

Karolina Piotrowicz, Alicja Klich-Rączka

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Zaburzenia neurotransmisji jako klucz do poznania patofizjologii i patomechanizmu majaczenia

## *Neurotransmission disturbance as the key to pathophysiology and pathomechanism of delirium*

### Abstract

*Delirium is an acute neuropsychiatric condition common among persons who are 65 years of age or older. The prevalence of delirium, clinical consequences and social implications set the research on pathophysiology of delirium crucial. The purpose of this article is to review recent studies conducted either among long-term-care residents or among patients admitted to the medical service who met the criteria for delirium on hospital admission or during hospitalization.*

*The purpose of this article is to review current knowledge regarding potential pathomechanisms of delirium. Disturbances within central neurotransmission, which comprise: the cholinergic, serotonergic and dopaminergic systems, belong to the most plausible genesis mechanisms. Norepinephrine, gamma-aminobutyric acid, glutamates and endogenous opioid have a regulatory function in the central nervous system as they influence the release of other neurotransmitters.*

*The article comprises a short description of delirium subtypes. Further, the relationship between hyper or hypoactive manifestation of delirium and, respectively, decreased and increased levels of 6-sulphatoxymelatonin in the urine-being a metabolite of melatonin — is shown.*

*The article studies the influence of elderly patients' drugs with potential anticholinergic qualities on central cholinergic neurotransmission impairment, which is ascribed the key role in delirium pathogenesis.*

*Gerontol. Pol. 2010; 18, 4: 161–168*

**key words: delirium, pathomechanism of delirium, pathophysiology of delirium**

### Wstęp

Majaczenie (delirium, splątanie) jest to nagle występujące, zmieniające się w czasie zaburzenie świadomości, funkcji poznawczych oraz uwagi [1]. Komplikuując przebieg schorzeń podstawowych, stanowi jedną z najczęstszych przyczyn wzrostu chorobowości i śmiertelności w grupie pacjentów w starszym wieku, co znacząco wydłuża czas hospitalizacji,

z podniesieniem późniejszych kosztów instytucjonalizacji i rehabilitacji chorych [2].

W ostatnich latach w piśmiennictwie medycznym pojawiają się liczne doniesienia dotyczące problematyki majaczenia w grupie chorych powyżej 65. roku życia. Wprowadzając utworzony na potrzeby gerontologii koncept „homeostenozy” (jest to związane z wiekiem upośledzenie fizjologicznych możliwości adaptacyjnych organizmu), łatwo wyjaśnić szczególną predylekcję do występowania delirium w tym przedziale wiekowym [3].

Badania przeprowadzone u pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn niż delirium potwierdzają wysoką częstość współtowarzyszącego majaczenia.

Adres do korespondencji:

lek. Karolina Piotrowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii

Collegium Medicum UJ

ul. Śniadeckich 10, 31–538 Kraków

tel.: (12) 424 88 00, faks: (12) 424 88 54

e-mail: zona3@interia.pl

Szacuje się, że występuje ono u 14–24% przyjmowanych do szpitala pacjentów i dotyka nawet 56% chorych będących w trakcie hospitalizacji [2]. Analizując obrazy kliniczne delirium, można wyłonić 3 prezentacje majaczenia [4]. Postać hiperaktywna, określana już w starożytności jako *phrenitis*, cechuje się pobudzeniem psychoruchowym, a nawet autoagresją lub agresją chorych skierowaną w stronę otoczenia. Postać hipoaktywna, *lethargus*, objawia się spowolnieniem, ospałością i sennością chorych, przez co pozostaje nierzadko błędnie zdiagnozowana ze względu na obraz kliniczny podobny do demencji lub depresji, często występujących wśród geriatrycznych pacjentów. Postać mieszana stanowi niejako kompilację objawów występujących w obu opisanych powyżej podtypach delirium i jest najczęstszą postacią tego zaburzenia [4].

Patogeneza delirium, mimo znacznego zainteresowania problemem, pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Brakuje jednoznacznego konsensusu, czy do powstania zespołu objawów, jakim jest majaczenie, przyczynia się jeden mechanizm będący punktem końcowym rozmaitych dróg jego aktywacji, czy też istnieje kilka różnych w swej istocie mechanizmów, wyzwalających obserwowany obraz kliniczny.

Celem pracy jest przegląd dostępnego piśmiennictwa, poruszającego problematykę majaczenia, ze szczególnym naciskiem na koncepcje dotyczące prawdopodobnej patofizjologii i patomechanizmów wiodących do wystąpienia splątania, oraz przedstawienie proponowanych przez autorów cytowanych publikacji biomarkerów delirium [5, 6].

