

Διαταραχές των νευροδιαβιβαστών ως παθογενετικός μηχανισμός στο ντελίριο των ηλικιωμένων

Θ. Κυζιρίδης

Ψυχίατρος - Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ντελίριο είναι η πιο συχνή επιπλοκή που παρουσιάζουν ηλικιωμένοι νοσηλεύόμενοι ασθενείς. Παρόλο που συχνά μπορεί να απειλήσει τη ζωή των ασθενών και μπορεί να προληφθεί, όχι σπάνια παραμένει αδιάγνωστο. Η μη έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή του έχει αρνητικές επιδράσεις σε ασθενείς, στις οικογένειές τους και στο σύστημα υγείας.

Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεστεί, η πλήρης αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών του ντελίου στους ηλικιωμένους δεν έχει καταστεί εφικτή ακόμη. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί ως εκλυτικοί ή προδιαθεσικοί, παρ' όλα αυτά δεν φαίνεται δυνατό το να μπορεί να ερμηνευθεί αυτή η διαταραχή με βάση μία μόνο θεωρία. Φαίνεται όμως να υπάρχει συμφωνία ως προς τη σημασία του ρόλου που διαδραματίζουν διαταραχές των νευροδιαβιβαστών.

Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, αιτιολογικοί παράγοντες οδηγούν σε διαταραχές των νευροδιαβιβαστών επηρεάζοντας τον οξειδωτικό μεταβολισμό του εγκεφάλου και, κατά συνέπεια, προκαλώντας εγκεφαλική δυσλειτουργία που, κλινικά, εκδηλώνεται ως ντελίριο. Κάθε κατάσταση που επηρεάζει τη σύνθεση, την έκκριση και τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών μπορεί να οδηγήσει σε ντελίριο: τα περισσότερα δεδομένα είναι υπέρ του συνδυασμού αυξημένης ντοπαμινεργικής και ελαττωμένης χολινεργικής δραστηριότητας.



Λέξεις ευρετηρίου: Ηλικιωμένοι, Νευροδιαβιβαστές, Ντελίριο, Παθογένεση



Θ. Κυζιρίδης. Διαταραχές των νευροδιαβιβαστών ως παθογενετικός μηχανισμός στο ντελίριο των ηλικιωμένων. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(1): 18-27

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.1.2>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ντελίριο στους ηλικιωμένους ασθενείς των γενικών νοσοκομείων αποτελεί οξεία κατάσταση που επηρεάζει χαρακτηριστικά την προσοχή και τις γνωστικές τους λειτουργίες και εκδηλώνεται σε βραχύ χρονικό διάστημα [1]. Είναι η πιο συχνή επιπλοκή που παρουσιάζουν ηλικιωμένοι νοσηλεύόμενοι ασθενείς: για παράδειγμα, μόνο στις ΗΠΑ, προσβάλλονται πάνω από 2,6 εκατομμύρια άτομα κατ' έτος [2]. Παρά το ότι συχνά μπορεί να απειλήσει τη ζωή των ασθενών, το ντελίριο μπορεί να προληφθεί αν και, όχι σπάνια (σε ποσοστό που φτάνει το 60%), μπορεί να παραμείνει αδιάγνωστο [3].

Η μη έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή του έχει αρνητικές επιδράσεις σε ασθενείς (παράταση νοσηλείας, πιθανές επιπλοκές), στις οικογένειές τους (ψυχικό φορτίο, απώλεια ωρών εργασίας) και στο σύστημα υγείας (αύξηση κόστους νοσηλείας, επιβάρυνση εργαζόμενων) [1, 2].

Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεστεί, η πλήρης αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών του ντελίου στους ηλικιωμένους δεν έχει καταστεί εφικτή ακόμη. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί ως εκλυτικοί ή προδιαθεσικοί, παρ' όλα αυτά δεν φαίνεται δυνατό το να ερμηνευθεί αυτή η διαταραχή με βάση μία μόνο θεωρία. Πολλαπλοί βιολογικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν και οδηγούν σε διαταραχή της λειτουργίας νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου, οξεία συγχυτική κατάσταση,

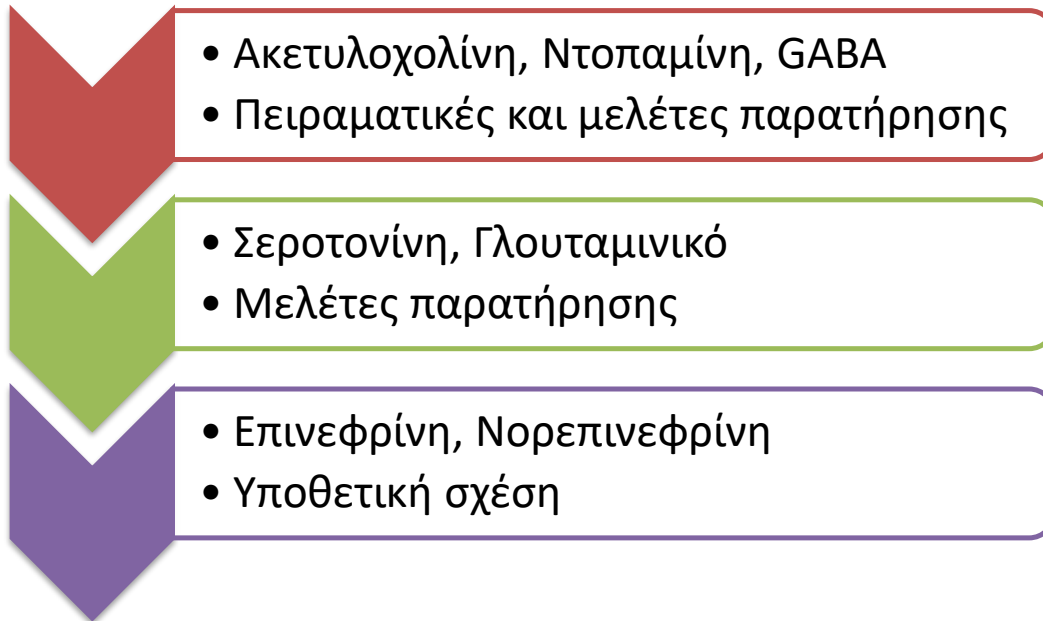
γνωστική δυσλειτουργία και, τελικά, ντελίριο [4].

Φαίνεται όμως να υπάρχει συμφωνία ως προς τη σημασία του ρόλου που διαδραματίζουν διαταραχές των νευροδιαβιβαστών [5]. Επιπλέον, η γνώση αυτών των διαταραχών μπορεί να αποτελέσει τη βάση για πιο ορθολογική χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων στη διαχείριση αυτών των ασθενών.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ ΣΤΟ ΝΤΕΛΙΡΙΟ

Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, αιτιολογικοί παράγοντες οδηγούν σε διαταραχές των νευροδιαβιβαστών επηρεάζοντας τον οξειδωτικό μεταβολισμό του εγκεφάλου και, κατά συνέπεια, προκαλώντας εγκεφαλική δυσλειτουργία που, κλινικά, εκδηλώνεται ως ντελίριο. Κάθε κατάσταση που επηρεάζει τη σύνθεση, την έκκριση και τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών μπορεί να οδηγήσει σε ντελίριο: η υπερέκκριση ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και γλουταμινικού μπορεί να έχει ως συνέπεια διαταραχές της χολινεργικής, σεροτονινεργικής και γ-αμινοβουτυρικής δραστηριότητας [6-8]. Φαίνεται πως, όσον αφορά τους νευροδιαβιβαστές, το ντελίριο είναι αποτέλεσμα συνδυασμού αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, ελαττωμένης χολινεργικής και GABA-εργικής δραστηριότητας [9] (Γραφήματα 1 και 2).

