

## PATOFIZIOLOGIJA DELIRIJA

TAJANA ZAH BOGOVIĆ<sup>1</sup>, DINKO TONKOVIĆ, ANTE SEKULIĆ<sup>1</sup>, DANIELA BANDIĆ-PAVLOVIĆ<sup>1</sup>,  
ROBERT BARONICA<sup>1</sup>, MARKO BOGOVIĆ<sup>2</sup>, SANJA SAKAN<sup>1</sup>, INA FILIPOVIĆ GRČIĆ<sup>1</sup> i  
BORIS TOMAŠEVIĆ<sup>1</sup>

*Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje "Sv. Duh", <sup>1</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb i <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Danas je razumijevanje patofizioloških mehanizama delirija još uvijek ograničeno, ali postoji više obećavajućih hipoteza. Smatra se da biomarkeri osjetljivi na smrt neurona ili glija stanica dobro ukazuju na delirij. Za više neurotransmitera se podrazumijeva da su uključeni u stanje delirija s najvećim naglaskom na acetilkolin i dopamin koji djeluju na suprotne načine, acetilkolin smanjuje podražljivost neurona, a dopamin je povećava. Ostali neurotransmiteri koji vjerojatno imaju ulogu u patogenezi delirija su: gamma-aminobutirična kiselina, glutamat kao i svi monoamini. Sepsa koja vodi do sindroma sustavnog upalnog odgovora često se prezentira delirijem i možda je i najčešći uzročni čimbenik za delirij u JIL-u uz sedative i analgetike kao najzastupljenije jatrogene čimbenike rizika. Bolesnici koji su dobivali benzodiazepine imaju veću vjerojatnost da će imati postoperativni delirij nego oni koji nisu. Postoperativne kognitivne promjene su češće u starijih nego u mlađih bolesnika, a može ih se kategorizirati kao postoperativni delirij, postoperativna kognitivna disfunkcija i demencija. Mehanizmi odgovorni za postoperativne kognitivne promjene nisu u potpunosti poznati, ali sigurno je da su multifaktorski. Čimbenici rizika mogu se vezati uz karakteristike bolesnika, vrstu operacije i tip anestezije.

**Ključne riječi:** delirij, JIL, postoperativna kognitivna disfunkcija, anestezija, kirurgija, rizični faktori

Adresa za dopisivanje: Tajana Zah Bogović, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: [tajana.zah.bogovic@mef.hr](mailto:tajana.zah.bogovic@mef.hr)

### UVOD

Danas je razumijevanje patofizioloških mehanizama delirija još uvijek ograničeno, ali postoji više obećavajućih hipoteza. Vjerojatno je najbolje patofiziologiju delirija objasniti multifaktorskim modelom koji podrazumijeva složene međuodnose između okidača i rizičnih faktora. U jednom rukopisu nije moguće iznijeti sve teorije, stoga je fokus ovdje na sljedećem: biomarkeri i neurotransmiteri, smanjen oksidativni metabolizam i smanjen cerebralni protok krvi, upala i sepsa, sedativi i analgetici, kirurški čimbenici i postoperativna kognitivna disfunkcija (POKD).

### BIOMARKERI

Nekoliko istraživanja ukazuje da delirij uzrokuje oštećenja mozga (1-4). Zbog toga se smatra da biomarkeri kao što su neuron-specifične enolaze, S-100 beta i živčani tau protein osjetljivi na smrt neurona ili glija stanica dobro ukazuju na delirij. Konkretno, S-100 beta je povezan s postoperativnom kognitivnom disfunkcijom (4).

Ostale teorije predlažu da neki metaboliti koji su važni za funkcioniranje mozga mogu poslužiti kao potencijalni biomarkeri delirija (5-7). Visoka razina serumskog fenilalanina i niska serumskog triptofana povezane su s delirijem (8,9). Metaboliti melatonina u urinu su viši u osoba s hipoaktivnim tipom delirija, a

niži u onih s hiperaktivnim delirijem (10). Jedno istraživanje je pokazalo (9) da koncentracije velikih neutralnih aminokiselina imaju utjecaj na razinu serotonina u mozgu i na delirij.

