

Η αντίδραση στρες και οι επιπτώσεις της σε βαρέως πάσχοντα και κατεσταλμένα άτομα που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ

Stress and consequences in
sedated ICU patients

¹Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εντατική
Νοσηλευτική, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Λεμεσός, Κύπρος

²Καθηγητής Βιολογίας-Βιολογίας
Συμπεριφοράς, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

³Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Νοσηλευτική Ψυχικής Υγείας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό
Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λεμεσός,
Κύπρος

⁴Νοσηλεύτρια, MSc, PhD(c),
Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό
Πανεπιστήμιο Κύπρου. Μονάδα
Εντατικής Θεραπείας, Royal Papworth
Hospital NHS Foundation Trust,
Κέιμπριτζ, Ηνωμένο Βασίλειο

⁵Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο της Αλμπέρτα,
Έντμοντον, Καναδάς

Μερόπη Μπουζίκι¹, Αντώνης Σταματάκης², Μαρία Καρανικόλα³,
Ευαγγελία Γιαννέλου⁴, Ελισάβετ Παπαθανάσογλου⁵

Υποβλήθηκε: 07/02/2024
Επανυποβλήθηκε: 02/09/2024
Εγκρίθηκε: 25/09/2024

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Μερόπη Μπουζίκι,
τηλ.: +35725002143,
e-mail: meropi.mpouzika@cut.ac.cy

Εισαγωγή

Παρά τη σπουδαιότητα του ζητήματος του στρες τόσο για την προσαρμογή και την επιβίωση του ατόμου όσο και για την ευεξία του, λίγες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην εμπλοκή της αντίδρασης στρες στην παθοφυσιολογία της βαριάς νόσου.^{1,2} Ωστόσο, τα άτομα που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) βιώνουν υψηλής έντασης, και συχνά για μεγάλα χρονικά διαστήματα, στρεσογόνα ερεθίσματα, με αποτέλεσμα η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η νευροδιαβίβαση να απορυθμίζονται σημαντικά, μέχρι και σε βαθμό ψύχωσης.³ Οι επιπτώσεις της παρατεταμένης έκθεσης σε σοβαρής έντασης στρεσογόνους παράγοντες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ενδέχεται να επιμένουν και μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, προκαλώντας συμπτωματολογία μετατραυματικού συνδρόμου και νευρο-νοητικών (ψυχικών) διαταραχών.^{4,5}

Σκοπός

Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να παρουσιάσει: (α) τον ορισμό και τα βασικά σημεία της αντίδρασης στρες, (β) τη σχέση της αντίδρασης στρες με τη βαριά νόσο, και (γ) τον ρόλο του εγκεφάλου στο βίωμα της αντίδρασης στρες στα φαρμακευτικώς κατεσταλμένα άτομα.

Σπουδαιότητα για την καθημερινή κλινική πρακτική

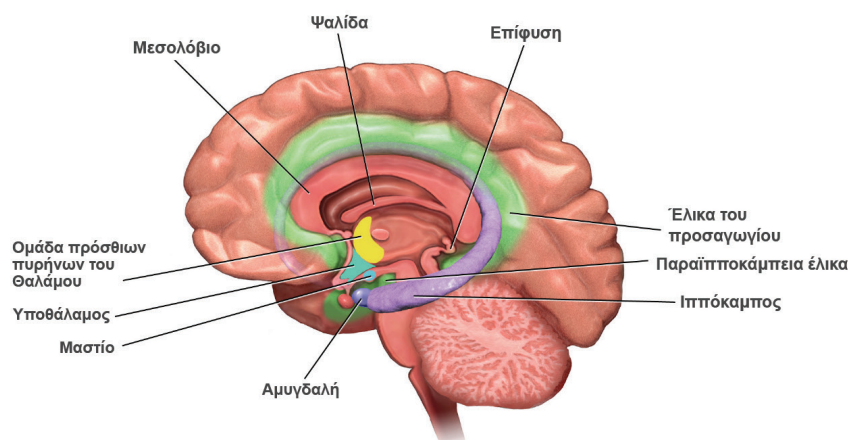
Η αντίδραση στρες, οποιασδήποτε αιτιολογίας, επηρεάζει τον οργανισμό με τον ίδιο τρόπο, προκαλώντας παρόμοιες σωματικές αντιδράσεις και παρόμοια τοξικότητα σε κυτταρικό επίπεδο. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε ΜΕΘ, τα άτομα εκτίθενται σε πληθώρα στρεσογόνων καταστάσεων. Αν και η χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων αναστέλλει τη λειτουργία των εγκεφαλικών

ημισφαιρίων, δεν επιτυγχάνεται πλήρης καταστολή της δραστηριότητας της αμυγδαλής. Έτσι, παρά τη φαρμακευτική καταστολή περιοχών όπως ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός, τα στρεσογόνα ερεθίσματα εξακολουθούν να γίνονται αντιληπτά από τον εγκέφαλο χωρίς την εμπλοκή των ανώτερων γνωστικών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τον εξορθολογισμό της εμπειρίας. Ως αποτέλεσμα, τα ερεθίσματα αυτά καθιλώνονται στη μνήμη μέσω της διαρκώς ενεργούς αμυγδαλής, οδηγώντας τα άτομα σε μια κατάσταση συνεχούς αντίδρασης στο στρες, χωρίς δυνατότητα φυσιολογικής αποκλιμάκωσης.