Μάλιστα, ήδη από τη δεκαετία του 60, μελέτες έδειχναν προς την κατεύθυνση της



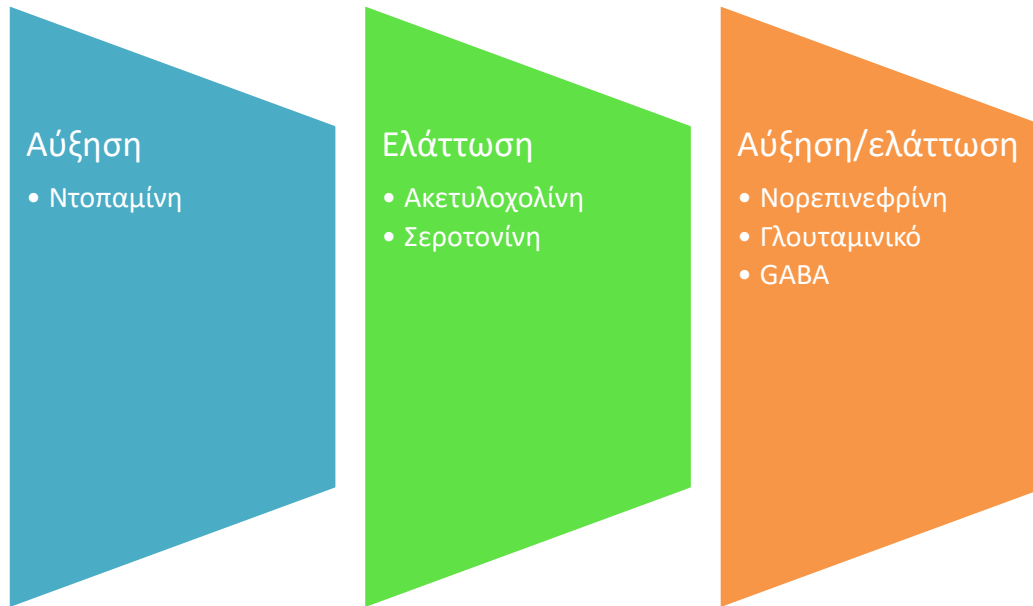
Γράφημα 1. Διαθέσιμα δεδομένα για τον ρόλο των νευροδιαβιβαστών στο ντελίριο των ηλικιωμένων [2].

κεντρικής νευροδιαβίβασης ως αιτιολογικού παράγοντα στο ντελίριο, ιδιαίτερα των χολινεργικών προβολών του ανιόντος δικτυωτού ενεργοποιητικού συστήματος και των θαλαμοφλοιικών κυκλωμάτων [10]. Πειραματικά, είχε επιτευχθεί η πρόκληση ντελίου με τη χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων, όπως η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη, και η αντιμετώπισή του με τη χρήση φυσοστιγμίνης [11].

Είναι πιθανό πως σχετιζόμενες με την ηλικία εγκεφαλικές μεταβολές στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα συμβάλλουν στην υψηλότερη επίπτωση αυτού του συνδρόμου στους ηλικιωμένους ενώ, επιπλέον, μπορεί να συμβάλλουν και παθογενετικοί μηχανισμοί σχετικοί με την άνοια Alzheimer [12].

ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗ (ACH)

Η χολινεργική δυσλειτουργία θεωρείται από τους πιο συχνούς μηχανισμούς στο ντελίριο. Είναι γνωστό ότι το χολινεργικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη, στο επίπεδο συνείδησης, και στις γνωστικές λειτουργίες (τα περισσότερα φάρμακα κατά της άνοιας είναι αναστολείς χολινεστεράσης) [1]. Επιπλέον, είναι τεκμηριωμένο πως τα αντιχολινεργικά φάρμακα προκαλούν γνωστική δυσλειτουργία και διευκολύνουν τη βαρύτητα του ντελίου η οποία, με τη σειρά της, ενισχύεται από την ένταση των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών [13]. Παράλληλα, αναστολείς χολινεστεράσης, όπως η φυσοστιγμίνη, οδηγούν σε αντιστροφή της κλινικής εικόνας του ντελίου που οφείλεται σε αντιχολινεργικά φάρμακα [14].



Γράφημα 2. Διαταραχές των νευροδιαβιβαστών στο ντελίριο των ηλικιωμένων [31].

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι, με το πέρασμα του χρόνου, η έκκριση Ach από τον υποθάλαμο ελαττώνεται καθιστώντας τα πειραματόζωα περισσότερο ευάλωτα στο στρες [15]. Η εγκεφαλική δυσλειτουργία στο ντελίριο, που μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων, ετερογενών παραγόντων, όπως η ισχαιμία ή το έντονο στρες, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια νευρώνων στο χολινεργικό σύστημα, χολινεργική ανεπάρκεια και ντελίριο [7, 16].