### Rola zaburzeń cholinergicznyc

Najczęściej wysuwana i najlepiej jak dotąd poznana hipoteza patogenezy delirium dotyczy nieprawidłowości w obrębie neuroprzekaznictwa cholinergicznego. Wraz z wiekiem osłabieniu ulegają układy centralnej neurotransmisji. W zakresie przekazywania acetylocholinergicznego wynika to z: upośledzonej pobudliwości receptorów cholinergicznyc, obniżonego o nawet 28% przepływu mózgowego oraz fizjologicznej neurodegeneracji, szczególnie dotyczącej rejonu hipokampa i *neocortex* [3, 7]. Odzwierciedleniem zmian zachodzących na poziomie neuro-molekularnym jest obserwowany nierzadko spadek możliwości intelektualnych starszych pacjentów. Upośledzona zostaje szybkość przyswajania nowych informacji, zdolność logicznego kojarzenia faktów, wizualno-konstruktywne i werbalne możliwości chorych. Nierozzerwalnie wiąże się to z wydłużonym czasem nie zawsze w pełni adekwatnych reakcji pacjen-

tów. Należy podkreślić, że zachodzące z wiekiem w organizmie człowieka procesy starzenia stanowią o jego podatności na wystąpienie majaczenia. Same zmiany w zakresie funkcji poznawczych mogą pozostać niezauważone przez otoczenie aż do momentu znacznego pogorszenia sprawności intelektualnej pacjenta i rozwoju otępienia.

Brakuje jednoznacznych koncepcji tłumaczących mechanizm powstawania centralnego deficytu cholinergicznego. Wiadomo, że powszechnie stosowane przez pacjentów leki mogą wywołać lub nasilić centralną cholinergiczną deplecję, spowodowaną przez zmiany neurodegeneracyjne rozwijające się w starszym wieku, oraz częstą wśród geriatrycznych chorych hipoksję mózgowia [8–11]. Przeprowadzona przez Tune i wsp. analiza wpływu najczęściej zażywanych leków dotyczy właśnie tego problemu [12]. Z wstępnie sformułowanej przez *Health Care Financing Administration* (HCFA) listy 225 leków wybrano 25 preparatów najczęściej przepisywanych w grupie geriatrycznej [12]. Właściwości antycholinergiczne każdego z nich były kwantyfikowane dla standardowego stężenia (10/–8 mmol/l) każdej z badanych substancji przy użyciu radioreceptorów antymuskarynowyc [13]. Wyniki ujednolicono poprzez wyrażenie ich w ekwiwalentach atropinowyc (ng/ml atropinowego ekwiwalentu), co umożliwiło porównanie siły ich działania. Spośród 25 najczęściej przepisywanych starszym pacjentom leków aż 14 posiadało oznaczalne właściwości antycholinergiczne, a 10 powodowało zaburzenia pamięci świeżej i uwagi w grupie kontrolnej złożonej z osób zdrowyc powyżej 65. roku życia [12] (tab. 1).

Również opracowania przedstawione przez Tollefson i wsp. oraz Han i wsp. [14, 15] wydają się pomocne w sformułowaniu teorii dotyczącej roli farmakoterapii o właściwościach antycholinergicznyc w wywoływaniu majaczenia. Do badania Tollefson i wsp. włączono 34 pacjentów (rezydenci domu opieki), z których każdy stosował przez co najmniej 2 tygodnie więcej niż 1 lek o właściwościach antycholinergicznyc [14]. Badanych chorych podzielono losowo na dwie grupy — interwencyjną i nieinterwencyjną. „Interwencja” polegała na 25-procentowej redukcji podaży leków o właściwościach antycholinergicznyc (ACH). W grupie kontrolnej nie modyfikowano dotychczasowego leczenia (brak interwencji). W obu grupach, przed interwencją i po interwencji, przeprowadzono testy psychometryczne (m.in.: WMSF, *Wechsler Memory scale-digits forward*; SDC, *Saskatoon Delirium Checklist*; PGDRS, *Psychogeriatric Dependency Rating Scale* oraz MMSE, *Mini-Mental Sta-*

**Tabela 1.** Zestawienie leków o właściwościach antycholinergicznym stosowanych w grupie pacjentów w podeszłym wieku [12]**Table 1.** Comparison of drugs with potential anticholinergic qualities used among elderly patients [12]

Leki odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń pamięci i uwagi w badanej grupie	Leki generujące oznaczalny poziom aktywności antycholinergicznej
Ranitydyna	Ranitydyna Cymetydyna
Kodeina	Kodeina
Dipirydamol	Dipirydamol
Warfaryna	Warfaryna
Azotany izosorbidu	Azotany izosorbidu
Teofilina	Teofilina
Nifedypina	Nifedypina
Digoksyna	Digoksyna
Prednizolon	Prednizolon
	Furosemid
	Diuretyki tiazydowe
	Kaptopril

Opracowano na podstawie: Tune L. i wsp. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 1393–1394

te Examination). W grupie pensjonariuszy poddanych interwencji (n = 15) uzyskano istotną statystycznie poprawę funkcji poznawczych wyrażoną poprzez uzyskanie wyższych wyników w SDC i WMSF. Poprawa wyników MMSE nie uzyskała istotności statystycznej [14].