(α) Ορισμός και περιγραφή της "αντίδρασης στρες"

Η "αντίδραση στρες" (ή στρεσογόνος αντίδραση) αφορά σε έναν προσαρμοστικό μηχανισμό, απαραίτητο για την επιβίωση του ανθρώπου, ο οποίος ενεργοποιείται όταν αναπτυχθεί οποιαδήποτε κατάσταση η οποία απειλεί την ομοιότητα του οργανισμού.⁶ Η έννοια της αντίδρασης στρες διατυπώθηκε αρχικά από τον Hans Selye, ο οποίος χρησιμοποίησε αυτόν τον όρο για να περιγράψει τις αντιδράσεις ενός οργανισμού απέναντι σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα ή παράγοντα.⁷ Τα στρεσογόνα ερεθίσματα είναι εσωτερικά (π.χ υποξία), εξωτερικά (π.χ πιεστικά γεγονότα ζωής) ή μεικτά (συνδυασμός εσωτερικών και εξωτερικών ερεθισμάτων). Τα στρεσογόνα ερεθίσματα, ανεξάρτητα από την προέλευσή τους (εσωτερικά, εξωτερικά, μικτά) ενεργοποιούν με τον ίδιο τρόπο τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις δομές του εγκεφάλου, προκαλώντας παρόμοιες αποκρίσεις και την ίδια τοξικότητα σε κυτταρικό επίπεδο.⁸ Αρχικά, το στρεσογόνο ερέθισμα γίνεται αντιληπτό από μια περιοχή του εγκεφάλου μεταξύ του φλοιού και του υποθαλάμου, η οποία ονομάζεται μεταιχμιακό σύστημα⁹ (Εικόνα 1).

Μetaιχμιακό σύστημα



Εικόνα 1. Το μεταιχμιακό σύστημα. Από: Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436., CC BY 3.0. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3111860410>

Ακολουθεί η απελευθέρωση ουσιών ειδικών της αντίδρασης στρες, τόσο στη συστηματική κυκλοφορία όσο και τοπικά.¹¹ Ο Selye έδειξε, μέσω πειραμάτων σε επιμύες, ότι ένας οργανισμός διέρχεται από διάφορες φάσεις και αντιδράσεις όταν αντιμετωπίζει ένα στρεσογόνο ερέθισμα όπως είναι η διέγερση του νευρικού συστήματος και η συνεπακόλουθη έκκριση κορτιζόλης. Στόχος τους είναι η υπερκέρωση των προβλημάτων που προκαλεί το στρεσογόνο ερέθισμα και η προστασία του οργανισμού. Αυτή η ικανότητα του οργανισμού να αντιληφθεί τα στρεσογόνα ερεθίσματα και να αντιδράσει με επιτυχία προς αυτά ονομάζεται αλλοστάση.¹² Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις κατά τις οποίες ο οργανισμός δεν μπορεί να αντιδράσει αποτελεσματικά απέναντι στα στρεσογόνα ερεθίσματα που βιώνει. Αυτό συμβαίνει όταν ο οργανισμός εκτίθεται μακροχρόνια σε στρεσογόνες καταστάσεις (ερεθίσματα) ή όταν το άτομο βιώσει αιφνιδίως ένα ή περισσότερα, μεγάλης έντασης στρεσογόνα ερεθίσματα. Η αντιμετώπιση αυτών των στρεσογόνων ερεθισμάτων έχει σημαντικό κόστος που συσσωρεύεται στα οργανικά συστήματα, και ονομάζεται αλλοστατικό φορτίο. Όσο πιο μακροχρόνια και μεγάλης έντασης είναι τα στρεσογόνα ερεθίσματα, τόσο υψηλότερο είναι το αλλοστατικό φορτίο και η επίδρασή του στον οργανισμό.¹³ Σε κάθε περίπτωση, ο οργανισμός προσπαθεί να άρει το αλλοστατικό του φορτίο. Η προσπάθεια αυτή, όμως, τον οδηγεί σε μια ακραία και ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση, κατά την οποία παρατηρείται μια συνεχώς επαγόμενη αντίδραση στο στρεσογόνο ερέθισμα, χωρίς όμως να μπορεί να επιτευχθεί η ομοιόσταση.¹⁴ Μάλιστα, στα πειράματα του Selye, όταν το στρεσογόνο ερέθισμα στα ποντίκια ήταν πολύ ισχυρό ή παρατεταμένο, τα ποντίκια περνούσαν από την "προσαρμοστική" φάση στη δυσλειτουργία ή ακόμα και στον θάνατο.⁷ Η ίδια σειρά γεγονότων παρατηρείται και στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, όταν το άτομο πάψει να αντιλαμβάνεται ένα στρεσογόνο ερέθισμα ως μια κατάσταση στην οποία μπορεί να ανταπεξέλθει, τότε περνάει στη φάση της δυσλειτουργίας με σοβαρές επιπτώσεις για την επιβίωσή του.

(β) Η αντίδραση στρες στη βαριά νόσο

Στη βαριά νόσο συμβαίνουν εκτεταμένες παθοφυσιολογικές διαταραχές που απειλούν την ομοιόσταση του ατόμου. Ωστόσο, ο βαρέως πάσχων δεν βιώνει μόνο τα εσωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα ως αποτέλεσμα της νόσου του (π.χ. υποξία), αλλά και εκείνα που σχετίζονται με τις συνθήκες νοσηλείας του (π.χ. απομόνωση, έλλειψη ύπνου, αδυναμία επικοινωνίας), καθώς και τα στρεσογόνα ερεθίσματα που προέρχονται είτε από το περιβάλλον της ΜΕΘ (π.χ. έντονα φώτα κτλ) είτε από τις θεραπευτικές, μυρωδιές, έντονα φωνές κτλ) είτε από τις θεραπευτικές και λοιπές παρεμβάσεις κατά τη νοσηλεία (π.χ. ιατρικο-νοσηλευτικές πράξεις, όπως παρακεντήσεις, λουτρό