Έχει βρεθεί, για παράδειγμα, ότι ασθενείς με μετεγχειρητικό ντελίριο έχουν χαμηλότερα επίπεδα χολινεστεράσης στο πλάσμα, κάτι που ίσως εξηγεί την πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα των αναστολέων χολινεστεράσης (που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με άνοια Alzheimer) στην αντιμετώπιση των ασθενών

με ντελίριο [17]. Η αντιχολινεργική δραστηριότητα στον ορό ασθενών με ντελίριο έχει βρεθεί από κάποιες μελέτες να είναι αυξημένη και να ελαττώνεται με τη βελτίωση της κλινικής εικόνας [18, 19].

Τέλος, το χολινεργικό σύστημα μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση έναντι φλεγμονωδών διεργασιών καθώς η απελευθέρωση Ach μπορεί να αναστείλει την απελευθέρωση ιντερλευκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων. Κατ' αυτό τον τρόπο, η ελαττωμένη χολινεργική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε νευροφλεγμονώδεις διεργασίες και γνωστική δυσλειτουργία [20].

Εγκεφαλοπάθειες με διαφορετικές αιτιολογίες παρουσιάζουν ως κεντρικό χαρακτηριστικό διαταραχές της χολινεργικής

νευροδιαβίβασης, η οποία, βάσει μελετών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, φαίνεται πως ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας [21].

Μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν σε χολινεργικό έλλειμμα περιλαμβάνουν διαταραχές στη σύνθεση της Ach, στην προσυναπτική, συναπτική ή μετασυναπτική λειτουργία της, στον εγκεφαλικό μεταβολισμό (μπορεί να επηρεάσει τον κύκλο του κιτρικού οξέος στον οποίο βασίζεται η σύνθεση Ach) και στην ισορροπία όλων των νευροδιαβιβαστών [16].

Τα επιχειρήματα υπέρ του ρόλου της Ach έχουν ισχυροποιηθεί μετά τη δημιουργία μιας μεθόδου με την οποία μετράται η αντιχολινεργική δραστηριότητα στον ορό του αίματος [22]. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων αυτής της δραστηριότητας με ντελίριο σε νοσηλευόμενους ασθενείς παθολογικών και χειρουργικών τμημάτων [23].

ΝΤΟΠΑΜΙΝΗ (DA)

Μία ένδειξη για τον ρόλο της DA μπορεί να αποτελούν τα παραγωγικά συμπτώματα (αντιληπτικές και σκεπτικές διαταραχές, ψυχοκινητική ανησυχία, ευερεθιστότητα) που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς και τα οποία, κατά κανόνα, αντιμετωπίζονται με χαμηλές δόσεις ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών [7, 8, 15] ενώ οι ντοπαμινεργοί αγωνιστές μπορούν να προκαλέσουν ντελίριο [24]. Αυτές οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να οφείλονται σε έναν από τους κάτωθι μηχανισμούς: άμεση

διεγερτική δραστηριότητα DA [25], οξειδωτικό στρες [26] και ενίσχυση της δράσης του γλουταμινικού [27].

Αυξημένη ντοπαμινική διαβίβαση φαίνεται ότι συμβάλει στην εκδήλωση ντελίου [28, 29]. Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, η επαναπρόσληψη της DA διαταράσσεται οδηγώντας σε εισροή ιόντων ασβεστίου τα οποία διεγείρουν την υδροξυλάση της τυροσίνης με συνέπεια αυξημένη παραγωγή DA και περαιτέρω επαγωγή οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια των εγκεφαλικών κυττάρων [30].

Υπό συνθήκες διαταραγμένης οξυγόνωσης του εγκεφάλου, οδηγούν σε σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα DA ενώ η ελάττωσή τους προστατεύει από το στρες και τη βλάβη της υποξίας τον εγκέφαλο και, ιδιαίτερα, τον υπόκαμπο [31].

ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ (5-HT)

Η σεροτονινεργική δυσλειτουργία μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του συναισθήματος, της διέγερσης και των γνωστικών λειτουργιών [30]. Η σεροτονινεργική δραστηριότητα είναι σημαντικά ελαττωμένη στο υπερκινητικό ντελίριο (το αντίθετο συμβαίνει στο υποκινητικό ντελίριο), οι δε συγκεντρώσεις 5-HT έχουν βρεθεί αυξημένες σε περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και σπιτικού ντελίου [23].

Αυξημένα επίπεδα 5-HT στον εγκέφαλο μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα DA οδηγώντας στην εμφάνιση

ψυχωτικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων σεροτονινεργικού συνδρόμου [32]. Με το πέρασμα της ηλικίας οι υποδοχείς 5-HT στον εγκεφαλικό φλοιό ελαττώνονται και το ίδιο συμβαίνει με τη σεροτονινεργική λειτουργία [33].

Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, παρόμοιες με αυτές που εκδηλώνουν ασθενείς με ντελίριο, μπορούν να παρατηρηθούν κατά την πολύ απότομη διακοπή εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης 5-HT [15].

Γ-ΑΜΙΝΟΒΟΥΤΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (GABA)

Το GABA είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οι βενζοδιαζεπίνες δρουν στους GABA-εργικούς υποδοχείς επάγοντας καταστολή [15]. Ο κύριος ρόλος του είναι η ελάττωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας συντελώντας με αυτό τον τρόπο στην πρόληψη υπερδιέγερσης και αντιδράσεων στρες [31].

Η γήρανση σχετίζεται με ελαττωμένη δραστηριότητα του GABA [34]. Η δραστηριότητα του GABA έχει επίσης βρεθεί ελαττωμένη σε περιπτώσεις ντελίου από στέρηση βαρβιτουρικών και αυξημένη σε περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, κατά τις οποίες η αυξημένη συγκέντρωση αμμωνίας προκαλεί αύξηση στο γλουταμινικό και στη γλουταμίνη που αποτελούν πρόδρομες ουσίες του GABA [35].

ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ (GLU)

Το Glu μεταβολίζεται σε GABA [31] και είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής (νευροδιαβιβαστής των NMDA υποδοχέων) στο ΚΝΣ. Υπερδιέγερση των NMDA υποδοχέων προκαλεί νευρωνική βλάβη και θάνατο [15]. Ελαττωμένα επίπεδα Glu έχουν βρεθεί στο πλάσμα ασθενών με ντελίριο [36].

ΝΟΡΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ (NE)

Η NE έχει βρεθεί σε καταστάσεις στρες του οργανισμού (τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη) να είναι αυξημένη [31]. Υπό αυτές τις συνθήκες, μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην αυξημένη διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού αφήνοντας απροστάτευτο τον εγκέφαλο από τις επιβλαβείς επιδράσεις της συστηματικής φλεγμονής [37].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν την αιτιοπαθογένεια του ντελίου. Κοινή συνισταμένη σε πολλές από αυτές είναι οι διαταραχές των νευροδιαβιβαστών (αύξηση DA και ελάττωση Ach). Οι διαταραχές των υπόλοιπων νευροδιαβιβαστών φαίνεται να καθορίζουν κατά κύριο λόγο το είδος του ντελίου με βάση την ψυχοκινητικότητα του ασθενούς. Η γνώση αυτών των διαταραχών μπορεί να παρέχει ένα συμπληρωματικό πλαίσιο ερμηνείας σε συνδυασμό με άλλες θεωρίες που έχουν διατυπωθεί. Επιπλέον, μπορεί να

βοηθήσει στη διατύπωση στρατηγικών πρόληψης, στην προσεκτική διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ηλικιωμένοι και στην ορθολογική χρήση