Potwierdzeniem hipotezy o groźnych dla centralnej równowagi cholinergicznym konsekwencjach podaży ACH jest również wynik badania prospektywnego Han i wsp. [15]. Do projektu włączono 278 pacjentów powyżej 65. roku życia, u których wystąpiło majaczenie. Okres obserwacji wynosił maksymalnie 8 tygodni. Podczas hospitalizacji oceniano ciężkość majaczenia przy użyciu skali *Delirium Index* (DI), opartej na teście *Confusion Assessment Method* (CAM). Punktację uzyskaną w skali DI analizowano następnie w skojarzeniu z dokumentacją medyczną pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem ekspozycji na leki o właściwościach antycholinergicznym, jak również na inne stosowane preparaty. Analizie końcowej poddano pierwsze 21 dni hospitalizacji pacjentów, określając zależność pomiędzy podawanymi lekami, ich mocą antycholinergiczną (określaną przy użyciu *Anticholinergic Drug Scale*) i zaobserwowanym w następnym dniu stopniem ciężkości majaczenia. Potwierdzono związek pomiędzy nasileniem objawów delirium a ekspozycją na leki o właściwościach potencjalnie antycholinergicznym [15].

Przyjmując hipotezę, że leki o właściwościach antycholinergicznym odgrywają rolę w wyzwalaniu delirium w grupie starszych pacjentów, stosowną inter-

wencją terapeutyczną wydaje się redukcja bądź optymalizacja leczenia. Wyniki epidemiologiczno-klinicznych badań retrospektywnym przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących leczenie o właściwościach modyfikujących osoczną aktywność antycholinergiczną są jednak niejednoznaczne. Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone przez Schora i wsp. w grupie starszych zinstytucjonalizowanych pacjentów nie wykazało związku pomiędzy przyjmowaną przez nich terapią ACH a ryzykiem i częstością występowania delirium [16]. Francis i wsp. w badaniu obejmującym starszych hospitalizowanych chorych potwierdzili wyższą, ale nieistotną statystycznie różnicę w częstości przyjmowania preparatów ACH między pacjentami z objawami delirium i grupą kontrolną nieprezentującą zaburzeń poznawczych [17].

Istnieje również alternatywna hipoteza, przedstawiona i potwierdzona w badaniach Flackera i wsp., która dotyczy występowania *in vivo* endogennym substancji o właściwościach antycholinergicznym [18]. Teoria ta wydaje się uzupełniać wiedzę dotyczącą mechanizmów depresji układu cholinergicznym w patogenezie majaczenia. Do badania przeprowadzonego przez Flackera zakwalifikowano 22 pensjonariuszy domu opieki, u których wystąpił stan zapalny [18]. Grupę chorych stanowili pacjenci z: wirusową infekcją dróg oddechowych, zapaleniem płuc, infekcją żołądkowo-jelitową, zapaleniem tkanki podskórnej, infekcją dróg moczowych, gorączką o niewyjaśnionej etiologii. Majaczenie odnotowano u 8 spośród

22 gorączkujących chorych (36%). Wszystkim pacjentom, równocześnie z oceną psychogeriatryczną, pobrano próbki krwi, aby zmierzyć osoczną aktywność antycholinergiczną (SAA, *serum anticholinergic activity*), którą następnie przeliczono na odpowiadający jej ekwiwalent atropinowy. Identyczne procedury wykonano w badaniu kontrolnym po upływie 1 miesiąca od momentu wystąpienia gorączki. Delirium w momencie kontroli rozpoznano u 1 chorego. Spadek osoczowej aktywności antycholinergicznej (SAA) zaobserwowano u 7 z 8 splątanych pacjentów i, co ciekawe, u 13 spośród 14 chorych, u których nie odnotowano epizodu majaczenia. Zwraca zatem uwagę fakt, że poziom SAA u chorych, u których wystąpiło delirium, nie różnił się znacząco od poziomu SAA w grupie kontrolnej i mógł odpowiadać niespecyficznemu odpowiedzi obronnej organizmu na stres, jakim był proces zapalny [18].

Flacker i wsp. potwierdzili tę obserwację w kolejnych badaniach [19]. Spośród 612 chorych hospitalizowanych z różnych przyczyn na oddziale ogólnym wyłoniono grupę 10 pacjentów, u których na podstawie zapisów z dostępnej dokumentacji medycznej, wywiadu z lekarzem prowadzącym i rodziną wykluczono ekspozycję na ACH w przeciągu tygodnia poprzedzającego hospitalizację. Aby uniknąć nieprzewidywalnego efektu kumulacyjnego podawanych leków, z badania wykluczono chorych przyjmujących 6 i więcej preparatów. W drugiej dobie hospitalizacji oznaczono poziom SAA, stwierdzając jej obecność u 8 z 10 chorych nieprzyjmujących ACH, w tym u 1 pacjenta niezajmującego żadnych leków na stałe. Przyczynami hospitalizacji były: zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, odwodnienie, delirium, zakażenie *Clostridium difficile*. Obecność oznaczonego poziomu SAA u pacjentów z trwającym procesem infekcyjnym, u których nie modyfikowano dotychczasowego schematu leczenia i którzy nie przyjmowali preparatów ACH, należałoby przypisać najprawdopodobniej zmienionej przez gorączkę farmakokinetyce stosowanych u chorych leków [19]. Pewną rolę w generowaniu SAA mogą odgrywać zatem również substancje uwalniane w organizmie w trakcie infekcyjnych stanów chorobowych. Dotychczas wyodrębniono naturalnie występujące substancje, takie jak: dynorfina A, zasadowe białko mieliny i protamina, które *in vitro* wykazują aktywność antymuskarynową [19]. Najnowsze badania wydają się potwierdzać występowanie w stanach katabolicznych takich aktywności *in vivo*.

Mechanizm powstawania centralnego deficytu cholinergicznego jest trudny do wyjaśnienia. Przyjmuje

się, że na powstawanie majaczenia może wpływać stosowane przez pacjenta leczenie, ze szczególnym naciskiem na preparaty o potencjalnych właściwościach antycholinergicznym. Podkreśla się możliwe niebezpieczeństwo wynikające ze stosowania terapii wielolekowej, w związku z trudnym do przewidzenia efektem kumulacyjnym tych leków. Najnowsze badania potwierdzają istnienie endogennych substancji cechujących się właściwościami antycholinergicznymi, które mogą być uwalniane w organizmie chorego w odpowiedzi na stres kataboliczny i przyczyniać się do rozwoju majaczenia. Przedstawione hipotezy wymagają jednak dalszych badań, w celu ostatecznego sformułowania teorii rozwoju delirium.

Interesującym podsumowaniem rozważań dotyczących roli nieprawidłowości w cholinergicznym neurotransmisji w powstawaniu majaczenia jest przegląd publikacji powstałych w latach 1966–2008 i opublikowanych w bazie MEDLINE. Autorzy opracowania jednoznacznie wskazują na zależność pomiędzy stosowaniem leków o właściwościach antycholinergicznym i możliwością upośledzenia funkcji poznawczych, w tym rozwojem delirium [20].

### Serotonina

Serotonina, jako jeden z dominujących neurotransmiterów monoaminergicznym, przyczynia się do utrzymania neuronalnej homeostazy. Odpowiada za prawidłowe kształtowanie się funkcji poznawczych, czuwania i nastroju, które mogą być zaburzone w majaczeniu [3].

Mimo rozbieżnych opinii dotyczących możliwych mechanizmów rozwoju majaczenia i udziału w nich serotoniny, przyjmuje się za prawdopodobną hipotezę serotoninowego deficytu w splątaniu.

Patogenezę delirium mogą wyjaśniać nieprawidłowości osoczowego stężenia dużych obojętnych aminokwasów (LNAA, *Large Neutral Aminoacids*), które powodują zaburzenia przekaźnictwa serotoninergicznego [3, 21]. Hipoteza centralnego deficytu serotoninergicznego jest związana ze specyficznymi właściwościami dużych obojętnych aminokwasów osoczowych (LNAA, *large neutral amino acids*). Wszystkie LNAA, tj.: izoleucyna, leucyna, metionina, fenyloalana, tryptofan, tyrozyna, walina, przedostają się do mózgu w mechanizmie kompetycji względem wspólnego dla całej grupy rozpuszczalnego nośnika. Skutkiem tego jest wzrost mózgowego stężenia aminokwasu skorelowany ze wzrostem jego stężenia w surowicy [21]. Do utrzymania prawidłowej homeostazy serotoninergicznym niezbędny jest nieprzerwany napływ prekursora, jaki stanowi tryptofan (TRP), który

po mózgowej hydroksylacji ulegnie przekształceniu w serotoninę.

W konsekwencji osoczowy stosunek TRP do innych LNAA [TRP/another LNAA] reguluje nie tylko mózgowy napływ prekursora, lecz także ostateczne ośrodkowe stężenie serotoniny.

Stany kataboliczne predysponujące do wystąpienia majaczenia zaburzą równowagę fizjologiczną w zakresie stężeń dużych obojętnych aminokwasów, przesuując ją w stronę obniżenia osoczowego stężenia TRP, z podwyższeniem niebezpiecznej dla mózgowego metabolizmu fenylalaniny (PHE) [3].

Prospektywne badanie Flackera i wsp. przeprowadzone w grupie 21 wysoko gorączkujących chorych jest związane z tą hipotezą [21]. Do badania włączono gorączkujących chorych, u których w chwili przyjęcia do szpitala oznaczono osoczowe stężenie LNAA. Wynik porównano z wartością uzyskaną w badaniu kontrolnym po upływie 1 miesiąca (w tej samej całej 21-osobowej grupie). Kwalifikacji pacjentów dokonano przy użyciu testu *Cognitive Performance Scale* (CPS), włączając do badania chorych, którzy osiągnęli wyniki 0–3 w CPS (pacjenci z zaburzeniami poznawczymi do poziomu otępienia o umiarkowanym stopniu zaawansowania). W czasie hospitalizacji chorzy byli poddawani standardowej ocenie psychogeriatrycznej przy użyciu MMSE i *Delirium Symptom Interview* (DSI). U 7 pacjentów z grupy 21 badanych wystąpił zespół objawów klinicznych spełniających kryteria majaczenia. Delirium ustąpiło u wszystkich chorych objętych badaniem kontrolnym. Stwierdzono wyższy, lecz nieistotny statystycznie iloraz wyjściowego stężenia fenylalaniny do wyjściowego stężenia dużych obojętnych aminokwasów [PHE/LNAA] u chorych z delirium w stosunku do pacjentów, u których nie odnotowano splątania. Pacjenci po przebytych epizodach delirium mieli wyższe stężenie osoczowego [PHE/LNAA] również po wyzdrowieniu, ale wynik ten także nie osiągnął progu istotności statystycznej. W obu grupach pacjentów odnotowano wyższe stężenie osoczowej PHE w trakcie trwania procesu infekcyjnego niż po wyzdrowieniu. Co interesujące, u pacjentów, u których nie wystąpiło majaczenie, stężenie LNAA innych niż fenylalanina (nie-PHE LNAA) wzrastał w miarę rekonwalescencji, podczas gdy u pacjentów z majaczeniem — obniżał się [21]. Podsumowując obserwację, stwierdzono, że wzrost osoczowego stężenia [PHE/LNAA] w trakcie infekcji okazał się niespecyficzny dla delirium, potwierdzając tym samym hipotezę wzrostu osoczowej PHE jako reakcji na toczącą się w organizmie infekcję. Uwzględniając zaobserwowane bez istotności statystycznej,

wyższe stężenie [PHE/LNAA] u majaczących pacjentów po wyzdrowieniu w stosunku do grupy kontrolnej, można wysunąć hipotezę o roli osoczowego stężenia PHE, predysponującego do wystąpienia delirium u gorączkujących chorych. Podwyższone stężenie [PHE/LNAA] może bowiem promować szybsze uzyskanie progu stężeń PHE, przy których dochodzi do nieprawidłowości w centralnej neurotransmisji, wyczerpania kompensacyjnych możliwości ustroju i rozwoju delirium [21].

Hipoteza dotycząca wpływu nieprawidłowości osoczowego stężenia prekursorów aminokwasów na rozwój majaczenia jest rozwijana także w innych niż geriatryczne grupach pacjentów. Wykazano zależność pomiędzy obniżonym, mierzonym pooperacyjnie (w drugiej dobie po zabiegu chirurgicznym) stężeniem osoczowego tryptofanu a częstością rozwoju majaczenia:  $29,9 \pm 13,3$  ug/ml v.  $48,5 \pm 19,8$  ug/ml, odpowiednio w grupie pacjentów, u których rozwinęło się delirium, oraz osób bez majaczenia;  $p = 0,001$  [22].

W celu wyjaśnienia patomechanizmu majaczenia przeprowadzono również badanie polegające na oznaczeniu w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) stężenia metabolitu serotoninowego, jakim jest kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA) [23]. Zaobserwowany wzrost 5-HIAA w PMR nie jest uwzględniany w dalszych analizach dotyczących patofizjologii delirium ze względu na nieprawidłowości metodologiczne badania. Wyznaczenie przez autorów badania grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych uniemożliwia jednoznaczne stwierdzenie, czy podwyższenie stężenia 5-HIAA w PMR należy łączyć z patomechanizmem delirium, czy jedynie z niespecyficzną odpowiedzią na proces zapalny współistniejący u majaczących pacjentów [23].

Badania centralnej neurotransmisji serotoninergicznej mogą okazać się kluczowe w potwierdzeniu neurohormonalnych podstaw patogenezy majaczenia. Mimo braku jednoznacznej konkluzji dotyczącej mechanizmu deficytu serotoninergicznego w rozwoju delirium, są podejmowane próby nowoczesnej terapii z zastosowaniem dożylnych infuzji L-TRP. Leczenie to znajduje uzasadnienie w wynikach badań opublikowanych przez van der Mast i wsp. oraz Hebenstreit i wsp. [24, 25]. Pierwsi z wymienionych badaczy przeprowadzili analizę prospektywną losów 296 pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym, która wskazuje na związek częstości rozwoju delirium z obserwowanym pooperacyjnie obniżonym stężeniem osoczowego [TRP/LNAA] [24]. Obiecujące wydają się również wyniki analizy retrospektywnej prze-

prowadzonej w grupie 32 chorych z wczesnymi symptomami *delirium tremens*, u których po interwencji z codziennym podaniem infuzji L-TRP nastąpiła poprawa MMSE, normalizacja cyklu sen–czuwanie, a także odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na leki uspokajające [25].

### Szlaki przemian melatoniny a podtypy delirium

Potwierdzenie istoty dysregulacji serotonergicznego w procesie powstania delirium stanowią również badania dotyczące roli melatoniny w wyzwalaniu majaczenia. Melatonina odpowiada za utrzymywanie prawidłowego rytmu sen–czuwanie i jeśli jest syntetyzowana oraz wydzielana we właściwych proporcjach, chroni organizm przed deprywacją snu, a w konsekwencji — przed sennością, dysforią oraz słabym przystosowaniem społecznym [26].

Analizując istotę nieprawidłowości leżących u podstawy delirium, ciekawa okazuje się koncepcja dotycząca relacji pomiędzy podtypami klinicznych manifestacji delirium a stężeniem metabolitów melatoniny w moczu [26, 27]. Melatonina to neurotransmitter o bardzo krótkim okresie półtrwania; metabolizowana jest w wątrobie; po koniugacji z kwasem glukuronowym i sulfuronowym usuwa się ją z organizmu z moczem. Najbardziej miarodajnym i najczulszym wskaźnikiem osoczowego stężenia melatoniny jest stężenie jej metabolitu, 6-sulfatoksymelatoniny (6-SMT), w moczu [26].

W prospektywnej analizie Balan i wsp. przebadali, a następnie zaklasyfikowali zgodnie z proponowanym przez Lipowskiego modelem trzech manifestacji klinicznych 31 chorych cierpiących z powodu delirium [26]. Badaną grupę stanowiło 7 chorych z hiperaktywną, 10 z hipoaktywną i 14 z mieszaną postacią majaczenia. Delirium zdiagnozowano przy użyciu testu *Delirium Rating Scale* (DRS). U każdego włączonego do badania pacjenta wykonano dwukrotnie dobową zbiórkę moczu, w którym oznaczono stężenie 6-SMT. Otrzymane w chwili wystąpienia delirium (DRS — 14 pkt) stężenie 6-SMT porównano z wartością uzyskaną w pomiarze wykonanym po ustąpieniu ostrych objawów majaczenia (DRS — 6 pkt). Kierując się założeniem, że wydzielanie melatoniny jest indukowane nie tylko różnorodnymi, nie do końca sprecyzowanymi czynnikami zewnętrznymi, ale wynika również z uwarunkowań genetycznych pacjenta, przyjęto, że każdy badany po wyzdrowieniu stanowi swoją własną grupę kontrolną. Wśród chorych z hiperaktywną manifestacją delirium zaobserwowano obniżone w trakcie występowania objawów maja-

czenia stężenie 6-SMT. Przeciwnie, w grupie pacjentów z manifestacją hipoaktywną delirium odnotowano wyższe stężenia metabolitu melatoniny — w stosunku do wartości odnotowanych w grupie kontrolnej. Nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu metabolitów melatoniny u pacjentów z mieszaną (hiper-hipoaktywną) manifestacją majaczenia [26]. Przedstawione wyniki badania potwierdzają założenie, że hipoaktywna postać delirium może wiązać się z dużym wyrzutem melatoniny. Zwiększona produkcja melatoniny, używając substratu, jakim jest serotonina, osłabia ośrodkowe przekąźnictwo serotonergiczne. Poprzez wzrost zużycia serotoniny wyczerpuje jednocześnie rezerwy jej osoczowego prekursora, to jest TRP [27].

