים. מצבים היכולים לגרום להופעת דלריום מסוכמים על ידי ראשי התיבות, "I DEATH WATCH" (al et Wise, 1987; ראה טבלה 1.5.1).

טבלה 1.5.1 גורמים אפשריים של דלריום, מסוכם על ידי ראשי התיבות "DEATH WATCH I"

I	זיהומים	Infections	אנצפליט, מנינגיטיס, דלקת בדרכי השתן, דלקת ראות.
W	גמילה	Withdrawal	אלכוהול, כדורי שינה, בנזודיאזפינים...
A	מטבולים חריפים	metabolic Acute	חוסר איזון אלקטרוליטי, אי ספיקת כבד או כליות...
T	טראומה	Trauma	פגיעת ראש, לאחר-ניתוח.
C	pathology CNS	=CNS	שבץ, דימום, גידול, פירכוסים...
H	היפוקסיה	Hypoxia	אנמיה, אי ספיקת לב, תסחיף ריאתי...
D	חסר בוויטמינים	Deficiencies	ויטמין B12, חומצה פולית, תיאמין...
E	פגיעות במערכת האנדוקרינית	Endocrinopathies	בלוטת התריס, סוכר, יתרת התריס, יתרת הכליה...
A	כלי דם	vascular Acute	הלם, וסקוליטיס, אנצפלופתיה עקב יתר לחץ דם...
T	הרעלה או סמים	drugs or Toxic	רעלים, סמים, תרופות (אלכוהול, חומרי הרדמה, anticholinergics, נרקוטיקה וכו')
H	מתכות כבדות	metals Heavy	ארסן, עופרת, כספית...

* al et Wise, 1987

בהתחשב בשכיחותו הגבוהה ולרוב, בחוסר תגובתו לטיפול, האבחנה המבדלת של דלריום

היפואקטיבי דורשת תשומת לב מיוחדת:

- בהקשר של גמילה (מהירה מדי) מתרופות
- כשנובע מהרעלה מתרופות פסיכותרופיות או עקב סינדרום נזירולפטי בשל רגישות לתרופות אנטיפסיכוטיות.
- אפשרות קיום סטטוס אפילפטיקוס, ללא התכווצויות. כמו כן יש לשלול דיכאון מגזרי ומצב קטטוני.

EEG יכול להיות מועיל במקרים אלו, למרות שלעיתים קרובות מופיע שילוב של ממצאים סותרים

ומקבילים וריבוי של הסברים פוטנציאליים.

אבחנה

לפי הספרות קיים תת איבחון של דלריום, במיוחד בילדים צעירים החולים במחלה קשה (Schieveld & Janssen, 2014; Schieveld et al, 2009). סיבה אפשרית לכך הינה שאחיות ורופאים לא בודקים ספיציפית תסמינים של דלריום וכן משום שיש קושי בהערכת תסמינים אלו במטופלים פרה ורבליים. כמו כן, מספר תסמינים המאפיינים דלריום חופפים עם תסמינים המופיעים במצבים אחרים, כגון כאב, מצוקה, וגמילה מתרופות אופיאודיות ומבנזודיאזפינים (Ista et al, 2007). יש חשיבות לאבחון דלריום פדיאטרי ולהתייחסות תואמת לחומרתו (Schieveld & Janssen, 2014):

- דלריום הוא כישלון מוחי חריף וההשלכות עלולות להיות חמורות
- קיימת השפעה נירו-מטבולית של דלריום שהינה שלילית לגבי ההחלמה והפרוגנוזה מהמחלה הבסיסית.
- דלריום היפראקטיבי מלווה בסיכונים שונים, כגון תלישה של עירוויים, הוצאת מצנרר וקתרת, נפילה מהמיטה וכו'.
- החולה חווה לעיתים הזיות או מחשבות שווא מפחידות (לפעמים בלי אמנזיה) היכולות לגרום בהמשך להפרעה פוסט טראומטית (PTSD) ו
- תסמינים אלו יכולים להיות מעוררי חרדה גם למשפחתו של הילד ולצוות הקליני (עד 25% מהורים של ילדים שהיו בטיפול נמרץ ילדים יכולים לפתח PTSD) (Colville & Pierce, 2012).

ההופעה החריפה של פגיעה קוגניטיבית בהכרה, ברגשות, או הפרעה התנהגותית בילד החולה במחלה חמורה צריכה להעלות החשד לגבי הופעת דלריום פדיאטרי ונדרשת התייעצות עם פסיכיאטר ילדים. אחיות ורופאים יכולים להתקשות בהערכה של תסמיני דלריום, כולל שינויים קוגניטיביים, במיוחד אצל ילדים פרה ורבליים, ילדים חולים קשה וילדים מונשמים. אצל ילדים אלו, יש לקחת בחשבון היבטים אחרים, כגון מאפיינים התנהגותיים ואינטראקציות לא ורבליים בין ההורה והילד.

אבחון מדויק של דלריום פדיאטרי בקרב ילדים החולים במחלה קשה הינו אתגר מרכזי. אצל מבוגרים, ניתן להשתמש בכלים הנשענים על מדדים נירוקוגניטיביים. יחד עם זאת, משום שרוב המטופלים הפדיאטריים החולים במחלות קשות הינם מתחת לגיל 3 או סובלים מפגיעות אינטלקטואלית, הבודק נאלץ להישען על סימפומטים התנהגותיים. בעיקרון, אין גבול תחתון לגיל בו דלריום יכול להופיע; הילדים הצעירים ביותר שתוארו היו בני 3 חודשים (Schieveld, 2008; Silver et al, 2012; Turkel & Tavare, 2003). בשנים האחרונות, נעשו צעדים רבים כדי לפתח כלים תצפיתיים השונים בהתייחס לתאורי ההורים שאומרים, "עכשיו זה לא הילד שלי!"-

התסמינים המוקדמים השכיחים ביותר הינם מינימליים: קוגניטיביים (למשל החולה לא זוכר מה נאמר לו לפני רגע, לא יכול להתרכז, פגיעה בהתמצאות), תפיסתיים (למשל הזיות ראייה), חשיבתיים (כגון מחשבות שווא (דלוזיות)), שפתיים, רגשיים (למשל תחושת פחד, עצבנות) והפרעות תנועתיות (כגון חוסר מנוחה, אי שקט, חוסר יכולת לשבת רגוע). ניתן לשאול את השאלות הבאות בהתבסס על ה-CAP-D (Silver et al, 2012) לבחינת האפשרות לדליריום:

- האם הילד יוצר קשר עין עם הוריו?
- האם הפעולות של הילד מכוונות מטרה?
- האם הילד מודע לסביבתו?
- האם הילד יכול לתקשר את צרכיו ורצונותיו?
- האם הילד חסר מנוחה?
- האם הילד לא ניתן לניחום?
- האם הילד בתת פעילות (זז מעט כאשר ער)?
- האם לוקח לילד הרבה זמן להגיב לאינטראקציות?

אבחון דליריום בילדים מעל גיל 5 עם התפתחות תקינה מבוסס על הקריטריונים המופיעים ב-DSM או ב-ICD-10. אבחנה מדויקת של דליריום פדיאטרי דורשת כלי מהימן, תקף ומתאים לשימוש באשפוז כך שיוכל לשמש לאבחון ולטיפול. בין הכלים הקיימים: Scale Delirium Emergence Anesthesia Pediatric (PAED; Sikich & Lerman, 2004); ICU for Method Assessment Confusion pediatric tool Delirium Pediatric Assessment Cornela (pCAM-ICU; Smith et al, 2011); scale Delirium Pediatric Assessment Cornela (CAP-D; Silver et al, 2012; Traube et al, 2013); Symptoms Withdrawal Observation Sophia (SOS-PD; van Dijk et al., 2012, Ista et al, 2014). אין מאלו שאלון עדיף; ולכן הבחירה תלויה הקשר והעדפה אישית. המאפיינים של השאלונים שנבדקו יותר מסוכמים בטבלה 1.5.2.



Child with pediatric delirium.
Roel Seidell, with permission.

טבלה 1.5.2. מאפיינים של כלים תקפים להערכה של דליריום אצל ילדים החולים קריטי

	PAED	ICU pCAM	D CAP	PD SOS
קבוצת גיל	גילאי 1-17	גילאי > 5	גילאי 0-21	גילאי 0-16
משתנים שנבחנו	<ul style="list-style-type: none"> קשר עין עם דמות מטפלת פעולות מכוונות מודעות לסביבה חוסר מנוחה לא ניתן לניחוח 	<ul style="list-style-type: none"> שינוי חריף או תנודתיות במצב מנטלי חוסר ריכוז רמה משתנה של הכרה חשיבה לא מאורגנת 	<ul style="list-style-type: none"> קשר עין עם דמות מטפלת פעולות מכוונות מודעות לסביבה יכולת לתקשר צרכים חוסר מנוחה לא ניתן לניחוח תת פעילות תגובתיות לאינטראקציה 	<ul style="list-style-type: none"> אי שקט, חוסר מנוחה, חרדה, קשר עין, עוויתות קשב לקוי דיבור רעב טונוס שרירים פעולות מכוונות חוסר שינה הזיות חוסר התמצאות הזעה שינויים חריפים/תנודתיות
טווח ציונים (נקודת חתך)	0-25 (10)	דליריום* אם 1,2 ו3 או 4 קיימים	0-40 (9)	0-15 (4)
נתוני מהימנות	+	+	+	-/+
סוג תקיפות	קריטריון	קריטריון	קריטריון	פנים
רגישות	91%	83%	94%	91%
יחודיות	98%	99%	79%	97%
שימוש קליני	ישימים ושימושיים	ישימים	שימושיים	ישימים

PAED: Pediatric Anesthesia Emergence Delirium scale (Janssen et al, 2011).

pCAM-ICU: Pediatric Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (Smith et al, 2011).

CAP-D: Cornell Assessment of Pediatric Delirium (Silver et al, 2012; Traube et al, 2013);

SOS-PD: Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric Delirium scale (van Dijk et al, 2012; Ista et al, 2014).

* אין טווח ציונים

חשוב להדגיש שהאבחנה והטיפול המתאימים לדלריום פדיאטרי לא יכולים להיקבע רק על בסיס הערכים המתקבלים מן הכלים התצפיתיים. בנוסף, יש צורך לשקול ולהעריך את כל האפשרויות האבחנתיות לשינוי רגשי או התנהגותי בילד החולה במחלה קשה (כפי שרשום בטבלה 1.5.1). אחרי קבלת ציון חיובי בשאלון הערכה של דלריום פדיאטרי ולפני תחילת טיפול על המעריך לענות על 3 שאלות כדי לשלול סיבות אחרות לציון החיובי לדלריום (כפי שתואר על ידי al et , 2013). (Esseveld). רק אחרי תשובה שלילית לשאלות אלו האבחנה לדלריום יכולה להינתן וניתן יהיה להתחיל בטיפול בדלריום. השאלות ההכרחיות הינם:

- האם הסימפטומים מהווים ביטוי של סיבוך גופני מתפתח (כגון דלקת ריאות)?
- האם היה שינוי בתרופות?
- האם יש אי נוחות פיזית (שלפוחית שתן מלאה, מעי מלא, התנפחות הבטן, רעב, צמא, גירוד, כאב בגלל קווים, קווי IV, צינתורים וכו')?