κτλ). Παράλληλα, οι ασθενείς στη ΜΕΘ ενδέχεται να αναπτύσσουν αρνητικά συναισθήματα όπως άγχος, αγωνία, μοναξιά, αδυναμία, απελπισία και τρόμο, τα οποία θεωρούνται σοβαρής έντασης εσωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα.¹⁵⁻¹⁷

Επομένως, καθώς ο οργανισμός του ατόμου βιώνει μεγάλο αριθμό εσωτερικών και εξωτερικών στρεσογόνων ερεθισμάτων που απειλούν την ομοιόστασή του, ενεργοποιεί προσαρμοστικές διαδικασίες για την αντιμετώπισή τους.¹⁸ Μάλιστα, η επιβίωση του ατόμου εξαρτάται από την αποτελεσματική αντίδρασή του σε αυτά τα στρεσογόνα ερεθίσματα.⁶ Καθώς όμως το αλλοστατικό φορτίο του οργανισμού είναι ιδιαίτερα υψηλό στη βαριά νόσο, στην προσπάθειά του ο οργανισμός να το άρει, οδηγείται τελικά στην ακραία και απειλητική κατάσταση που αναφέρθηκε παραπάνω, κατά την οποία παρατηρείται μια συνεχώς επαγόμενη αντίδραση. Επομένως, η βαριά νόσος θέτει τον οργανισμό σε μια μη αντιρροπούμενη, συνεχώς επαγόμενη κατάσταση, κατά την οποία η αντίδραση στρες συνεχώς επιτείνεται, εξαντλώντας τα αποθέματα του οργανισμού σε ενέργεια. Πρόκειται ουσιαστικά για μια χαρακτηριστική περίπτωση απορρύθμισης της ικανότητας του οργανισμού να αντιμετωπίσει το σοβαρό στρεσογόνο γεγονός που συνιστά η βαριά νόσος και η νοσηλεία στη ΜΕΘ. Το παραλήρημα (ντελίριο) και τα υπόλοιπα ψυχωτικά συμπτώματα που συχνά εκδηλώνουν τα άτομα που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της έκθεσης στα στρεσογόνα ερεθίσματα, και πιο συγκεκριμένα, της αδυναμίας του οργανισμού και της αντίδρασης στρες να αποκαταστήσει την ισορροπία του.¹⁹ Εκτός όμως από το ντελίριο, αυτή η δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει στην πολυοργανική δυσλειτουργία και στον θάνατο του ατόμου.^{2,20-22}

Παρόλο που η μελέτη των επιπτώσεων της αντίδρασης στρες είναι διαδεδομένη σε τομείς όπως οι κακοήθειες νεοπλασματικές νόσοι,²³ σχετικές έρευνες στη βαριά νόσο είναι περιορισμένες.² Κύριες αιτίες αποτελούν η δυσκολία να αξιολογηθεί η αντίδραση στρες σε βαρέως πάσχοντες, κατεσταλμένους ασθενείς καθώς τα άτομα αυτά δεν μπορούν να επικοινωνήσουν²⁴ αλλά και η ανεπάρκεια, στην παρούσα φάση, έγκυρων και αξιόπιστων εργαλείων αξιολόγησης της αντίδρασης στρες για αυτή την ομάδα πληθυσμού.²

(γ1) Η καταστολή στη ΜΕΘ

Οι βαρέως πάσχοντες που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ βρίσκονται σε καταστολή, παρά τη συνεχώς αυξανόμενη εφαρμογή των συστάσεων βάσει της δέσμης μέτρων ABCDEF (Assess, prevent, and manage pain; Both spontaneous awakening and spontaneous breathing trials; Choice of analgesia and sedation; Delirium: assess, prevent, and manage; Early mobility and exercise; and Family engagement and empowerment) για περιορισμό της χρήσης κατασταλτικών φαρμάκων στους νοσηλεύο-

μενους στη ΜΕΘ.²⁵ Ειδικότερα, οι οδηγίες βάσει ABCDEF για την καταστολή δίνουν έμφαση (α) στη χρήση δομημένων εργαλείων υψηλής αξιοπιστίας για τον έλεγχο του βάθους της καταστολής, προκειμένου να αποφεύγεται η υπέρμετρη καταστολή των ατόμων, (β) στην προσεκτική επιλογή των κατασταλτικών φαρμάκων, (γ) στην τιτλοποίηση των δόσεων των κατασταλτικών φαρμάκων και στην καθημερινή διακοπή τους, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, καθώς και (δ) στη χρήση αναλγητικών φαρμάκων. Τα συχνότερα χορηγούμενα κατασταλτικά φάρμακα στη ΜΕΘ είναι η προποφόλη, η μιδαζολάμη και η δεξδεμετομιδίνη. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν τόσο στην ανακούφιση από την ανησυχία και τη διέγερση όσο και στην πρόληψη της σωματικής βλάβης. Αυτό συμβαίνει διότι η ψυχοκινητική επιτάχυνση (ανησυχία) που βιώνουν τα νοσηλεύόμενα άτομα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού, όπως για παράδειγμα όταν τα άτομα αφαιρούν μόνα τους τον ενδοτραχειακό σωλήνα, τον ουροκαθετήρα ή τους ενδοφλέβιους καθετήρες.²⁶⁻²⁹ Επιπλέον, μέσω της καταστολής επιτυγχάνεται η μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου, ο συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα, καθώς και η αμνησία του βιώματος της νοσηλείας στη ΜΕΘ και συνεπακόλουθα η πρόληψη της ψυχολογικής βλάβης.²⁶⁻²⁸ Συνολικά, η χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων στους βαρέως πάσχοντες αποτελεί καθημερινή πρακτική στη ΜΕΘ,³⁰⁻³⁴ παρά το ότι η χρήση τους έχει σχετιστεί με αυξημένα ποσοστά θνητότητας, αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού, καθυστερημένο απογαλακτισμό, αυξημένη συχνότητα παραληρήματος και μυϊκής αδυναμίας, τα οποία οφείλονται κυρίως στη συνεχή και βαθιά καταστολή.^{26,31}