ψυχοτρόπων φαρμάκων για τη διαχείριση των συμπεριφορικών διαταραχών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the elderly. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(1):1-17.
2. Inouye S, Westendorp R, Saczynski J. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383(9920):911-922.
3. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, Liu D, Bruera E. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in comprehensive cancer center. *Support Care Cancer.* 2015;23(8):2427-2433.
4. Watt D, Budding D, Koziol L. Delirium and confusional states. In: Noggle C, Dean R (eds) *Disorders in neuropsychiatry.* New York: Springer; 2013:p.425-440.
5. Mac Lulich AMJ, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(1):30-42.
6. Matto SK, Grover S, Gupta N. Delirium in general practice. *Indian J Med Res.* 2010;131:387-398.
7. Mittal V, Muralee S, Williamson D, McEnerney N, Thomas J, Cash M, Tampi RR. Delirium in the elderly: a comprehensive review. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen.* 2011; 26(2):97-109.
8. Van Der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatr Neurol.* 1998;11:138-145.
9. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses.* 2005;64:471-475.
10. Itil T, Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Ment Dis.* 1966;143:492-507.
11. Williams ST. Pathophysiology of encephalopathy and delirium. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30:435-437.
12. Eikelenboom P, Hoogendijk WJG. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999; 10:31935-31938.
13. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. *Front Neurol.* 2012;3:101.

14. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:210-220.
15. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24:789-856.
16. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-772.
17. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;875196:1-12.
18. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6(1):31-41.
19. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:82-86.
20. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):669-675.
21. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:342-344.
22. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:293-297.
23. White S. The neuropathogenesis of delirium. *Rev Clin Gerontol*. 2002;12:62-67.
24. Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. *Drugs Aging*. 1997;10:367-383.
25. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:1190-1222.
26. Pedrosa R, Soares-da-Silva P. Oxidative and non-oxidative mechanisms of neuronal cell death and apoptosis by 1-3,4-dihydroxyphenylalanine (l-dopa) and dopamine. *Br J Pharmacol*. 2002;137:1305-1313.
27. Graham DG. Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 1984;5:83-95.

28. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:132-148.
29. Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics*.1992;33:404-415.
30. Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(11):1287-1295.
31. Mulkey MA, Hardin SR, Olson D-W.M, Munro CL. Seven neurotransmitters associated with delirium. *Clin Nurse Spec*. 2018;32(4):195-211.
32. Wang SH, Wang JY, Lin PY, Lin KH, Ko CJ, Hsieh CE, Lin HC, Chen YL. Predisposing risk factors for delirium in living donor liver transplantation patients in intensive care units. *PLoS One*. 2014;9(5):e96676.
33. Gani H, Domi R, Kodra N, Prifti P, Naco M, Beqiri V, Torba D, Tare R. The incidence of postoperative delirium in elderly patients after urologic surgery. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2013;67(1):45-47.
34. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010;464:529-535.
35. Weinberger DR. A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993;5(3):241-253.
36. Guo Y, Zhang Y, Jia P, Wang W, Zhou Q, Sun L, Zhao A, Zhang X, Wang X, Li Y, Zhang J, Jiang W. Preoperative serum metabolites are associated with postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(12):1689-1696.
37. He J, Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Wang Y, Pan W. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J Neurosci*. 2014;34(44):14697-14706.

Neurotransmitter disturbances as pathogenetic mechanism of delirium in elderly

T. Kyziridis

Consultant Psychiatrist, 3rd Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Delirium is the commonest complication in elderly hospitalized patients. Despite the fact that it can frequently threaten the life of patients and it can be prevented, it is not uncommon to remain undiagnosed. Non proper recognition and treatment has negative effects for the patients, their families and the health care system.

Despite relevant progress, a thorough explanation of the pathogenetic mechanisms of delirium in elderly has not yet been achieved. Various risk factors have been proposed as precipitating or predisposing, nevertheless it seems rather difficult to explain this disorder based upon only one theory. An agreement seems to exist though concerning the relevance of the role neurotransmitter disturbances play.

According to this hypothesis, aetiological factors lead to neurotransmitter disturbances which affect oxidative metabolism in the brain leading consequently to brain dysfunction that manifests clinically as delirium. Every disorder that affects the synthesis, the secretion and the function of neurotransmitters may lead to delirium: most of the available data point to a combination of increased dopaminergic and decreased cholinergic activity.



Keywords: Delirium, Elderly, Neurotransmitters, Pathogenesis



Citation

T. Kyziridis. Neurotransmitter disturbances as pathogenetic mechanism of delirium in elderly. *Scientific Chronicles* 2019; 24(1): 18-27

doi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.1.2>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Θεοχάρης Κυζιρίδης, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr