

In welke mate is er een overeenkomst tussen de Deltascan 1-kanaals EEG, CAM-ICU score en de klinische beoordeling bij het diagnosticeren van delirium bij geïntubeerde patiënten op de Intensive Care: een verkennende studie

Auteurs

Juul J.M. Aben, BSc¹; Sjaak Pouwels, MD, PhD¹; Annemarie W. Oldenbeuving, MD, PhD¹

Plaats van onderzoek:

Afdeling Intensive Care, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis Tilburg, Nederland

Correspondentie:

Juul J.M. Aben, BSc¹

Afdeling: Intensive Care, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis,

Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg, Nederland; E-mail: j.aben@etz.nl

Type manuscript: originele bijdrage, verkennend onderzoek

Woordentelling Samenvatting: 322 woorden

Woordentelling Tekst (zonder verwijzingen): 2650 woorden

Belangenverstengeling: Geen

Financiering: Geen

Auteursbijdragen:

Initiatief: JA, AO

Gegevensverzameling: JA

Gegevens analyse: JA, SP, AO

Schrijven van het artikel en definitieve goedkeuring: JA, SP, AO

Trefwoorden: delirium; elektroencefalografie; monitoring; intensive care; CAM-ICU; complicaties

Abstract

Achtergrond

Het doel van dit artikel is om de haalbaarheid te beoordelen van het gebruik van een 1-kanaals EEG meting voor het detecteren van een delirium bij geïntubeerde IC-patiënten en om de mate van overeenkomst te onderzoeken tussen de EEG-metingen, de CAM-ICU-score en de klinische diagnose van een delier te beoordelen.

Materiaal en Methode

Dit was een verkennend onderzoek tussen Mei 2021 en September 2021 bij de geïntubeerde patiënt op de IC. Voor dit onderzoek werd de Prolira® (Arnhem, Nederland) Deltascan 1-kanaals EEG gebruikt en vergeleken met de Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) en de klinische diagnose van een delier door een IC-arts.

Resultaten

In totaal kwamen 23 patiënten in aanmerking voor dit onderzoek, waarvan 20 in de uiteindelijke analyse. De gemiddelde leeftijd was 63.0 ± 8.8 jaar en de meerderheid (dertien) was man (65). In totaal kregen 17 van de 20 patiënten (85%) de diagnose delirium door het medisch team. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de Deltascan- en CAM-ICU metingen in het diagnosticeren van delirium per tijdstip (p-waarden, respectievelijk: 0.21; 0.90; 0.34; 0.11; 0.056 en 0.091). De AUC's voor de overeenkomst tussen CAM-ICU en de Deltascan metingen waren respectievelijk: 0.676 ± 0.205 ; 0.333 ± 0.224 ; 0.402 ± 0.146 ; 0.488 ± 0.202 ; 0.06 ± 0.077 en 0.06 ± 0.109 (allemaal, $p > 0.05$). AUC's voor de maten van overeenkomst tussen de klinische diagnose delirium en Deltascan waren: 0.676 ± 0.152 ; 0.686 ± 0.146 ; 0.711 ± 0.132 ; 0.688 ± 0.136 ; 0.500 ± 0.158 en 0.700 ± 0.211 (allemaal, $p > 0.05$).

Conclusie

In deze verkennend onderzoek hebben we laten zien dat er een matige overeenkomst is tussen CAM-ICU en Deltascan metingen. Ten tweede is er een hogere overeenkomst tussen de klinische diagnoses van een delirium (door een clinicus) met de Deltascan metingen. Ondanks dit kleine onderzoek denken wij dat de Deltascan van toegevoegde waarde kan zijn bij geïntubeerde IC-patiënten en daarom zijn grotere onderzoeken nodig om onze bevindingen te onderbouwen.

Introductie

Over het algemeen is een delirium een veel voorkomend verschijnsel bij patiënten in het ziekenhuis, vooral na een operatie (1-3) en op de Intensive Care (IC). (4-7) Het is een verband gebracht met langdurige ziekenhuisopname (8-10), cognitieve stoornissen en cognitieve achteruitgang op langere termijn (4,9,11), verhoogde mortaliteit en kosten in de gezondheidszorg. (9,12) Vooral op de IC kan de prevalentie variëren van 11% tot 89%, uiteraard afhankelijk van de patiëntenpopulatie op de IC. (4-7) Dit geeft aan dat een delirium een ernstig gezondheidsprobleem is en dat vroege opsporing essentieel is. Intensivisten en IC-verpleegkundige onderschatten echter vaak het klinische optreden van een delirium (13) en daarom is een objectieve meting nodig. Eén van deze meetinstrumenten is de Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). (14) Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat de gevoeligheid van de CAM-ICU bij het diagnosticeren van een delier afhankelijk kan zijn van verschillende factoren, waarvan patiëntengroepen en verpleegkundig team de belangrijkste zijn. (14-16) Opgemerkt moet worden dat ongeacht de patiëntenpopulatie en opleiding van verpleegkundigen, de gevoeligheid van de diagnose delier varieert tussen de 40 en 80%. (14-16)