(γ2) Η αντίδραση στρες στα κατεσταλμένα άτομα και ο ρόλος της αμυγδαλής

Εύλογα προκύπτει το ερώτημα εάν τα κατεσταλμένα άτομα είναι σε θέση να προσλάβουν τα εξωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα που συνοδεύουν τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Η απάντηση είναι θετική: Οι βαρέως πάσχοντες υπό καταστολή αντιλαμβάνονται τα στρεσογόνα ερεθίσματα και στους υποκείμενους μηχανισμούς εμπλέκεται η αμυγδαλή (ή αμυγδαλοειδές σώμα ή σύμπλεγμα αμυγδαλοειδών πυρήνων), η οποία συνιστά κεντρική δομή του μεταιχμιακού συστήματος (Εικόνα 1). Το μεταιχμιακό σύστημα σχετίζεται με τη φοβική συμπεριφορά, τη μνήμη, τη μάθηση και τη συναισθηματική ανταπόκριση.³⁵

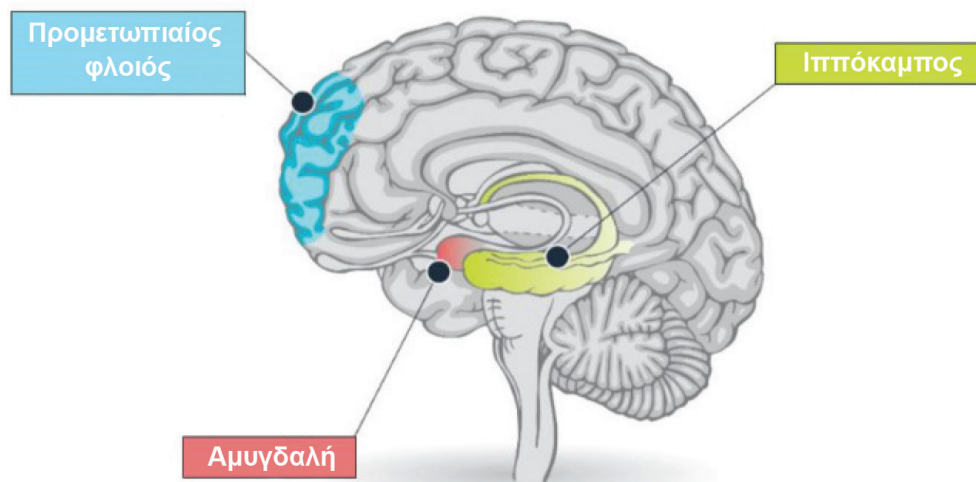
Η αμυγδαλή και ο ρόλος της στην επεξεργασία των συναισθημάτων

Κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία των συναισθημάτων διαδραματίζουν μαζί με την αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός ως λειτουργικές δομές του μεταιχμιακού συστήματος³⁶ (Εικόνα 2).

Η αμυγδαλή βρίσκεται στο εσωτερικό του πρόσθιου τμήματος του κροταφικού λοβού, ακριβώς μπροστά από τον ιππόκαμπο. Ενεργοποιείται από ερεθίσματα που σχετίζονται με τα συναισθήματα, είτε θετικά είτε αρνητικά. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι αμιγώς αισθητηριακής φύσεως (π.χ πόνος), νευρο-νοητικά (π.χ βίωμα απειλής) ή μικτά.^{38,39} Ο ιππόκαμπος είναι δομή που εντάσσει το συναισθήμα σε συγκεκριμένο περιβαλλοντικό πλαίσιο (για παράδειγμα συνδέει μια ανάμνηση με μια οσμή και ένα συναισθήμα), και επικοινωνεί με την αμυγδαλή κατά την επεξεργασία των ερεθισμάτων για την απόδοση της συναισθηματικής χροιάς, θετικής ή αρνητικής.³⁶ Ο προμετωπιαίος φλοιός τροποποιεί το συναισθήμα, είτε ενισχύοντάς το είτε καταστέλλοντάς το, με βάση τη νοητική αντίληψη καθώς και άλλα ερεθίσματα και δεδομένα όπως οι κοινωνικές νόρμες.⁴⁰

Το νευρωνικό κύκλωμα που επεξεργάζεται τα συναισθηματικά ερεθίσματα είναι αρκετά εκτεταμένο και πολύπλοκο, όμως η κεντρική θέση της αμυγδαλής σε αυτό είναι αδιαμφισβήτητη.^{41,42} Η απλούστερη πορεία που μπορεί να ακολουθήσει ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα σε αυτό το κύκλωμα είναι η ακόλουθη: Ας υποθέσουμε ότι βρίσκεστε σε ένα δάσος μια βροχερή ημέρα, χωρίς πολύ ήλιο και φως. Καθώς περπατάτε, το πόδι σας ακουμπάει κάτι μαλακό στο έδαφος. Εσείς το κοιτάτε και αμέσως "παγώνετε" και μένετε ακίνητοι, νομίζοντας ότι πατήσατε πάνω σε ένα κουλουριασμένο φίδι. Πολύ γρήγορα, όμως, έχοντας κοιτάξει κάτω από τα πόδια σας, βλέπετε ότι είναι μόνο ένα σωρός από χαρτιά και συνεχίζετε με ανακούφιση τον περίπατό σας. Η όλη διαδικασία κρατάει λιγότερο από μισό δευτερόλεπτο και είναι το αποτέλεσμα της λήψης της πληροφορίας παράλληλα από δύο δομές: από την αμυγδαλή και από τον οπτικό φλοιό. Παρόλο που η αποστολή της πληροφορίας γίνεται ταυτόχρονα, η άφιξη της εμφανίζει χρονική διαφορά: Ο δρόμος προς την αμυγδαλή, το συναισθήμα, είναι συντομότερος από τον δρόμο προς τον οπτικό φλοιό, τη νοητική αντίληψη και την κριτική αποτίμηση.