Drugi potencijalni biljeg je melatonin (10). Njega izlučuje epifiza i može također biti povezan s poremećajima spavanja koji su zajednički deliriju (11). Kortizol također može biti povezan s delirijem (12). Visoka razina stresa nastala zbog okruženja jedinice intenzivnog liječenja (JIL) može aktivirati simpatički živčani sustav, lučenje kortizola i drugih hormona stresa (12). Visoka razina kateholamina je povezana s delirijem tremensom, ali rezultati su manje jasni glede delirija u JIL-u. Budući da stres u JIL-u može biti intenzivan, ali je kraćeg trajanja od stanja obično povezanih s kortizolom (npr. depresije), povezanost između kortizola i delirija može biti manje jasna. Druga je mogućnost da se povezanost između delirija i hormona stresa može samo manifestirati na visokim ili niskim razinama.

## NEUROTRANSMITERI

Za delirij se smatra da je neurobihevioralna manifestacija neravnoteže u sintezi, otpuštanju i inaktivaciji neurotransmitera koji inače kontroliraju kognitivne funkcije, ponašanje i raspoloženja. Podrazumijeva se da je u stanje delirija uključeno više neurotransmitera s najvećim naglaskom na acetilkolin i dopamin koji djeluju na suprotne načine; acetilkolin smanjuje podražljivost neurona, a dopamin je povećava. Neravnoteža jednog ili oba neurotransmitera dovodi do neuronalne nestabilnosti i nepredvidljive neurotransmisije. Naime, višak dopamina ili manjak acetilkolina su povezani s delirijem.

Najvažniji neurotransmiter u retikularnom aktivacijskom sustavu (RAS) je acetilkolin, relativni manjak kolinergičkih rezervi u starijih osoba (npr. zbog mikrovaskularne bolesti ili zbog atrofije mozga) mogu biti neuralni temelj povećanog rizika od delirija u gerijatrijskoj populaciji. Lijekovi s antikolinergičkom aktivnosti vjerojatno narušavaju taj sustav još više. Han i suradnici smatraju da su bolesnici s većom antikolinergičkom aktivnosti zbog nuspojave lijekova pod većim rizikom za delirij (13). Neki znanstvenici sumnjaju u relevantnost antikolinergičke aktivnosti u kognitivnim funkcijama. Biljeg "serumska antikolinergička aktivnost" (SAA) razvijen je kao biološki indikator za otkrivanje antikolinergičkih procesa. Za SAA se vjeruje da može prijeći krvno-moždanu barijeru i u nekoliko se kliničkih studija izvjestilo o vezi između učestalosti delirija i razini SAA-a (14-16). Prigodom smanjenog oksidativnog metabolizma dopaminski neuroni oslobađaju veće količine dopamina, njegova naknadna ponovna pohrana i izvanstanični metabolizam su

također poremećeni. Teorijski, dopamin kod visokih koncentracija olakšava ekscitatorne učinke glutamata. Dodatno komplicira činjenica da postoje različiti podtipovi receptora (npr. D2 u odnosu na D4 receptore), koji različito utječu na ponašanje, budući da različiti dijelovi mozga imaju veće koncentracije dopaminskih liganda. Ostali neurotransmiteri koji vjerojatno imaju ulogu u patogenezi delirija su: gama-aminobutirična kiselina (GABA), glutamat, kao i svi monoamini (serotonin, noradrenalin i dopamin). GABA, primarni inhibitorni neurotransmiter u CNS-u, ima snažan utjecaj. Nekoliko lijekova najčešće propisivanih u JIL-u (npr. benzodiazepini i propofol) imaju visok afinitet za receptore GABA-e u ključnim područjima kao što je moždano deblo. Smanjeni oksidativni metabolizam smanjuje moždani protok krvi. Engel i Romano su proveli istraživanja koja su pokazala da je delirij povezan s difuznim usporavanjima na EEG-u, nalaz koji predstavlja smanjenje metabolizma mozga. Oni su pretpostavili da je delirij rezultat "cerebralne insuficijencije" (globalno smanjenje cerebralnog oksidativnog metabolizma), faktora za koji se zna da je važan u patogenezi MOF-a (17). Nedavno je radiološkom dijagnostikom prikaza mozga pokazano da delirij može prije biti uzrokovan raširenom disfunkcijom mozga nego lokaliziranom. Koristeći poboljšani Xenon CT za vrijeme i nakon akutnog delirija, nađeno je da su pacijenti imali 42% smanjenje u ukupnom cerebralnom protoku krvi (CBF) i još veće smanjenje CBF-a u subkortikalnim i okcipitalnim regijama mozga. (18). Smanjenje CBF-a ukazuje da je delirij generalizirana disfunkcija mozga. Kada promjene u protoku krvi u CNS-u traju dovoljno dugo mogu izazvati apoptotične mehanizme kao što je autofagija što dovodi do oštećenja mozga i dugoročnih kognitivnih oštećenja.

## UPALA I SEPSA

Upala ima značajnu ulogu u disfunkciji više organa kod kritičnih bolesti (19) i upalne abnormalnosti uzrokovane endotoksinima i citokinima vjerojatno pridonose razvoju delirija u JIL-u. Upalni medijatori nastali tijekom kritičnih bolesti (na primjer, čimbenik nekroze tumora- $\alpha$ , interleukin-1, i drugi citokini i kemokini) pokreću kaskadu endotelnih oštećenja, tromboze i mikrovaskularnih oštećenja.

Istraživanja na životinjskim modelima su pokazala da upalni medijatori prelaze krvno-moždanu barijeru (20), povećavaju vaskularnu permeabilnost mozga (21) što dovodi do promjena na elektroencefalogramu (EEG) koje se mogu vidjeti u septičkih bolesnika s delirijem (22). Upala može potaknuti moždanu disfunkciju smanjujući moždani protok krvi zbog formiranja mikroagregata od fibrina, trombocita, neutrofila i eri-

trocita u moždanoj mikrovaskulaturi i izazivajući vazokonstrikciju cerebralne vaskulature preko aktivacije  $\alpha 1$ -adrenoceptora ili preko uplitanja u sintezu neurotransmitera i promjenu neurotransmisije.

### SEPSA

Dijagnosticirana sepsa ili samo postavljena sumnja na infekciju koja vodi do sindroma sustavnog upalnog odgovora često se prezentira delirijem i možda je najčešći uzročni čimbenik za delirij u JIL-u. Nekoliko je mogućih objašnjenja koja ukazuju da je sepsa možda put za akutnu disfunkciju CNS-a i oštećenje mozga preko degradacije krvno-moždane barijere i upale u CNS-u. Prevalencija delirija tijekom sepse je u rasponu od 9% do 71%, ovisno o definiciji. Septička upalna kaskada ima potencijal za smanjenje potrebnog kisika i hranjivih tvari koji se isporučuje stanicama jer utječe na kapilarni protok krvi (23-25). Povišene razine čimbenika nekroze tumora-alfa, interleukina-1 i drugih citokina i kemokina koji se izlučuju kao odgovor na lipopolisaharide mogu uzrokovati diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i pojačano prijanjanje leukocita na vaskularni endotel te poticati endotelna oštećenja. Sharshar i sur. smatraju da sepsom izazvana encefalopatija može nastati iz degradacije krvno-moždane barijere, što dovodi do njene povećane propusnosti (26). Oni su izvjestili da pojedinci koji su imali septički šok imaju abnormalni MR s različitim stupnjevima encefalopatije i oštećenja bijele tvari (27). Štoviše, u sepsi produljena izloženost lipopolisaharidima može narušiti sinaptički prijenos i podražljivost piramidalnih neurona u hipokampusu (28).

Da bismo bolje razumjeli kako sepsa i druge akutne infekcije mogu dovesti do delirija, bit će potrebno naći biomarkere toga procesa.

### SEDATIVI I ANALGETICI

Sedativi i analgetici su vodeći jatrogeni čimbenici rizika za razvoj delirija u JIL-u (29-32). Ti lijekovi, međutim, mogu imati niz nuspojava. Više studija je pokazalo povezanost između delirija i izloženosti sedativima i analgeticima. Više od 90% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji prima benzodiazepine i opijate (33,34) kako bi se poboljšalo oksigenaciju i ublažilo uznemirenost. Nažalost, propisivanja količina i intervali doziranja u velikoj se mjeri temelje na kliničkom iskustvu, a ne na znanstveno dokazanim smjernicama. Često se može pronaći i mlade i stare pacijente u lijekovima induciranoj deliriju (35). Marcantonio i sur. su izvjestili da bolesnici koji su dobivali benzodiazepine imaju veću

vjerojatnost da će imati postoperativni delirij nego oni koji nisu dobivali benzodiazepine (35). Dubois i sur. su pokazali su da opioidi (morfin i meperidin) mogu biti povezani s delirijem u JIL-u (36). Sedativi koji ne djeluju preko GABA receptora, kao što su  $\alpha 2$ -receptor agonisti (klonidin, deksmedetomidin) mogu smanjiti rizik za delirij u pacijenata u JIL-u u usporedbi s rizikom koji se može pripisati benzodiazepinima. Morrison i sur. su utvrdili da pacijenti koji su primali opioide ( $>10$  mg/dan parenteralno morfin sulfat ekvivalent) imaju manju vjerojatnost da će razviti delirij od pacijenata koji su primali manje analgezije (37). Razumljivo je da velike doze i proširena uporaba sedativa i analgetika često imaju za posljedicu prekomjernu sedaciju, a to može biti smanjeno, ali ne i potpuno eliminirano pomoću kliničkih protokola koji se koriste.

### KIRURŠKI ČIMBENICI I POSTOPERATIVNA KOGNITIVNA DISFUNKCIJA (POKD)

Postoperativna zbunjenost i kognitivni problemi su češći u starijih ( $>65$  godina) nego u mlađih bolesnika (38), a može ih se kategorizirati kao postoperativni delirij, postoperativna kognitivna disfunkcija (POKD) i demencija. Procjenjuje se da se poslijeoperacijski delirij događa u najmanje 20% od 12,5 milijuna osoba starijih od 65 godina koji su hospitalizirani svake godine. Postoji rastuća zabrinutost o tom problemu, jer starije osobe su najbrže rastući segment stanovništva i čine 25-30% svih kirurških zahvata. Postoperativni delirij (POD) se definira kao akutna promjena u mentalnom stanju okarakterizirana oštećenjem kognitivnih funkcija (orijentacijom, memorijom i organizacijskim sposobnostima), nemogućnošću koncentracije i održavanja pažnje, smetnjama u percepciji te utjecajem na ciklus spavanja i budnosti. Problem je još teži znajući da pacijenti koji pate od delirija imaju veći postoperativni morbiditet i mortalitet, kao i duži boravak u JIL-u, a i u bolnici, što uzrokuje veće troškove hospitalizacije. Delirij se može podijeliti u hiperaktivni (uznemireni), hipoaktivni (tihan) i mješoviti (39,40). Delirij, osobito hipoaktivni, često ostaje neotkriven (40). POKD je subtilno oštećenje pamćenja, koncentracije i obrade informacija koje se razlikuje od delirija i demencije. POKD i dalje slabo patofiziološki razumijemo. Većina onih koji razviju te simptome su bolesnici podvrgnuti kardiovaskularnim operacijama, velikim abdominalnim i ortopedskim operacijama. U kardiokirurgiji, mjehurići zraka i lipidne čestice emboliziraju arteriole u mozgu tijekom ekstrakorporalne cirkulacije. Iako je to reverzibilne prirode, endotelne ozljede ostaju trajne kao rezultat ishemizacije i stvara se lokalni perivaskularni edem koji uzrokuje povećanu difuzijsku udaljenost za kisik do živčane stanice. Mehanizmi odgovorni za postoperativne kognitivne promjene nakon nekardioki-