Delirium wordt geassocieerd met specifieke elektro-encefalogram (EEG) patronen, zoals het vertragen van achtergrondactiviteit en polymorfe deltagolven. (17,18) Meer recentelijk hebben Numan et al. (18) aangetoond dat een delirium adequaat beoordeeld kan worden met behulp van een 1-kanaals EEG waarbij wordt gekeken naar deze polymorfe deltagolven, die geassocieerd zijn met een delier. Deze methode is echter nog niet beschreven bij geïntubeerde patiënten. Het doel van dit verkennend onderzoek is tweeledig: 1) het beoordelen van de haalbaarheid van het gebruik van een 1-kanaals EEG meting voor het detecteren van een delirium bij geïntubeerde IC-patiënten en 2) het beoordelen van de mate van overeenkomst tussen de EEG metingen, de CAM-ICU score en de klinische diagnose van een delier bij de geïntubeerde IC-patiënten.

Materialen en methode

Deze studie is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie (METC) van het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis in Tilburg, Nederland (METC-nummer: NW2021-17) en voldoet aan de principes van de verklaring van Helsinki. Van alle geïnccludeerde patiënten werd schriftelijke of mondelinge toestemming gekregen.

Patiëntenpopulatie en werving

In de periode mei 2021 tot en met September 2021 werden patiënten geïnccludeerd op basis van de volgende criteria: 1) 50 jaar en ouder; 2) minimaal 24 uur IC-opname; 3) alle patiënten moesten op de eerste dag van start onderzoek geïntubeerd zijn. Om deltagolven te kunnen meten met behulp van de 1-kanaals EEG moesten alle geïnccludeerde patiënten een sedatieniveau hebben (met behulp van de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)) tussen -3 en +4. Deze sedatieniveaus zijn gekozen omdat wanneer patiënten een dieper sedatiescore hebben (RASS – 4 of -5), deltagolven niet gemeten kunnen worden met de Deltascan en kan ook de CAM-ICU niet gebruikt worden. (17) Patiënten die op de IC werden opgenomen vanwege een hartstilstand en/of recente neurologische aandoeningen (bijvoorbeeld een cerebrovasculair accident (CVA), neurotraumatologie of post-anoxische encefalopathie), werden uitgesloten.

Uitkomsten van de metingen

Deltascan 1-kanaals EEG

Voor deze studie werd de Prolira® (Arnhem, Nederland) Deltascan 1-kanaals EEG gebruikt. Dit apparaat is ontwikkeld volgens eerdere EEG-onderzoeken door van der Kooi et al. (17) met als doel het EEG-gebruik aan het bed eenvoudiger te maken en te optimaliseren. Dit is vooral waardevol omdat een 32-kanaals EEG duur is en tijdrovend kan zijn om uit te laten voeren. De Deltascan is een 1-kanaals EEG-Apparaat, dat een optimale electrode combinatie gebruikt voor het detecteren van polymorfe deltagolven, die geassocieerd zijn met delirium of acute encefalopathie (zie figuur 1). Figuur 2 geeft een overzicht van de plaatsing van de elektroden met behulp van de Deltascan. Afhankelijk van de hoeveelheid gemeten polymorfe deltagolven, wordt

een score berekend die de kans op een delier aangeeft. De score kan variëren van 1 tot 5, waarbij 1 overeenkomt 'zeer onwaarschijnlijk een delier' en 5 overeenkomt met 'zeer waarschijnlijk' een delier.

Delirium en sedatie beoordeling door verpleegkundige en dokters

Als onderdeel van de dagelijkse routine gebruikte IC-verpleegkundige in ons ziekenhuis de Confusion Assessment Method (CAM)-ICU (14, 16) eens in de acht uur. Ze gebruikten de eerder gevalideerde Nederlandse versie van de CAM-ICU en rapporteerden de score in het medisch dossier van de patiënten. (19) Aan het begin van de dienst (dag-, avond- of nachtdienst) werden beoordelingen naast het bed gedaan. Het niveau van bewustzijn / sedatie werd gemeten met behulp van de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). (20)

IC-artsen (behandelend arts- assistenten en physician assistants (PA)) hebben de aanwezigheid van een delier vastgesteld op basis van hun eigen klinische beoordeling, rekening houdend met de algemene Nederlandse richtlijnen en de criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)'. (21) Deze beoordelingen werden ook beschreven in de medische dossiers van de patiënten.

Studieprocedure en gegevensverzameling

Auteur JA is opgeleid door een deskundige arts en clinical specialist verbonden aan Prolira® in het gebruik van de Deltascan-apparatuur. Dezelfde deskundige begeleidde de eerste metingen en was beschikbaar voor het oplossen van problemen bij apparaat gerelateerde vragen en/of problemen.

Auteur JA includeerde elke patiënt en verrichtte de Deltascan- en de CAM-ICU-metingen die werden uitgevoerd om 08:00, 15:00 en/of 23:00 uur, met een maximum van twee metingen per dag. Tegelijkertijd heeft de IC-verpleegkundige aan het bed als onderdeel van de reguliere IC-zorg ook de CAM-ICU-metingen gedaan en gerapporteerd in het medisch dossier. Van elk van de

geïnccludeerde patiënten werden de volgende kenmerken afgeleid uit de medische dossiers, namelijk: diagnose, leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, Body Mass Index (BMI) en het gebruik van medicamenteuze sedatieve middelen.

Alle behandelende artsen en verpleegkundigen waren geblindeerd voor de onderzoeksmetingen en de onderzoeker was geblindeerd voor de klinische beoordelingen van de artsen en het verplegend personeel. Na het voltooien van het vooraf gedefinieerde aantal geïnccludeerde patiënten, werden de onderzoekers geblindeerd voor de klinische beoordelingen.

Statistische analyse

Vanwege het verkennende karakter van dit onderzoek is een steekproef omvangberekening en poweranalyse achterwege gelaten. We wilden ongeveer 20 patiënten in deze verkennende onderzoek opnemen. Continue variabelen werden gepresenteerd als gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie (SD). Categorische variabelen werden gepresenteerd als frequentie met percentages. De gedeelde gegevens werd geverifieerd met behulp van de Shapiro-Wilk-test. Afhankelijk van de gedeelde data werd een gepaarde t-test gebruikt voor parametrische data of de Mann-Whitney U-test voor niet-parametrische data. Receiver Operating Characteristic (ROC)-curves werden berekend op Deltascan-metingen en CAM-ICU-scores op elk tijdstip. Ten tweede werden ROC-curven berekend op de Deltascan-metingen en de klinische diagnose van een delier (beoordeeld door de behandelende IC-artsen).

Waarden van $p < 0,05$ werden als statistisch significant beschouwd. Statistisch pakket voor sociale wetenschappen (SPSS, Chicago, IL, VS versie 20.0) werd gebruikt om de database voor te bereiden en voor statistische analyse.

Resultaten

In totaal kwamen 23 patiënten in aanmerking voor dit onderzoek, waarvan 20 in de uiteindelijke analyse. Van de drie patiënten die werden uitgesloten, had één van hen een RASS -5 bewustzijnsniveau na de eerste meting en waren de andere twee patiënten overleden (zie figuur 3 voor het CONSORT-diagram). Tabel 1 toont de baselinekenmerken van de geïncludeerde patiënten. De gemiddelde leeftijd was $63,0 \pm 8,8$ jaar en de meerderheid (dertien patiënten) waren man (65%). De helft van de geïncludeerde patiënten had COVID-19 ($n=10$, 50%) en twee patiënten werden opgenomen met een slokdarmruptuur als gevolg van een ulcus ($n=2$, 10%).

Deltascan en CAM-ICU metingen

Tabel 2 geeft een overzicht van de Deltascan-, CAM-ICU- en RASS-metingen per tijdstip. In totaal kregen 17 van de 20 patiënten (85%) de diagnose delirium door het medisch team. Er waren geen significante verschillen tussen de Deltascan- en CAM-ICU-metingen bij het diagnosticeren van delirium per tijdstip (p -waarden waren respectievelijk: 0,21; 0,90; 0,34; 0,11; 0,056 en 0,091).

Mate van overeenkomst tussen de Deltascan, CAM-ICU en klinische diagnose delier

Er werden curven berekend met behulp van de Receiver operating characteristic (ROC) om het gebied onder de curve (AUC) te bepalen om de mate van overeenkomst tussen de bovengenoemde factoren te bepalen. Voor de overeenkomst tussen de CAM-ICU en de Deltascan metingen werden de volgende AUC's gevonden: $0,676 \pm 0,205$ (Tijdstip 1); $0,333 \pm 0,224$ (Tijdstip 2); $0,402 \pm 0,146$ (Tijdstip 3); $0,488 \pm 0,202$ (Tijdstip 4); $0,06 \pm 0,077$ (Tijdstip 5) en $0,06 \pm 0,109$ (Tijdstip 6). Ze waren allemaal niet statistisch significant ($p > 0,05$). Als we naar de AUC's kijken voor de mate van overeenkomst tussen de klinische diagnose delirium en Deltascan, hebben we het volgende gevonden: $0,676 \pm 0,152$ (Tijdstip 1); $0,686 \pm 0,146$ (Tijdstip 2); $0,711 \pm 0,132$ (Tijdstip 3); $0,688 \pm 0,136$ (Tijdstip 4); $0,500 \pm 0,158$ (Tijdstip 5) en $0,700 \pm 0,211$ (Tijdstip 6). Ze waren allemaal niet statistisch significant ($p > 0,05$). Figuur 4 toont de ROC-curves voor de best waargenomen niveaus

van overeenkomst (tijdstip 1 CAM-ICU en Deltascan; en tijdstip 3 klinische diagnose delirium en Deltascan).

Discussie

In deze verkennende onderzoek werd de haalbaarheid onderzocht van het gebruik van een 1-kanaals EEG Deltascan meting voor het detecteren van delirium bij geïntubeerde IC-patiënten. Het tweede doel van onze studie was om de mate van overeenkomst tussen de EEG-metingen, de CAM-ICU-score en de klinische diagnose van een delier vast te stellen. Uit de resultaten bleek dat er op een aantal meetpunten een redelijke maar niet significante overeenkomst is tussen zowel de CAM-ICU en Deltascan metingen als klinische deliriumdiagnoses en Deltascan metingen. Dit klein opgezet verkennend onderzoek zou een hypothesen kunnen genereren voor verdere grootschalige, mogelijk gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Voor al op de IC is delirium een uitdagende diagnose die vaak over het hoofd wordt gezien. (13) Zelfs met een eerder uitgebreid gevalideerd instrument als de CAM-ICU blijft de diagnose moeilijk (13, 15) Het diagnosticeren van een delier met de CAM-ICU bleek afhankelijk te zijn van verschillende factoren; waarvan de patiëntengroepen en verpleegteams de belangrijkste zijn. (14-16) Uiteraard varieert de sensitiviteit tussen de 40 en 80% bij het diagnosticeren van een delier. Eén van de nadelen van de CAM-ICU is dat het moeilijk te gebruiken kan zijn bij patiënten die diep gesedeerd zijn. (14-16) Dit bleek uit het onderzoek door van Eck van der Sluijs et al. (13) In deze studie werden in totaal 103 IC-patiënten (totaal 502 dagen) gevolgd en de resultaten toonden aan dat de CAM-ICU niet bruikbaar voor patiënten met een hoge RASS-score of een comateuze toestand van de patiënt ($N = 159$ dagen (31,7%)). In ons onderzoek vonden we een herhaaldelijke, maar niet-significante AUC tussen de CAM-ICU en de Deltascan. Er was een herhaaldelijk hogere AUC (ook niet-significant) tussen de Deltascan en de klinische diagnose delirium. Het lijkt erop dat er meer overeenkomst is tussen de Deltascan en de klinische diagnostische capaciteiten van IC-artsen, maar dit moet nog worden bevestigd met een grotere studie met meer patiënten.

Aangezien delirium per definitie een fluctuerende ziekte is, met verschillende presentaties in de tijd, kunnen er uitdagingen zijn bij het diagnosticeren. (13, 18, 22) Interessant is dat twee patiënten die niet in het onderzoek zijn meegenomen omdat zij stierven tijdens de

onderzoekperiode een hoge score hadden op de Deltascan (respectievelijk vier en vijf, wat wijst op een delirium) en zij ongeveer twee dagen later septisch werden. In dit geval nam de Deltascan veranderingen in polymorfe deltagolven waar, ondanks het feit dat patiënten klinisch niet delirant waren (op basis van observatie van de IC-artsen en een negatieve CAM-ICU gedaan door de IC-verpleegkundige en onderzoeker). Dit geeft aan dat een mogelijke sepsis zeer vroege veranderingen in de hersenen veroorzaakte, die mogelijk door de Deltascan kunnen worden opgepikt voordat ze klinisch aanwezig zijn. De pathofysiologie van sepsis-geassocieerd delier en gerelateerde cognitieve veranderingen hebben een multi-pathofysiologische basis. (23) Met betrekking tot de pathofysiologie zijn in de literatuur verschillende mechanismen beschreven; directe microbiële invasie, veranderingen in cerebrale microcirculatie, neurotransmissie en metabolisme. (23-26) Hoewel de pathofysiologie van sepsis-gerelateerd delier slecht wordt begrepen, wordt aangenomen dat cerebrale endotheliale activatie en afbraak van de bloed-hersenbarrière (BHB) de belangrijkste zijn, aangezien het septisch brein zowel in 'in vivo' als 'in vitro' diermodellen gedocumenteerd zijn. (25, 26) We veronderstellen dat als gevolg van vroege septische en immunologische veranderingen de BHB zal breken en dit een cerebrale instroom van ontstekingsmediatoren veroorzaakt, wat een ontstekingsreactie zal veroorzaken, die kan worden opgepikt in de vorm van 'polymorfe deltagolven' door de Deltascan. Voor vervolgonderzoek zou het interessant kunnen zijn om te onderzoeken of de Deltascan deze vroege veranderingen bij het optreden van sepsis kan voorspellen.

Beperkingen

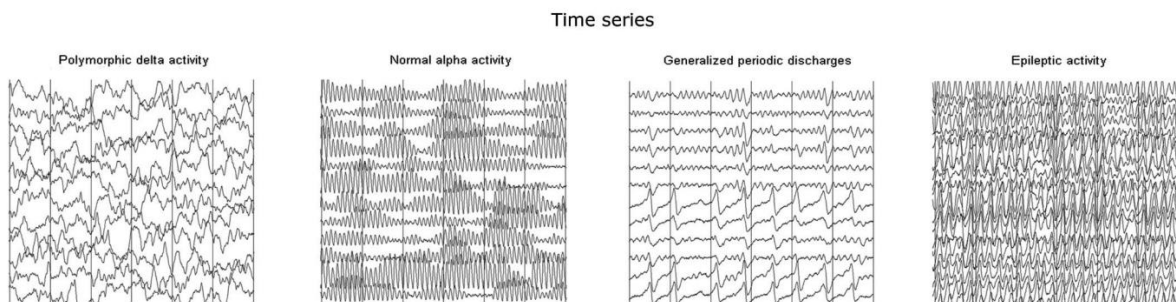
Ons onderzoek heeft beperkingen die moeten worden aangepakt. Ten eerste is dit een klein verkennend onderzoek in één ziekenhuis, dat mogelijk te weinig power heeft om kleine statisch significante verschillen te detecteren. Ten tweede hebben we gezien dat, aangezien er geen 'gouden standaard' is bij het beoordelen van delirium bij IC-patiënten, de verschillende meetmethoden hun eigen nadelen hebben. Zo lijkt de CAM-ICU niet altijd een delirium te detecteren met een sedatiescore van -3, dit lijkt eerder het geval te zijn bij de Deltascan. Daarnaast

is de CAM-ICU een vragenlijst die kan op verschillende manieren worden geïnterpreteerd. Tot slot dient u voor gebruik van de Deltascan voldoende getraind te zijn door een ervaren gebruiker.