Επομένως, η αμυγδαλή δέχεται μεν πρώτη τις πληροφορίες, όμως αυτές οι πληροφορίες είναι αδρές, δεν έχουν υποστεί πλήρη επεξεργασία και πολύ συχνά είναι ασαφείς και αμφίσημες. Στην επιβίωση, όμως, των οργανισμών η ταχύτητα αντίδρασης πολύ συχνά συνιστά τη διαφορά μεταξύ ζωής και θανάτου, οπότε με βάση αυτές τις ασαφείς πληροφορίες που θα μπορούσαν να σηματοδοτούσαν κίνδυνο, η αμυγδαλή ενεργοποιείται και ξεκινάει η αντίδραση αντιμετώπισης του κινδύνου. Παράλληλα, όμως, η ίδια πληροφορία ταξιδεύει και φτάνει στον φλοιό με μια μικρή χρονική καθυστέρηση. Εκεί γίνεται η εκτενέστερη επεξεργασία και η εικόνα γίνεται σαφέστερη. Όταν λοιπόν ο φλοιός αντιληφθεί ότι δεν υπάρχει φίδι, ενημερώνει με τη σειρά του την αμυγδαλή που σταματάει την αντίδρασή της. Αν όμως ήταν φίδι,



Εικόνα 2. Δομές που εμπλέκονται στη ρύθμιση των συναισθημάτων. Από: Turnaround for Children. Stress and the Brain. Available at https://turnaroundusa.org/wp-content/uploads/2020/03/Stress-and-the-Brain_Turnaround-for-Children-032420.pdf37, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3111860410>

η αμυγδαλή θα συνέχιζε την αντίδραση αντιμετώπισης του κινδύνου: είτε θα παρατεινόταν η αντίδραση 'παγώματος' είτε υιοθετώντας εναλλακτικές στρατηγικές 'μάχης ή φυγής' δηλαδή να χτυπήσετε το φίδι ή να τρέξετε μακριά του. Το γεγονός ότι η αμυγδαλή αντιδρά πρώτη, πριν την πλήρη επεξεργασία των εισερχόμενων πληροφοριών από τον φλοιό, μπορεί να μας οδηγήσει σε μια σειρά "ψεύτικων συναγερμών". Όμως η εξέλιξη των ειδών έχει δείξει ότι είναι προτιμότεροι οι "ψεύτικοι" συναγερμένοι παρά μια καθυστερημένη αντίδραση σε ένα ερέθισμα που μπορεί να σηματοδοτεί έναν πραγματικό κίνδυνο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω και την πιο γρήγορη "ενημέρωση" της αμυγδαλής σε σχέση με τον φλοιό, όταν χτυπάμε, πρώτα νιώθουμε τον πόνο γιατί η πληροφορία φτάνει πρώτα στην αμυγδαλή που είναι υπεύθυνη για το συναίσθημα και μετά καταλαβαίνουμε τον πόνο γιατί η πληροφορία φτάνει λίγο αργότερα στον φλοιό που είναι υπεύθυνος για τη νοητική αντίληψη. Με άλλα λόγια, η συναισθηματική αντίδραση προηγείται της νοητικής αντίληψης ενός ερεθίσματος που προκαλεί άγχος ή στρες.

Η σχέση κατασταλτικών φαρμάκων, αμυγδαλής και φλοιού

Ένα βασικό ερώτημα που παραμένει είναι εάν η αμυγδαλή και τα μνημονικά κυκλώματα μπορούν να λειτουργήσουν υπό συνθήκες καταστολής, δεδομένου ότι η κοινή πεποίθηση είναι ότι κατά την καταστολή αναστέλλεται πλήρως κάθε ημισφαιρική λειτουργία.⁴³ Υπάρχουν μελέτες σε επιμύες υπό καταστολή που έδειξαν ότι τα αλγογόνα ερεθίσματα ενεργοποιούν εγκεφαλικές δομές, όπως η αμυγδαλή,⁴⁴ ο θάλαμος, ο ιππόκαμπος, ο

φλοιός της νήσου και ο φλοιός του προσαγωγίου (τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού).⁴⁵ Επιπλέον, έχει δειχθεί η δυνατότητα εγκατάστασης εξαρτημένης μάθησης φόβου υπό συνθήκες καταστολής σε επιμύες, με ενεργοποίηση της αμυγδαλής.⁴⁶ Άλλες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η πρόκληση καταστολής αμέσως μετά από ένα τραυματικό γεγονός ενισχύει την παγίωση (αποθήκευση) της δυσάρεστης μνήμης του γεγονότος και τροποποιεί μακροχρόνια την κοινωνική συμπεριφορά.⁴⁷ Επομένως, φαίνεται ότι η φαρμακευτική καταστολή του εγκεφάλου δεν είναι πλήρης, τουλάχιστον για την αμυγδαλή, και ότι ο βαθμός ενεργότητάς της εξαρτάται από τη δοσολογία των χορηγούμενων κατασταλτικών.⁴⁸ Τέλος, βάσει των ανωτέρω δεδομένων προκύπτει ότι η φαρμακευτική καταστολή, αν και οδηγεί στην απώλεια της συνείδησης επιδρώντας στην επικοινωνία των επιμέρους εγκεφαλικών περιοχών, ωστόσο δεν επηρεάζει τις βασικές νευρωνικές λειτουργίες και την ικανότητα των νευρώνων να δέχονται και να επεξεργάζονται ερεθίσματα.⁴³ Με αυτά τα δεδομένα θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι και στους ανθρώπους υπό φαρμακευτική καταστολή παραμένει ενεργή η αμυγδαλή καθιστώντας εφικτή τη δημιουργία συναισθηματικής μνήμης. Ωστόσο, λόγω της καταστολής του ιππόκαμπου ή/και του προμετωπιαίου φλοιού, η μνήμη αυτή δεν είναι δυνατό να πλαισιωθεί με λειτουργικό τρόπο, και δυνητικά θα μπορούσε να εξελιχθεί σε μαθημένη αντίδραση παθολογικού φόβου.

Βάσει των παραπάνω, τα στρεσογόνα ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά ακόμα και σε περίπτωση μειωμένης εγρήγορσης⁴⁹ η οποία είναι συχνή σε άτομα που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εξαιτίας φαρμακευτικών παρεμβάσεων ή λόγω της νευρολογικής τους κατάστασης.²⁴

Επομένως, όταν γίνονται παρεμβάσεις σε έναν βαρέως πάσχοντα, όπως αναρρόφηση από τον ενδοτραχειακό σωλήνα ή γύρισμα επί κλίνης, θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί η αμυγδαλή και να ξεκινήσει η αντίδραση στρες. Επειδή όμως το άτομο είναι κατεσταλμένο ή έχει διαταραγμένη νευρολογική κατάσταση, δεν υπάρχει συνειδητός εξορθολογισμός της εμπειρίας που επιφέρει το στρεσογόνο ερέθισμα. Το αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι μια δυσανάλογα έντονη αντίδραση στρες, η οποία δεν μπορεί να αποκλιμακωθεί όσο το άτομο νοσηλεύεται στη ΜΕΘ διότι συνεχίζουν να υπάρχουν τα στρεσογόνα ερεθίσματα.

Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω ερευνητικά δεδομένα προκύπτει ότι για την έκλυση της αντίδρασης στρες δεν είναι απαραίτητο να βρίσκεται το άτομο σε εγρήγορση, ή να έχει επαρκές επίπεδο συνείδησης, και επομένως θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η επίδραση της αντίδρασης στρες και οι συνεπακόλουθες βιοχημικές και κυτταρικές μεταβολές μάλλον υφίστανται και σε βαρέως πάσχοντες υπό καταστολή. Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντικό η

νοσηλευτική φροντίδα να εφαρμόζεται με τρόπο που να ελαχιστοποιούνται τα στρεσογόνα ερεθίσματα και να περιορίζεται η αντίδραση στρες που βιώνουν οι νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με ιδιαίτερα απλές ενέργειες, όπως περιορισμός των θορύβων και των συναγερμών, μείωση της έντασης του φωτισμού, όπου αυτό είναι δυνατό, εφαρμογή παρεμβάσεων βελτίωσης της ποιότητας του ύπνου, υπεροξυγόνωση πριν την αναρρόφηση, καθώς και επαρκή και τιτλοποιημένη αναλγησία, αλλά και με παρεμβάσεις, όπως το θεραπευτικό άγγιγμα και το μασάζ⁵⁰ και η μουσικοθεραπεία.⁵¹

Συνολικά, η αντίδραση στρες στη βαριά νόσο δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Θα πρέπει να συνεχιστούν οι μελέτες σε αυτό το πεδίο, δίνοντας έμφαση στη εμπλοκή της στην παθοφυσιολογία της βαριάς νόσου καθώς και στη δημιουργία εργαλείων για την αναγνώριση της αντίδρασης αυτής στα κατεσταλμένα άτομα, τα οποία δεν επικοινωνούν. Ο στόχος είναι να αναγνωριστούν παράμετροι και διαδικασίες, η γνώση των οποίων θα βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας, και ειδικά τους νοσηλευτές, να βελτιώσουν την παρεχόμενη φροντίδα προς υψηλότερο επίπεδο ασφάλειας και ποιότητας.

Για καλύτερη κατανόηση και αφομοίωση των παραπάνω παρατίθενται μερικές ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής με τη σωστή τους απάντηση.

1. Η έννοια της αντίδρασης στρες αναφέρεται σε έναν μηχανισμό ο οποίος ενεργοποιείται σε:

- A. Υποξία
- B. Ψύχωση

Γ. Οποιαδήποτε κατάσταση απειλεί την ομοιότητα του οργανισμού

2. Τα στρεσογόνα ερεθίσματα, ανεξαρτήτως προέλευσης, προκαλούν:

- A. Καμία αντίδραση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων
- B. Πόνο

Γ. Παρόμοια τοξικότητα σε κυτταρικό επίπεδο

3. Το μεταιχμιακό σύστημα είναι μια περιοχή του εγκεφάλου μεταξύ του φλοιού και του υποθαλάμου που περιλαμβάνει:

- A. Τον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφρίδια
- B. Τη σκληρά μήνιγγα

Γ. Δομές όπως ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή

4. Η ικανότητα του οργανισμού να αντιληφθεί ένα στρεσογόνο ερέθισμα και να αντιδράσει σε αυτό ονομάζεται:

A. Αλλόσταση

- B. Υπόφυση
- Γ. Επίφυση

5. Ο βαρέως πάσχων ασθενής της ΜΕΘ βιώνει:

- A. Εσωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα
- B. Εξωτερικά στρεσογόνα ερεθίσματα

Γ. Μεικτά στρεσογόνα ερεθίσματα

6. Τι από τα παρακάτω ισχύει για την αμυγδαλή:

- A. Είμαι μέρος του μεταιχμιακού συστήματος και ενεργοποιείται από ερεθίσματα που σχετίζονται με το συναίσθημα
- B. Όταν υπάρχει ένα συναισθηματικό ερέθισμα, η αμυγδαλή είναι η πρώτη δομή που λαμβάνει την πληροφορία και μετά ακολουθεί ο φλοιός
- Γ. Είναι η αιτία που η συναισθηματική αντίδραση ενός ερεθίσματος προηγείται της νοητικής αντίληψης

Δ. Όλα τα παραπάνω

7. Τι από τα παρακάτω ισχύει για τον προμετωπιαίο φλοιό και τις εισερχόμενες πληροφορίες που σχετίζονται με το συναίσθημα:

A. Σχετίζεται με την νοητική αντίληψή τους και είναι υπεύθυνος για την πλήρη επεξεργασία αυτών των πληροφοριών

- B. Λαμβάνει αυτές τις πληροφορίες πριν από την αμυγδαλή
- Γ. Το A και το B

8. Τι συμβαίνει όταν χτυπάμε:

A. Πρώτα νιώθουμε τον πόνο γιατί η πληροφορία φθάνει πρώτα στην αμυγδαλή

- B. Πρώτα καταλαβαίνουμε τον πόνο γιατί η πληροφορία φθάνει πρώτα στον φλοιό
- Γ. Νιώθουμε και καταλαβαίνουμε τον πόνο συγχρόνως

9. Η φαρμακευτική καταστολή:

- A. Οδηγεί σε απώλεια συνείδησης
- B. Δεν προκαλεί πλήρη καταστολή της αμυγδαλής και το πόσο ενεργή παραμένει η αμυγδαλή εξαρτάται από τη δοσολογία των χορηγούμενων κατασταλτικών
- Γ. Καταστέλλει την ικανότητα των νευρώνων να λαμβάνουν και να επεξεργάζονται ερεθίσματα

Δ. Το A και B

10. Τι συμβαίνει με τη συνεχή έκθεση των βαρέως πασχόντων, κατασταλμένων ασθενών στα στρεσογόνα ερεθίσματα;

- A. Δεν γίνονται ποτέ αντιληπτά λόγω της φαρμακευτικής καταστολής
- B. Μπορεί να γίνουν αντιληπτά, μέσω ενεργοποίησης της αμυγδαλής αλλά τα καταστέλλει ο φλοιός

Γ. Μπορεί να γίνουν αντιληπτά, μέσω ενεργοποίησης της αμυγδαλής, αλλά, χωρίς τον εξορθολογισμό της εμπειρίας από τον φλοιό, ο ασθενής βιώνει την αντίδραση στρες συνεχώς, χωρίς καμία αποκλιμάκωση

Βιβλιογραφία

- Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3283-3289. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826567eb.
- Papathanassoglou ED, Giannakopoulou M, Mpouzika M, Bozas E, Karabinis A. Potential effects of stress in critical illness through the role of stress neuropeptides. *Nurs Crit Care*. 2010;15(4):204-216. doi: 10.1111/j.1478-5153.2010.00363.x.
- Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017;141:449-466. doi: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9.
- Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit Care*. 2021;25(1):108. doi: 10.1186/s13054-021-03535-3.
- 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;22(1):310. doi: 10.1186/s13054-018-2223-6.
- Pacák K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev*. 2001;22(4):502-548. doi: 10.1210/edrv.22.4.0436.
- Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383-1392. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383.
- Scantamburlo G, Ansseau M, Legros JJ. Implication de la neurohypophyse dans le stress psychique [Role of the neurohypophysis in psychological stress]. *Encephale*. 2001;27(3):245-259.
- Kogler L, Müller VI, Chang A, Eickhoff SB, Fox PT, Gur RC, et al. Psychosocial versus physiological stress - Meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *Neuroimage*. 2015;119:235-251. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.059.
- Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436., CC BY 3.0. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31118604>. Assessed January 5, 2024
- Dhabhar FS. The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018; 49:175-192. doi: 10.1016/j.ynr.2018.03.004.
- McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003;43(1): 2-15. doi: 10.1016/S0018-506X(02)00024-7.
- Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic load and its impact on health: A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2021;90(1):11-27. doi: 10.1159/000510696.
- McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav*. 2010;57(2): 105-111. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.09.011.
- Baumgarten M, Poulsen I. Patients' experiences of being mechanically ventilated in an ICU: a qualitative metasynthesis. *Scand J Caring Sci*. 2015; 29(2):205-214. doi: 10.1111/scs.12177.
- Karnatovskaia LV, Johnson MM, Benzo RP, Gajic O. The spectrum of psychocognitive morbidity in the critically ill: a review of the literature and call for improvement. *J Crit Care*. 2015;30(1):130-137. doi: 10.1016/j.jccr.2014.09.024.
- Malinowski A, Benedict NJ, Ho MN, Kirisci L, Kane-Gill SL. Patient-reported outcomes associated with sedation and agitation intensity in the critically ill. *Am J Crit Care*. 2020;29(2):140-144. doi: 10.4037/ajcc2020592
- Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-954. doi: 10.1093/bja/aeu187.
- Poulsen LM, Estrup S, Mortensen CB, Andersen-Ranberg NC. Delirium in intensive care. *Curr Anesthesiol Rep*. 2021;11(4):516-523. doi: 10.1007/s40140-021-00476-z.
- Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004;364(9433):545-548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
- Mpozika MD, Papathanassoglou ED, Giannakopoulou M, Bozas E, Middleton N, Boti S, et al. Altered serum stress neuropeptide levels in critically ill individuals and associations with lymphocyte populations. *Neuropeptides*. 2013; 47(1):25-36. doi: 10.1016/j.npep.2012.07.007.
- Papathanassoglou ED, Mpouzika MD, Giannakopoulou M, Bozas E, Middleton N, Boti S, et al. A Pilot investigation of the association between serum stress neuropeptide levels and lymphocyte expression of fas and fas ligand in critical illness. *Biol Res Nurs*. 2015;17(3):285-294. doi: 10.1177/1099800414542871.
- Kruk J, Aboul-Enein BH, Bernstein J, Gronostaj M. Psychological stress and cellular aging in cancer: A Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;13:2019:1270397. doi: 10.1155/2019/1270397.
- Dithole K, Sibanda S, Moleki MM, Thupayagale-Tshweneagae G. Exploring communication challenges between nurses and mechanically ventilated patients in the intensive care unit: A structured review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2016;13(3):197-206. doi: 10.1111/wvn.12146.
- 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;138:104410. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104410.
- Temesgen N, Chekol B, Tamir T, Eshetie D, Simeneh N, Feleke A. Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit - a systematic review and evidence based guideline. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;66:102356. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102356.
- Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med*. 2019;47:3-14. doi: 10.1097/

- CCM.0000000000003482.
28. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N, Singhal V, Mahajan C, Kapoor I, et al. Consensus statement on analgo-sedation in neurocritical care and review of literature. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(2):126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712.
 29. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. 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;46(9):e825–e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
 30. Hughes CG, Girard TD, Pandharipande PP. Daily sedation interruption versus targeted light sedation strategies in ICU patients. *Crit Care Med.* 2013; 41(9 Suppl 1): S39–45. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a168c5.
 31. Aragón RE, Proaño A, Mongilardi N, de Ferrari A, Herrera P, Roldan R, et al. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. *Crit Care.* 2019;23(1):130. doi: 10.1186/s13054-019-2394-9.
 32. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2009;13(3):R77. doi: 10.1186/cc7892.
 33. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):724–731. doi: 10.1164/rccm.201203-0522OC.
 34. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care.* 2015;19(1):197. doi: 10.1186/s13054-015-0929-2.
 35. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron.* 2005;48(2):175–187. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.025.
 36. Yavas E, Gonzalez S, Fanselow MS. Interactions between the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala support complex learning and memory. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1292. doi: 10.12688/f1000research.19317.1.
 37. Turnaround for Children. Stress and the Brain. Available at https://turnaroundusa.org/wp-content/uploads/2020/03/Stress-and-the-Brain_Turnaround-for-Children-032420.pdf. Assessed January 5, 2024
 38. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;41(1):88–123. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00248-5.
 39. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(1) : 169–191. doi: 10.1038/npp.2009.83.
 40. Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol.* 2013;591(10):2381–2391. doi: 10.1113/jphysiol.2012.248575.
 41. Pessoa L. A network model of the emotional brain. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(5):357–371. doi: 10.1016/j.tics.2017.03.002.
 42. Sah P, Westbrook RF. Behavioural neuroscience: The circuit of fear. *Nature.* 2008;454(7204):589–590. doi: 10.1038/454589a.
 43. Suzuki M, Larkum ME. General anesthesia decouples cortical pyramidal neurons. *Cell.* 2020;180(4):666–676.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.024.
 44. Yu O, Parizel N, Pain L, Guignard B, Eclancher B, Mauss Y, et al. Texture analysis of brain MRI evidences the amygdala activation by nociceptive stimuli under deep anesthesia in the propofol-formalin rat model. *Magn Reson Imaging.* 2007;25(1):144–146. doi: 10.1016/j.mri.2006.09.022.
 45. Shih YY, Chang C, Chen JC, Jaw FS. BOLD fMRI mapping of brain responses to nociceptive stimuli in rats under ketamine anesthesia. *Med Eng Phys.* 2008;30(8):953–958. doi: 10.1016/j.medengphy.2007.12.004.
 46. Fenton GE, Spicer CH, Halliday DM, Mason R, Stevenson CW. Basolateral amygdala activity during the retrieval of associative learning under anesthesia. *Neuroscience.* 2013;233:146–156. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.039.
 47. Morena M, Colucci P, Mancini GF, De Castro V, Peloso A, Schelling G, et al. Ketamine anesthesia enhances fear memory consolidation via noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Neurobiol Learn Mem.* 2021;178:107362. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107362.
 48. Liang T, Wu F, Sun Y, Wang B. Detection of electrophysiological activity of amygdala during anesthesia using stereo-EEG: A preliminary research in anesthetized epileptic patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6932035. doi: 10.1155/2020/6932035.
 49. Kandel ER. Part VII: The unconscious and conscious processing of neural information. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Mack S (eds.) *Principles of neural science*, Fifth Edition. McGraw Hill. 2014.
 50. Papathanassoglou ED, Mpouzika MD. Interpersonal touch: physiological effects in critical care. *Biol Res Nurs.* 2012;14(4):431–443. doi: 10.1177/1099800412451312.
 51. Umbrello M, Sorrenti T, Mistràletti G, Formenti P, Chiumello D, Terzoni S. Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Minerva Anestesiol.* 2019;85(8):886–898. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13526-2.