Pytanie, co w przypadku odmiennej, hiperaktywnej formy majaczenia przekierunkowuje istniejące naturalnie szlaki przemian od TRP poprzez serotoninę do melatoniny. U takich pacjentów zostaje włączona alternatywna, poboczna droga metabolizmu TRP do odpowiedzialnej za powstawanie u nich objawów psychotycznych N,N'-dimetylotryptaminy. Tryptofan zostaje przekierowany w cykl przemian z pominięciem szlaku prowadzącego do powstawania melatoniny, kosztem konkurencyjnie przebiegających dekarboksylacji i metylacji, wiodących do nieprawidłowego metabolitu TRP, jakim jest psychoaktywna N,N'-dimetylotryptamina [27].

Potwierdzona obserwacją, choć nie do końca zdefiniowana rola melatoniny w patogenezie objawów delirium wyznacza nowe możliwości interwencji terapeutycznych.

### Inne neurotransmitery

Układ ośrodkowego przekąźnictwa dopaminergicznego może być zaangażowany w rozwój majaczenia poprzez swój regulacyjny wpływ na uwalnianie acetylocholino [3]. Podejrzenia się, że leki o aktywności dopaminergicznej biorą udział w genezie delirium, zaś antagonistów dopaminergicznych używa się do opamiętania ostrych symptomów majaczenia [3].

Inne ośrodkowe neurotransmitery, jak: norepinefryna, kwas gamma-aminomasłowy, glutaminy czy endogenne opioidy, poprzez interakcję ze szlakami dopaminergicznymi i cholinergicznymi przyczyniają się niewątpliwie do rozwoju zaburzeń obserwowanych w przebiegu majaczenia; pozostają jednak jak do tej pory słabo poznane [3].

Zapalne cytokiny: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  oraz interferon mogą przyczyniać się do rozwoju delirium poprzez swój wpływ na przepuszczalność bariery krew–mózg oraz zmiany w centralnej transmisji [3, 28].

**Tabela 2.** Podsumowanie hipotez powstawania delirium**Table 2.** The summary of the probable pathomechanisms of delirium genesis

Układ centralnej neurotransmisji zaangażowany w powstawanie delirium	Pozycje piśmiennictwa (opis badań w tekście)
Centralny układ cholinergiczny: • osłabienie centralnego przewodnictwa cholinergicznego	[12, 14, 15, 18, 19]
Centralny układ serotonergiczny: • osłabienie centralnego przewodnictwa serotonergicznego • wzmocnienie centralnego przewodnictwa serotonergicznego	[21, 23 25]
Melatonina: • osłabienie centralnego przewodnictwa serotonergicznego poprzez nieprawidłowości w syntezie melatoniny	[26]

Stres, jakiemu poddany jest organizm w trakcie współwystępujących z delirium stanów chorobowych, promuje aktywację układu współczulnego, pobudza oś podwzgórze–prysadka–nadnercza, generując tym samym hiperkortyzolizm, kojarzony poprzez swój wpływ na receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub> z wywoływaniem majaczenia [29].

### Podsumowanie

W artykule zawarto przegląd prawdopodobnych neurohormonalnych mechanizmów wyzwalania delirium (tab. 2). Szerzej omówiono zaburzenia układów cholinergicznego, serotoninowego oraz me-

latoninowej neurotransmisji, podczas gdy o zaburzeniach układów GABA i dopaminergicznego tylko wspomniano. Żadna z przedstawionych w artykule koncepcji nie tłumaczy w pełni procesów neurohormonalnych przyczyniających się do wyzwalania delirium, a za prawdopodobny można uznać niejako „sumacyjny wpływ” całej centralnej neurotransmisji, będącej obecnie przedmiotem intensywnych badań naukowych.

Ze względu na ogromną wagę problemu, jakim jest majaczenie, niezbędne wydają się dalsze badania dotyczące nieprawidłowości w zakresie neuroprzewodnictwa w ośrodkowym układzie nerwowym.

### Streszczenie

Majaczenie jest ostrym zaburzeniem neuropsychiatrycznym występującym często u chorych w wieku podeszłym. Częstość występowania zaburzenia, implikacje zdrowotne oraz społeczne skłaniają do poszukiwania wyjaśnień dotyczących patofizjologii powstawania majaczenia.

W artykule przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych w grupach chorych leczonych w jednostkach szpitalnych bądź opiekuńczych, u których delirium wystąpiło zarówno przed leczeniem stacjonarnym, jak i w trakcie leczenia stacjonarnego.