טיפול

התערבויות לא תרופתיות

הפחתת גורמי סיכון

זוהו גורמי סיכון רבים לדלריום. גורמים אלו יכולים להיות מסווגים כמיוחסים למטופל, היאטרונגיים וסביבתיים (לדוג': בית חולים, מחלקה, טיפול נמרץ ילדים). המצבים שבגללם ילדים מאושפזים ביחידות טיפול נמרץ לעיתים קרובות חושפים אותם לדלריום, למשל זיהומים, הפרעות מטבוליות, יתר לחץ דם, כאב וגמילה מתרופות. גורמים היאטרונגיים הקודמים להופעת הדלריום במטופלי טיפול נמרץ כוללים הנשמה, הגבלה פיזית, הפרעות שינה וצינתורים. ניסיון להפחית גורמים אלו מהווה שיטה הגיונית וחשובה במניעת הופעתו של דלריום פדיאטרי. התערבויות לא תרופתיות נמצאו יעילות במספר מחקרים (Tabet & Howard, 2009). לדוגמא, ירידה של 40% בשכיחות הופעת דלריום הושגה אצל מבוגרים דרך שימוש בגישה רב ממדית הכוללת רה אוריינטציה חוזרת, ניווד מוקדם, הפחתת רעש, וניהול שינה לא תרופתי (al et Marcantonio, 2001). אצל מבוגרים, היעילות של התערבויות מניעתיות כגון ניווד מוקדם, אטמי אוזניים, ושהייה בחדר יחיד נמצאו מבוססים היטב (al et Zaal; 2012, al et Rompaey van; 2012, al et Colombo, 2013). האם ניתן מממצאים אלו, אשר התקבלו בקרב מבוגרים, להסיק לגבי לילדים? יש ראיות מוגבלות כי זה אכן המצב. עם זאת, הגיון פשוט מציע שהתערבויות אלו (לדוגמא הקפדה על התמצאות ומקצב יום לילה והימנעות מגריית יתר של אור ורעש) יכולות גם כן להועיל בילדים.

טבלה 1.5.3. התערבויות לא תרופתית לדלריום פדיאטרי*

* נוכחות עקבית של הורים וגרייה מרגיעה של כל חמשת החושים:
* מנורת לילה עמומה, זמנים קבועים לתאורת יום/לילה
* מוזיקה/צלילים/קולות או ריחות מוכרים
* צעצועים, חיות מחמד ושמיכות אהובות על הילד וכן תמונות מוכרות לצד המיטה
* חינוך והדרכה לצוות (לתת עידוד ולשפר אוריינטציה)
* עלוני מידע להורים המסבירים אודות דלריום פדיאטרי
* אופטימיזציה של רמת הגירוי החושי (במקרה של דלריום עם פעילות יתר כדאי לעבור לחדר מבודד ושקט; ובמקרה של דלריום עם תת פעילות, להגביר אינטראקציה חברתית).
* אם אפשר, הפסקת שימוש בתרופות הגורמות מצב של דלריום
* ניוך מוקדם

* Hatherill et al, 2010; Schieveld et al, 2007

תפקיד ההורים

לצד המעורבות בטיפול היומיומי בילד המאושפז, יכול להיות להורים תפקיד משמעותי במניעה, באבחון מוקדם ובטיפול בדלריום. מודל המכיר ומכבד את הייחודיות המאפיינת כל משפחה כמו גם מעודד את המשפחה לשתף פעולה עם הצוות הרפואי הינו שימושי ויעיל. יש להקשיב לבני משפחה, לדעתם, לכבד ערכיהם, ולהתייחס אליהם כבעלי תפקיד מפתח בטיפול הבריאותי של הילד. דרך שיתוף פעולה עם המשפחה, יוצרים סביבה מרגיעה עבור הילד המאפשרת מניעה או מיתון של הדלריום וכך הסיכויים להתאוששות הילד גדלים.

תסמינים המשוייכים לדלריום, כגון דלזיות והזיות, יכולים להופיע בפתאומיות, ולהיות מאוד מפחידים עבור הילד והוריו אשר לא הכירו חוויה זו קודם לכן. לכן, ברוב המקרים, התנהגות הילד אינה מוכרת להורים ומובילה לפחד כי נגרם נזק נוירולוגי או להוביל למחשבה כי הילד עומד למות (al et Schieveld, 2007). חוסר הידיעה איך להתמודד ולטפל בהתנהגויות אלו אצל הילד גורם להורים לתחושת חוסר ביטחון וחרדה; מצב ההורים יכול להשפיע על הילד ולהחמיר את הדלריום. גרייה אשר מרגיעה את כל חמשת החושים של הילד מומלצת. נוכחות קבועה של הורה במהלך האישפוז, שמיעת קולות ההורים, תמונות נגישות של ההורים ושל חברי משפחה קרובים וכן צעצועים אהובים מורידים את רמת החומרה של דלריום

(al et Kim, 2007; al et Hatherill; 2010, al et Schieveld; 2010). לכן חיוני כי ההורים וחברי המשפחה יכירו היטב את כל ההיבטים של דלריום פדיאטרי וישהו קרוב לילד ככל הניתן. באותו האופן, חשוב להכיר בכך שילד החולה במחלה קריטית מהווה מעמסה גדולה עבור ההורים, הטיפול בו מתיש ולעתים מוביל לוויכוחים ביניהם וכן בינם לבין הצוות המטפל. כל אלו, משפיעים על היחסים בין ההורים, הקשר בין ההורים לבין הצוות הטיפולי, הטיפול באחים ולעתים גורם גם להזנחת

עבודתם. רצוי להתייחס לקשיים אלו מול הצוות הרב תחומי בהבנה ועם ראש ולב פתוחים. עלון המספק מידע להורים ולקרובי משפחה יכול להיות יעיל.



Photo: Dayton Children's

מניעה תרופתית

מניעת דלריום פדיאטרי באמצעים תרופתיים לא מומלצת עבור ילדים, למרות שלפעמים הינה מומלצת בקרב מבוגרים ובייחוד בקרב מטופלים שחוו דלריום בעבר. עד היום, לא נערכו מחקרים בנושא של מניעה תרופתית של דלריום בקרב ילדים אף על פי שקיימים מחקרים העוסקים במניעת דלריום אצל ילדים. מחקרים אלו מאוד משתנים ברמת האיכות ואין מסקנות אחידות לגבי מניעת דלריום פדיאטרי מהן ניתן לשאוב מידע משמעותי.

טיפול תרופתי

דלריום היפראקטיבי

אפשר לשקול שימוש בתרופות בכדי להוריד תסמינים של חרדה, אי שקט הזיות והפרעות בשינה. פרמקוקינטיקה בילדים שונים מפרמקוקינטיקה במבוגרים. לפני מתן טיפול תרופתי יש לבחון את תופעות הלוואי ותגובות בין תרופותיות כמו גם מתן התרופה חייב להילקח בחשבון ולהישקל נגד יתרונות אפשריים של הטיפול. תרופות אנטיפסיכוטיות (אנטיפסיכוטיות טיפיקליות, כגון הלופרידול, ואנטיפסיכוטיות אטיפיקליות, כגון ריספרדל) בשימוש בקרב ילדים באופן הדומה לשימושן בקרב מבוגרים. בנזודיאזפינים וקלונדין משמשים בטיפול בדלריום במצבי גמילה מבנזודיאזפינים; קלונדין ומתדון משמשים בטיפול בדלריום במצבי גמילה מאופאוידיים.

טבלה 1.5.4. מינון מומלץ של הלפרידול דרך הוורידים (IV) לדלריום פדיאטרי עם פעילות יתר

גיל (שנים)	משקל (ק"ג)	מינון העמסה מקסימום (IV)	מינון משמר (IV)	מינון מקסימום (IV)
0-1	3, 5-10	0.05 מג' תוך 30 דקות	<ul style="list-style-type: none"> המינון לא ידוע במדויק 0.05 עד 0.01 מג'/ק"ג ליום, מחולק ל 2 עד 4 פעמים ביום. 	לא ידוע
1-3	10-15	0.15 מג' תוך 30 דקות	0.025 מג'/ק"ג ליום מחולק ל 2 עד 4 פעמים ביום.	לא ידוע
3-18	15 ק"ג >	0.3 עד 0.5 מג' תוך 30 דקות	0.05 מג'/ק"ג ליום מחולק ל 2 עד 4 פעמים ביום	<ul style="list-style-type: none"> לא ידוע אצל ילדים מתחת לגיל 16 אצל ילדים בני 16 ומעלה: 5 מג' ליום מחולק ל 2 עד 4 מינונים

המחקרים על טיפול תרופתי בדלריום פדיאטרי הם מעטים ועם בעיות מתודולוגיות כגון מספר קטן של מטופלים עם פער גילאי משמעותי ומחלות פיזיות שונות, דרכי ההתערבות או תוצאות הטיפול לא מתוארות בפרוט, והמחקרים לרוב לא כוללים קבוצת ביקורת. לכן, ההמלצות מבוססות על קונצנזוס במקום על ראיות מחקריות. בכל זאת, קיימות המלצות כי הלופרידול וריספרידון הינן תרופות יעילות בהפחתת תסמינים של דלריום פדיאטרי אצל ילדים עם מחלות קשות. הלופרידול לרוב ניתן לתוך הוריד; ריספרידון קיים במתן פומי. ביחידות של טיפול נמרץ מתן דרך וריד עדיף משום שהוא מהיר ונשלט יותר. גם מתן פומי של הלופרידול או ריספרידון מקובל. המינון המומלץ משתנה במחקרים השונים. המינונים המומלצים מסוכמים בטבלאות 1.5.4 ו-1.5.5. לרוב טיפול בבנזודיאזפינים לא מומלץ בשל השפעות גרימת דלריום אפשריות במבוגרים ובקשישים.

טבלה 1.5.5 מינון מומלץ של הלופרידול או ריספרידון במתן פומי (PO) לדלריום פדיאטרי היפראקטיבי. מינונים דרך מתן פומי של הלופרידול וריספרידון הם שווים.

מינון מקסימלי (מג') (PO)	מינון אחזקתי (מג') (PO)	מינון העמסה (מג') (PO)	משקל (קג') (מג')
* 4 מג' ליום מחולק ל 2 עד 4 מנות	* 0.01 עד 0.08 מג'/קג' ליום מחולק ל 2 עד 4 מנות	* 0.02 מג'/קג'	45 קג' <
* 6 מג' ליום מחולי ל 2 עד 4 מנות. * מינונים < 6 מג' לא נחקרו	* 0.01 עד 0.08 מג'/קג' ליום מחולק ל 2 עד 4 מנות	* 0.5 עד 1 מג' / * מקסימום של 2 מג' ליום, מחולק ל 2 עד 4 מנות	45 קג' >

רוב המומחים ממליצים להתחיל טיפול תרופתי ולא רק טיפול לא תרופתי בדלריום פדיאטרי היה והילד מפגין אי שקט או חרדה קיצונית, הזיות או מחשבות שווא. במיוחד כשאלו גורמים לאי נוחות, לחץ או סיכון לילד (לדוג': ניתוק צנרת עירו או הנשמה), כשהדלריום גורם ללחץ קיצוני אצל ההורים או כאשר הדלריום מפריע בצורה משמעותית לטיפול במטופלים אחרים ביחידת טיפול נמרץ או במחלקה. כשהילד נינוח, יותר קל להורים לדאוג לטיפול בו. יש מחקרים המציינים כי מטופלים המטופלים תרופתית יותר נינוחים ונגמלים מההנשמה מוקדם יותר ביחס לילדים שלא מטופלים כך. תופעות לוואי כוללות סימפטומים אקסטרפרמידיליים, כגון דיסטוניה, אקטיזיה, ועליית חום. סימפטומים אקסטרפרמידיליים מופיעים בתדירות גבוהה במיוחד אם יש עלייה מהירה במינון תרופות אנטיפסיכוטיות. עיקרון חשוב הוא להתחיל במינון נמוך ולהגביר לאט. יכול לארוך 24 עד 48 שעות עד להשגת תגובה מספקת. כדי להתמודד עם חלון הזמן הזה המתאפיין באי שקט מתמשך, תוספת זמנית של לבופרומזין תוארה (עם מינון התחלתי של 1 עד 3 מג'/תוך ורידי באופן איטי תוך 30 דקות ואז טיטרציה לפי התגובה הקלינית, עד מינון מקסימלי של 1 מג'/קג' תוך 24 שעות במתן תוך ורידי).

זיהוי וטיפול בתופעות הלוואי מאוד חשובים. הטיפול מורכב מהפחתת מינון של התרופות האנטיפסיכוטיות ומתן טיפול תרופתי אנטיכולינרגי כגון 50 biperiden מיקרוגרמים/קג'/אדרך וריד (תוך 15 דקות). בקרב מטופלים מבוגרים הארכת מרווח הQT דווח עם סכנת Poin de Torsades. זאת לא מדווחת אצל ילדים. למרות זאת, מומחים ממליצים ביצוע של ECG טרום תחילת טיפול בהלפרידול כשיש גורמי סיכון אחרים לילד להארכת QT (לדוג': הפרעה אלקטרוליטית, תרופות אחרות המאריכות QT או תרופות שמשפיעות על מטבוליזם CYP2D6 או CYP3A4).

יותר תופעות לוואי מדווחות כתוצאה משימוש בהלופרידול מאשר בריספרידון. לכן, ריספרידון הוא טיפול הבחירה כשהסימפטומים לא קיצוניים וכשמתן פומי אפשרי. כשלא מושג שיפור ע"י תרופה אחת, יש לשקול החלפן לשנייה. מקובל כי כדאי להשתמש בסקלת דירוג לדלריום פדיאטרי לפחות שלוש פעמים ביום, לדרג דלריום כשהמטופל התחיל ליטול את התרופות ולאורך כל התקופה שבה המטופל נוטל טיפול תרופתי. לא ידוע מהו אורך הזמן שהטיפול אמור להימשך. מומחים מציעים להמשיך את הטיפול לפחות עד שהסימפטומים נעלמים ועד שגורמי הסיכון שגרמו, בהנחה, לדלריום פחתו. רצוי לעשות גמילה הדרגתית, במשך כמה ימים.

דלריום עם תת פעילות

אין מחקרים ואין הסכמה לגבי טיפול תרופתי בדלריום פדיאטרי עם תת פעילות.

השלכות של מצב דלריום על ילדים והוריהם

אין מחקרים על השפעות ארוכות טווח של דלריום פדיאטרי. המחקרים שפורסמו על השפעות לאורך זמן אצל ילדים שאושפזו ~ נעשו על ילדים שנולדו כפגים ואושפזו במחלקות טיפול נמרץ יילודים, ילדים עם סרטן או ילדים שאושפזו במחלקות טיפול נמרץ ילדים. תסמיני PTSD מדווחים לרוב אצל ילדים אלו והוריהם. מחקרים מסויימים מתארים קשר בין בעיות פסיכולוגיות ופסיכאטריות שהופיעו אחרי שיחרור מאשפוז והופעת "זיכרונות דלזיונריים" (ככל הנראה תסמין של הדלריום) לגבי השתייה ביחידת טיפול נמרץ ולגבי פרוצדורות פולשניות במהלך האישפוז ביחידת טיפול נמרץ (al et Colville Pierce & Colville; 2008, ,2012).

במבוגרים, יש ראיות שבעיות קוגניטיביות מסויימות אחרי ששוחררו מיחידת טיפול נמרץ מקושרות לשימוש בבינזודיאזפינים ודלריום. גורמים אפשריים לבעיות קוגניטיביות בילדים אחרי אישפוז ביחידות טיפול נמרץ ילדים כוללים היפוקסיה, הפחתה בזרימת דם, זיהום וטרואמה. השפעות ארוכות טווח של תרופות כגון בינזודיאזפינים, אופיואידים וחומרי הרדמה לא נחקרו בקרב ילדים. מחקרי חיות מראים שתרופות אלו יכולות להיות נירוטוקסיות במיוחד למוח המתפתח.

רפרנסים

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—DSM-5*, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Bleuler EP (1955). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin: Springer.
- Colombo R, Corona A, Praga F et al (2012). A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiologica*, 78:1026-1033.
- Colville G, Pierce C (2012). Patterns of post-traumatic stress symptoms in families after paediatric intensive care. *Intensive Care Medicine*, 38:1523-1531. doi: 10.1007/s00134-012-2612-2
- Colville G, Kerry S, Pierce C (2008). Children's factual and delusional memories of intensive care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177:976-982 available from: PM:18244955
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286:2703-2710.
- Esseveld MM, Leroy PL, Leue C et al (2013). Catatonia and refractory agitation in an updated flow chart for the evaluation of emotional-behavioral disturbances in severely ill children. *Intensive Care Medicine*, 39:528-529.
- Hatherill S, Flisher AJ (2010). Delirium in children and adolescents: A systematic review of the literature. *Journal of Psychosomatic Research*, 68:337-344 available from: PM:20307700
- Hatherill S, Flisher AJ, Nassen R (2010). Delirium among children and adolescents in an urban sub-Saharan African setting. *Journal of Psychosomatic Research*, 69:187-192 available from: PM:20624518
- Ista E, de Beest H, de Hoog M et al (2014). A preliminary validation of a screening tool for pediatric delirium. *Archives of Disease in Childhood*, 99 (Sup 2):A84-A85.
- Ista E, van Dijk M, de Hoog M et al (2009). Construction of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms-Scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Medicine*, 35:1075-1081.
- Ista E, van Dijk M, Gamel C et al (2007). Withdrawal Symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Medicine*, 33:1396-1406.
- Janssen NJ, Tan EY, Staal M et al (2011). On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: An evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Medicine*, 37:1331-1337.
- Kanner L (1935). *Child Psychiatry*. Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Kim SJ, Oh YJ, Kim KJ et al (2010). The effect of recorded maternal voice on perioperative anxiety and emergence in children. *Anaesthesia and Intensive Care*, 38:1064-1069.

- Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM (2014). Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community. *Critical Care Medicine*, 42:1592-1600. doi: 10.1097/CCM.0000000000000326.
- Lipowski, Z J (1980) *Delirium: Acute Brain Failure in Man*. Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ et al (2001). Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49:516-522.
- Schieveld JN, Brouwers AG, Schieveld BR (2014). On the lack of standardized essential PICU guidelines. *Critical Care Medicine*, 42:1724-1725.
- Schieveld JN, Janssen NJ (2014). Delirium in the pediatric patient. On the growing awareness of its clinical interdisciplinary importance. *JAMA Pediatrics*, 168:595-596.
- Schieveld JN, Van Der Valk JA, Smeets I et al (2009). Diagnostic Considerations Regarding Pediatric Delirium: A Review And A Proposal For An Algorithm For Pediatric Intensive Care Units. *Intensive Care Med*, 35, 1843-9.
- Schieveld JN (2008). *On Pediatric Delirium in Critical Illness. A Clinical Multidisciplinary Study in Child Neuropsychiatry at the PICU*. PhD Thesis, Maastricht University.
- Schieveld JN, Leroy PL, Van Os J et al (2007). Pediatric delirium in critical illness: Phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 33:1033-1040.
- Sikich N, Lerman J (2004). Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*, 100:1138-1145.
- Silver G, Traube C, Kearney J et al (2012). Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intensive Care Medicine*, 38:1025-1031.
- Smith HA, Boyd J, Fuchs DC et al (2011). Diagnosing delirium in critically ill children: validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine*, 39:150-157.
- Tabet N, Howard R (2009). Non-pharmacological interventions in the prevention of delirium. *Age and Ageing*, 38:374-379.
- Traube C, Silver G, Kearney J et al (2013). Cornell Assessment of Pediatric Delirium: A valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Critical Care Medicine*, 42:656-663.
- Trzepacz PT, Mittal D, Torres R et al (2001). Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13:229-242.
- Turkel SB, Tavare CJ (2003). Delirium in children and adolescents. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15:431-435.
- van Dijk M, Knoester H, van Beusekom BS et al (2012). Screening pediatric delirium with an adapted version of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS). *Intensive Care Medicine*, 38:531-532.
- van Rompaey B, Elseviers MM, van Drom W et al (2012). The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: A randomized controlled trial in intensive care patients. *Critical Care*, 16:R73.
- Wise M (1987). Delirium. In Hales R and Yudofsky S (eds) *Textbook of Neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, pp.89-106.
- World Health Organization (2015)
- Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM et al (2013). Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Medicine*, 39:481-488.