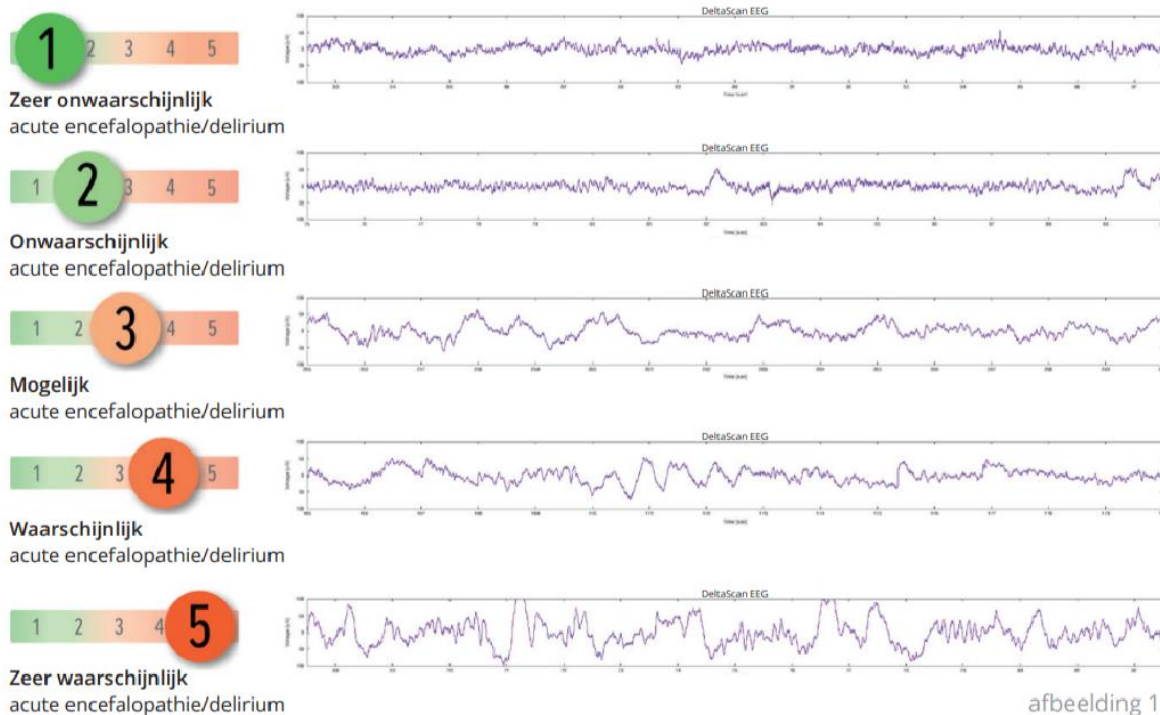
Conclusie

In deze verkennende onderzoek hebben we laten zien dat er een matige overeenkomst is tussen CAM-ICU en Delta scan metingen. Ten tweede is er een hogere overeenkomst tussen de klinische diagnoses van een delirium (door een clinicus) met de Deltascan metingen. Ondanks dit kleine onderzoek denken wij dat de Deltascan van toegevoegde waarde kan zijn bij geïntubeerde IC-patiënten en daarom zijn grotere onderzoeken nodig om onze bevindingen te onderbouwen.

Figuur 1: Grafische weergave van polymorfe deltagolven
(27)

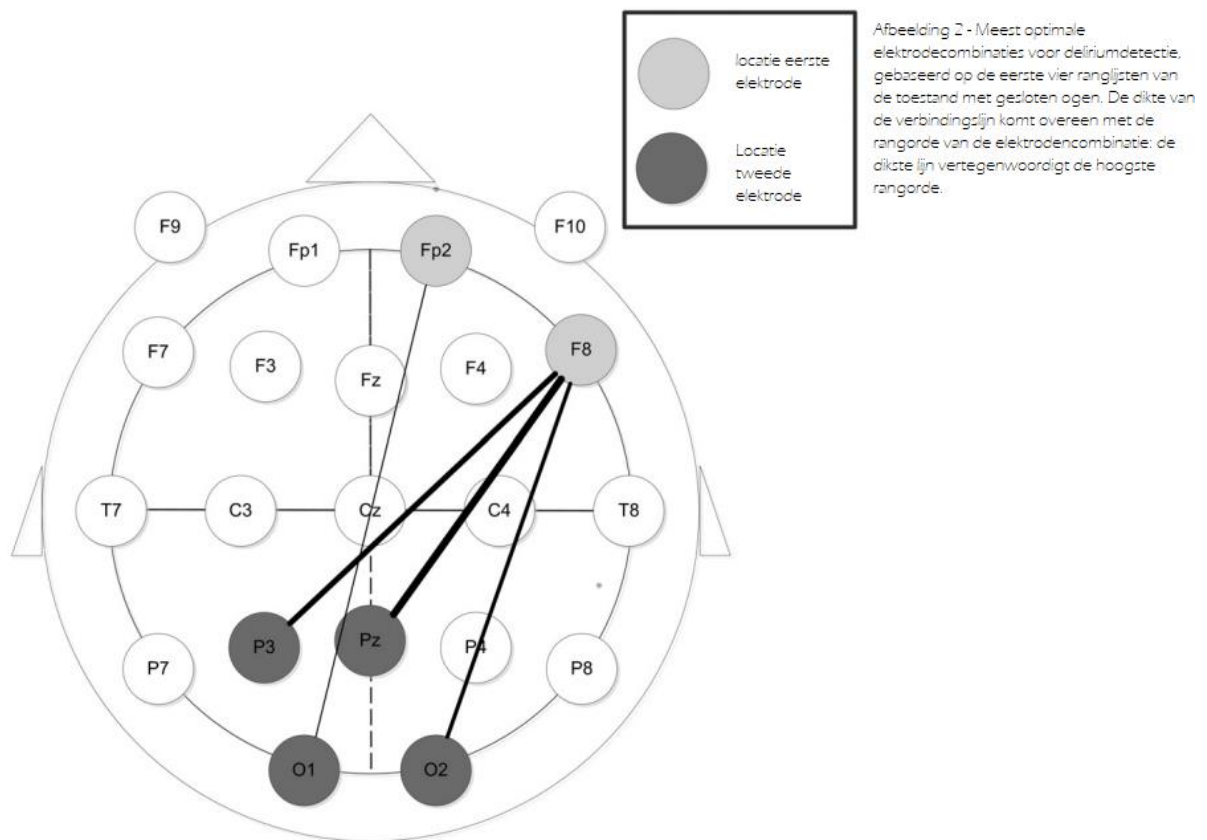


a) Netwerkmodel van normale activiteit, PDA, periodieke ontladingen en epileptische activiteit.

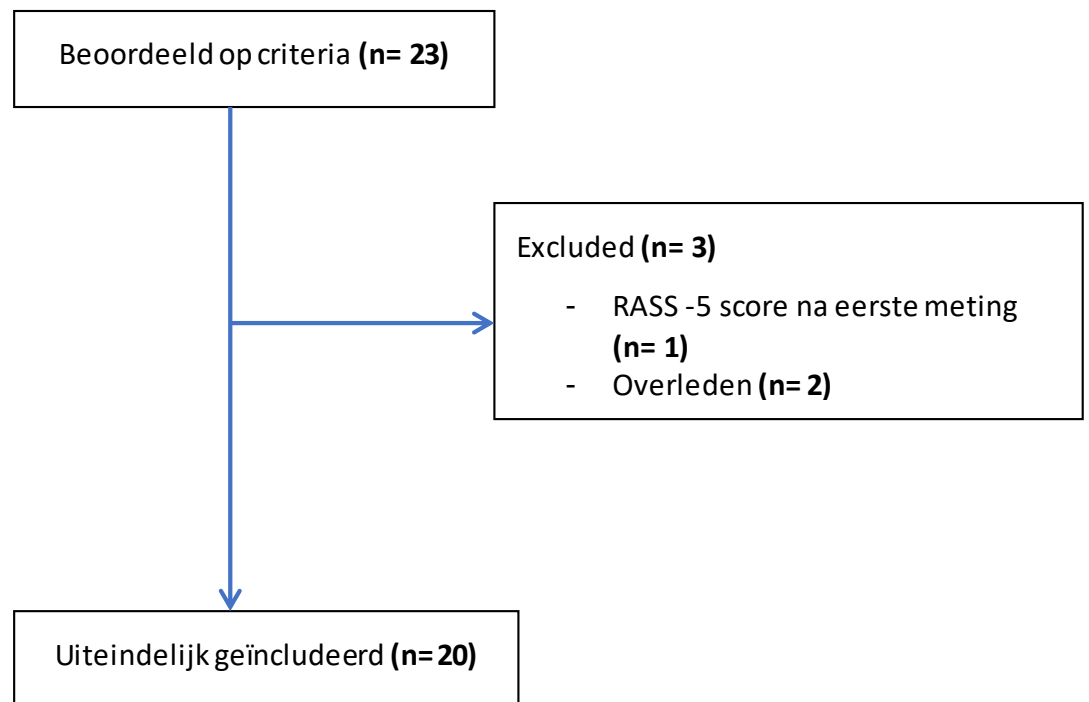


b) Polymorfe deltagolven geuit in cijfer, gemeten door de deltascan

Figuur 2: Overzicht van elektrode plaatsing van de Deltascan
(17)

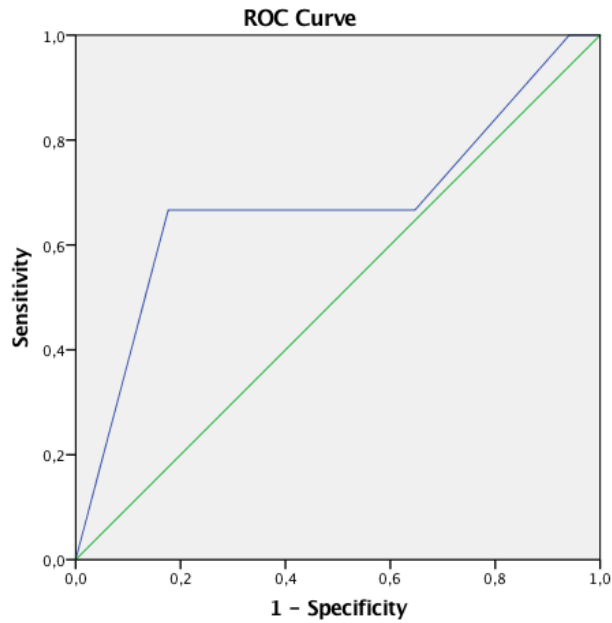


Figuur 3: CONSORT diagram voor deze studie

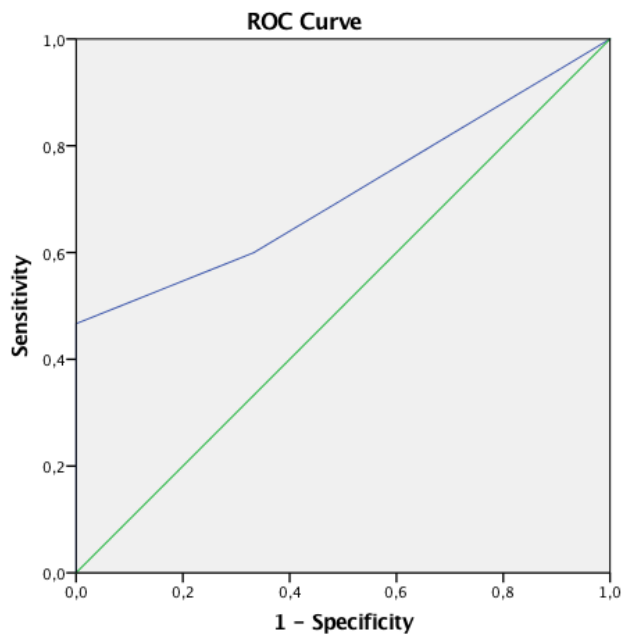


Figuur 4: ROC Curves

Meetpunt 1: CAM-ICU en Deltascan metingen (AUC 0.676 ± 0.205)



Meetpunt 3: Klinische diagnose van delirium en Deltascan metingen (AUC 0.711 ± 0.132)



Afkortingen: ROC = Receiver Operating Characteristic; CAM-ICU = Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit; AUC = Area Under the Curve

Tabel 1: Basiskenmerken van de geïnccludeerde patiënten

	N= 20
Leeftijd (in jaren)	63.0 ± 8.8
Geslacht - Man - Vrouw	13 (65%) 7 (35%)
Antropometrische variabelen - Lengte (in meter) - Gewicht (in kilogram) - BMI (in kg/m²)	1.7 ± 0.09 84.5 ± 15.3 29.0 ± 5.2
Diagnose in IC administratie - Hartaandoening - COVID-19 - Chirurgie voor maagkanker - Anastomotische lekkage na slokdarmresectie - Slokdarmruptuur als gevolg van een maagzweer - Pneumonectomie - Sepsis na pneumonie - Thoraxtrauma - Trachea stenose - Nefrectomie als gevolg van urotheel carcinoom	1 (5.0%) 10 (50%) 1 (5.0%) 1 (5.0%) 2 (10.0%) 1 (5.0%) 1 (5.0%) 1 (5.0%) 1 (5.0%) 1 (5.0%)

Afkortingen: BMI = Body Mass Index; COVID-19 = Coronavirus Disease-19, ICU = Intensive Care Unit

Tabel 2: Deltascan, CAM-ICU and RASS metingen per meetpunt

	Deltascan		CAM-ICU (Vp)		CAM-ICU (Ond)		RASS	
	Score	N (%)	Score	N (%)	Score	N (%)	Score	N (%)
MP 1 (N=20) Intubeerd: N=20	0	1 (5)	1	17 (85)	1	16 (80)	-3	8 (40)
	1	6 (30)	2	3 (15)	2	4 (20)	-2	4 (20)
	2	-					-1	4 (20)
	3	4 (20)					0	4 (20)
	4	4 (20)						
	5	4 (20)						
MP 2 (N=20) Intubeerd: N=18	0	1 (5)	1	17 (85)	1	17 (85)	-3	4 (20)
	1	6 (30)	2	3 (15)	2	3 (15)	-2	6 (30)
	2	1 (5)					-1	3 (15)
	3	3 (15)					0	6 (30)
	4	3 (15)					+1	1 (5)
	5	6 (30)						
MP 3 (N=18) Intubeerd: N=13	0	4 (22.2)	1	14	1	12 (66.7)	-5	1 (5.6)
	1	4 (22.2)	2	(77.8)	2	6 (33.3)	-3	2 (11.1)
	2	3 (16.7)		4 (22.2)			-2	4 (22.2)
	3	1 (5.6%)					-1	2 (11.1)
	4	2 (11.1)					0	8 (44.4)
	5	4 (22.2)					+2	1 (5.6)
MP 4 (N=14) Intubeerd: N=12	0	2 (14.3)	1	11	1	10 (71.4)	-3	2 (14.3)
	1	3 (21.4)	2	(78.6)	2	3 (28.6)	-2	2 (14.3)
	2	2 (14.3)		3 (15.0)			-1	4 (28.6)
	3	-					0	4 (28.6)
	4	2 (14.3)					+1	2 (14.3)
	5	5 (35.7)						
MP 5 (N=11)	0	4 (36.4)	1	8 (72.7)	1	6 (54.5)	-3	2 (18.2)
	1	1 (5.0)	2	3 (27.3)	2	5 (45.5)	-2	1 (9.1)