W pracy zawarto też przegląd informacji na temat możliwych patomechanizmów powstawania delirium. Za prawdopodobne mechanizmy rozwoju majaczenia przyjmuje się zaburzenia układów centralnej neurotransmisji, takich jak: układ cholinergiczny, serotonergiczny oraz dopaminergiczny. Norepinefryna, kwas gamma-aminomasłowy, glutaminy oraz endogenne opioidy pełnią regulatorową funkcję w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływając na uwalnianie mózgowych neuroprzekazników.

W artykule podano krótki opis podtypów delirium. Typy manifestacji klinicznych majaczenia przedstawiono zgodnie z modelem Lipowskiego, wyróżniającym postać hiperaktywną, hipoaktywną oraz mieszaną. Przedstawiono zależność pomiędzy prezentowanym przez pacjentów hiper- lub hipoaktywnym fenotypem majaczenia a odpowiednio do niego obniżonym lub podwyższonym stężeniem 6-sulfatoksymelatoniny w moczu, będącej metabolitem melatoniny.

Omówiono wpływ często stosowanych w geriatricznym leków (mających potencjalne właściwości antycholinergiczne) na zaburzenia centralnej neurotransmisji cholinergicznego, której przypisuje się kluczową rolę w patogenezie majaczenia.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 4: 161–168

**słowa kluczowe:** delirium, majaczenie, patomechanizm delirium, patofizjologia delirium

## Písmiennictwo

1. Szczudlik A., Liberski P.P., Barcikowska M. Otepienie. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004; 67–70.
2. Inouye S.K. Delirium in Older Persons. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1157–1165.
3. Flacker J.M., Lipsitz L.A. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 1999; 54A: B239–B246.
4. de Rooij S.E., Schuurmans M.J., van der Mast R.C., Levi M. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: 609–615.
5. Marcantonio E.R., Rudolph J.L., Culley D., Crosby G., Alsop D., Inouye S.K. Serum biomarkers for delirium. *J. Gerontol.* 2006; 61A: 1281–1286.
6. Inouye S.K., Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J. Gerontol. Med. Sci.* 2006; 61A: 1277–1280.
7. Tune L.E., Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 342–344.
8. Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 412–415.
9. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 388–393.
10. Trzepacz P. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 330–334.
11. Hsieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R. i wsp. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J. Gerontol.* 2008; 63A; 7: 764–772.
12. Tune L., Carr S., Hoag E., Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 1393–1394.
13. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic Activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 1481–1486.
14. Tollefson G.D., Montague-Clouse J., Lancaster S.P. The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in an elderly nursing home population. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1991; 3: 314–319.
15. Han L., McCusker J., Cole M., Abrahamowicz M., Primeau F., Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1099–1105.
16. Schor J.D., Levkoff S.E., Lipsitz L.A. i wsp. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992; 267: 827–833.
17. Francis J., Martin D., Kapoor W.N. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097–1101.
18. Flacker J.M., Lipsitz L.A. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J. Gerontol. Med. Sci.* 1999; 54A: M12–M16.
19. Flacker J.M., Wei J.Y. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J. Gerontol. Med. Sci.* 2001; 56A: M353–M355.
20. Campbell N., Boustani M., Limbil T. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin. Interv. Aging* 2009; 4: 225–233.
21. Flacker J.M., Lipsitz L.A. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2000; 55A: B249–B252.
22. Robinson T.N., Raeburn C.D., Angles E.M. i wsp. Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly. *Am. J. Surg.* 2008; 196: 670–674.
23. Koponen H.J. Neurochemistry and delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 339–341.
24. van der Mast R.C., van den Boeck W.W., Fekkes D., Peplinkhuizen L., Roest F.H.J. Delirium after cardiac surgery: the possible role of tryptophan in relation to other large neutral amino acids. W: Fillippini G.A. (red.). *Recent Advances in Tryptophan Research*. New York: Plenum 1996; 93–96.
25. Hebenstreit G.F., Fellerer G.F., Twerdy B., Pfeiffer K.P., Zaadavec S., Ferdinand P. L-tryptophan bei pradeliranten und deliranten Zustandsbildern. *Infusionstherapie* 1989; 16: 92–96.
26. Balan S., Leibovitz A., Zila S.O. i wsp. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 363–366.
27. Lewis M.C., Barnett S.R. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med. Hypotheses* 2004; 63: 402–406.
28. Karlidag R., Unal S., Sezer O.H. i wsp. The role of oxidative stress in postoperative delirium. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2006; 28: 418–423.
29. Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 345–349.