Intubeerd: N=7	2	-					-1	2 (18.2)
	3	1 (5.0)					0	4 (36.4)
	4	3 (15.0)					+1	2 (18.2)
	5	2 (10.0)						
MP 6 (N=6) Intubeerd: N=5	0	1 (16.7)	1	4 (66.7)	1	3 (50.0)	-3	1 (16.7)
	1	2 (33.3)	2	2 (33.3)	2	3 (50.0)	-2	1 (16.7)
	2	-					-1	2 (33.3)
	3	-					0	1 (16.7)
	4	2 (33.3)					+1	1 (16.7)
	5	1 (16.7)						

Afkortingen: MP = Meetpunt; CAM-ICU = Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale; Vp = verpleegkundige; Ond= onderzoeker;

References

1. Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. Delirium in older persons: evaluation and management. *American family physician*. 2014;90(3):150-8.
2. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *The New England journal of medicine*. 2017;377(15):1456-66.
3. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(4):612-8.
4. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2014;18(3):R125.
5. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*. 2004;291(14):1753-62.
6. Dautzenberg PLJ, Geriatrie obotNVK. Delier bij volwassenen en ouderen 2020 [cited 2021 6th of september]. Available from: http://www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/risicofactoren_delier.html.
7. Spronk PE, van Eijk MMJ, van den Boogaard M, van der Jagt M, Kuiper MA, Smit EGM, et al. NVIC Richtlijn Delirium op de Intensive Care. 2010 [cited 2021 3rd of November]. Available from: https://nvic.nl/sites/nvic.nl/files/Richtlijnen_aanmaken/NVIC-richtlijn-delirium-14-5-2010_0.pdf.
8. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, Tabloski P, Saczynski JS, Robinson T, et al. Effect of Delirium and Other Major Complications on Outcomes After Elective Surgery in Older Adults. *JAMA surgery*. 2015;150(12):1134-40.
9. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h2538.
10. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g6652.
11. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):30-9.
12. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9920):911-22.
13. van Eck van der Sluijs JF, Oldenbeuving AW, Roks G, Tilanus JJ. [Delirium on intensive care frequently missed: clinical impression alone is not enough]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2010;154:A1290.
14. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhoub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical care (London, England)*. 2012;16(4):R115.
15. van Eijk MM, van den Boogaard M, van Marum RJ, Benner P, Eikelenboom P, Honing ML, et al. Routine use of the confusion assessment method for the intensive care unit: a multicenter study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(3):340-4.
16. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical care medicine*. 2009;37(6):1881-5.
17. van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, Koek HL, Meijer RC, Leijten FS, et al. Delirium detection using EEG: what and how to measure. *Chest*. 2015;147(1):94-101.

18. Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM, Rood PJT, Peelen LM, Slooter AJC. Delirium detection using relative delta power based on 1 -minute single-channel EEG: a multicentre study. *British journal of anaesthesia*. 2019;122(1):60-8.
19. Vreeswijk R, Honing M, Bakker K, Spronk P, De Man T, de Jonghe JF, et al. Translation, retranslation and validation of the Dutch Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Critical care (London, England)*. 2008;12:515.
20. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1338-44.
21. Association. AP. *Diagnostics and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
22. Hut SCA, Dijkstra-Kersten SMA, Numan T, Henriquez N, Teunissen NW, van den Boogaard M, et al. EEG and clinical assessment in delirium and acute encephalopathy. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2021;75(8):265-6.
23. Piva S, McCreadie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(1):10-8. doi: .2174/1871529x15666150108112452.
24. Pendlebury WW, Perl DP, Munoz DG. Multiple microabscesses in the central nervous system: a clinicopathologic study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1989;48(3):290-300. doi: 10.1097/00005072-198905000-00006.
25. Brown RC, Morris AP, O'Neil RG. Tight junction protein expression and barrier properties of immortalized mouse brain microvessel endothelial cells. *Brain Res*. 2007;1130(1):17-30. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.083. Epub Dec 12.
26. Kniesel U, Wolburg H. Tight junctions of the blood -brain barrier. *Cell Mol Neurobiol*. 2000;20(1):57-76. doi: 10.1023/a:1006995910836.
27. Ponten, S. C., Tewarie, P., Slooter, A. J. C., Stam, C. J., & van Dellen, E. (2013). *Neural Network Modeling of EEG Patterns in Encephalopathy*. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 30(5), 545–552. doi:10.1097/wnp.0b013e3182a73e16