urških operacija nisu u potpunosti poznati, ali sigurno su multifaktorski. Potencijalni čimbenici rizika mogu se svrstati u karakteristike bolesnika, operacije i anestezije. Čimbenici koji su povezani s povećanim rizikom su poodmakla dob, senzorna deprivacija (vizualna ili slušna), nedostatak sna, društvena izolacija, fizička sputanost, korištenje urinarnog katetera, polifarmacija, korištenje psihoaktivnih droga, komorbiditeti, teška osnovna bolest (posebno infekcija, prijelom, ili moždani udar), preoperativna kognitivna oštećenja i preoperativna depresija, temperaturna abnormalnost (groznica ili hipotermija), dehidracija, pothranjenost i niski serumski albumini, šećerna bolest, fibrilacija atrijske, preoperativno uzimanje beta-blokatora, dužina zahvata, alkoholizam, korištenje benzodiazepina i nikotina (41-43). Brojne studije su pokazale da su preoperativni cerebralni infarkt ili kognitivna oštećenja čimbenici rizika za postoperativne kognitivne probleme (44,45). Satz opisuje koncept moždane rezerve, što može pomoći objasniti osjetljivost za postoperativne kognitivne probleme, veća moždana rezerva je zaštitni faktor, a manja je faktor ranjivosti koji lakše dovodi do patologije (46). Bedfordov originalni koncept da je opća anestezija odgovorna za postoperativne kognitivne probleme se još uvijek istražuje (47). Dvije velike prospektivne studije su ocjenjivale kognitivni ishod nakon regionalne u odnosu na opću anesteziju, nakon velikih operacija (48,49). Obje jasno pokazuju da tip anestezije (opća u odnosu na regionalnu) nije utjecao dugoročno na kognitivni ishod. Međutim, svi bolesnici koji su bili u regionalnoj anesteziji dobili su i intravenski opioide i sedative tijekom kirurškog zahvata. Stoga nije poznato je li regionalna anestezija bez dodatnih intravenskih lijekova nosi poboljšani postoperativni kognitivni ishod. Utjecaj intraoperacijskog korištenja remifentanila na prama fentanilu na POD zabilježili su Radtke i sur. u retrospektivnoj studiji i otkrili nižu incidenciju POD u onih koji su primili remifentanil (50). Postoji zabrinutost da udahnuti inhalacijski anestetik može promijeniti mozak na trajni način i vjerojatno ubrzati tijek Alzheimerove bolesti te doprinijeti poslijeoperacijskim kognitivnim problemima u predisponiranih pojedina (51). Sedativi koji djeluju preko GABA receptora, kao što su benzodiazepini, pridonose patofiziologiji delirija (52). Propofol može djelovati delirantno zbog djelovanja na GABA receptore kao benzodiazepini, ali čini se da postoji ovisnost o dozi (52). Pokazalo se da ketamin, klasično smatran kao anestetik s potencijalom izazivanja delirija, smanjuje incidenciju postoperativnog delirija, ako se primijeni jednom kod indukcije u anesteziju kod kardijalne kirurgije zbog popratne karakteristike anti-upalnog učinka (53). Alfa 2-agonisti, kao što su klonidin i deksmedetomidin uzrokuju sedaciju, ali ne i delirij kao benzodiazepini. Buduća istraživanja bi trebala biti usredotočena na prevenciju i liječenje poslijeoperacijskih kognitivnih problema u visoko rizičnih pacijenata.

## LITERATURA

1. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 2006; 130: 869-78.
2. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ i sur. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 937-41.
3. Hopkins RO, Jackson JC. Assessing neurocognitive outcomes after critical illness: are delirium and long-term cognitive impairments related? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 388-94.
4. Shaaban A, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-98.
5. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 213-9.
6. Avila J, Lucas JJ, Perez M i sur. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 2004; 84: 361-84.
7. Lomas JP, Dunning J. Best evidence topic report: S-100b protein levels as a predictor for long-term disability after head injury. *Emerg Med J* 2005; 22: 889-91.
8. Van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 125-31.
9. Flacker JM, Lipsitz LA. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J Gerontol Biol Sci* 2000; 55A: B249-52.
10. Balan S, Leibovitz A, Zila SO. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 363-6.
11. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129: 1468-77.
12. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Interrelationship between delirium and dementia: serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61A: 1281-6.
13. 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: 1099-105.
14. Thomas RI, Cameron DJ, Fahs MC. A prospective study of delirium and prolonged hospital stay: exploratory study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 937-40.
15. Tune LE, Damlouji NF, Holland A i sur. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981; 2: 651-3.
16. 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: 82-6.
17. Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002; 28: 369-75.
18. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 337-9.

19. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: S99-106.
20. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 461-6.
21. Huynh HK, Dorovini-Zis K. Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. *Am J Pathol* 1993; 142: 1265-78.
22. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 1984; 246: R994-R999.
23. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 23-38.
24. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Röther J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1231-4.
25. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 645-59.
26. Sharshar T, Carlier R, Bernard F i sur. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798-806.
27. Sharshar T, Carlier R, Bernard F i sur. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798-806.
28. Hellstrom IC, Danik M, Luheshi GN, Williams S. Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-1 $\beta$ -dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus* 2005; 15: 656-64.
29. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
30. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L i sur. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
31. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7.
32. Ely EW, Gautam S, Margolin R i sur. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1892-900.
33. Esteban A, Anzueto A, Frutos F i sur. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
34. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2000; 342: 1520-2.
35. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L i sur. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
36. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1297-304.
37. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M i sur. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
38. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW i sur. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
39. Godfrey A, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, O'Leighin G, Meagher D. Validating a new clinical subtyping scheme for delirium with electronic motion analysis. *Psychiatry Res* 2010; 178: 186-90.
40. Godfrey A, Conway R, Leonard M, Meagher D, O'Leighin GM. Motion analysis in delirium: a discrete approach in determining physical activity for the purpose of delirium motoric subtyping. *Med Eng Phys* 2010; 32: 101-110.
41. Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 1005-1011.
42. Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N i sur. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 379-83.
43. Katznelson R, Djaiani G, Mitsakakis N i sur. Delirium following vascular surgery: increased incidence with preoperative beta-blocker administration. *Can J Anaesth* 2009; 56:793-801.
44. Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Greene NH, Monk TG. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology* 2009; 110: 781-7.
45. Jankowski CJ, Trenerry MR, Cook DJ i sur. Cognitive and functional predictors and sequelae of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective joint arthroplasty. *Anesth Analg* 2011; 112: 1186-93.
46. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology* 1993; 7: 273-5.
47. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269: 259-63.
48. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM i sur. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
49. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44-50.
50. Radtke FM, Franck M, Lorenz M i sur. Remifentanyl reduces the incidence of postoperative delirium. *J Int Med Res* 2010; 38:1225-32.
51. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H i sur. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101: 703-9.
52. Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011; 58: 149-56.
53. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal i sur. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651-7.

## S U M M A R Y

### PATHOPHYSIOLOGY OF DELIRIUM

T. ZAH BOGOVIĆ<sup>1</sup>, D. TONKOVIĆ, A. SEKULIĆ<sup>1</sup>, D. BANDIĆ-PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, R. BARONICA<sup>1</sup>, M. BOGOVIĆ<sup>2</sup>,  
S. SAKAN<sup>1</sup>, I. FILIPOVIĆ GRČIĆ<sup>1</sup> and B. TOMAŠEVIĆ<sup>1</sup>

*University of Zagreb, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, <sup>1</sup>University of Zagreb School of Medicine, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb University Hospital Center and <sup>2</sup>University of Zagreb School of Medicine, University Department of Surgery, Zagreb, Croatia*

Today's understanding of the pathophysiological mechanisms of delirium is still limited, but there are several promising hypotheses. It is believed that biomarkers sensitive to death of neurons or glial cells indicate delirium. Several neurotransmitters are considered to be involved in the state of delirium, with greatest emphasis on acetylcholine and dopamine acting in opposite ways; acetylcholine reduces, while dopamine increases neuron excitability. Other neurotransmitters that probably play a role in the pathogenesis of delirium are GABA, glutamate and monoamines. Sepsis leading to systemic inflammatory response syndrome often presents with delirium and perhaps is the most common causal factor for delirium in intensive care unit; sedatives and analgesics are also common iatrogenic risk factors. Patients receiving benzodiazepines are more likely to have postoperative delirium than those who do not. Postoperative cognitive changes are more common in older than in younger patients, and they can be categorized as postoperative delirium, postoperative cognitive dysfunction and dementia. The mechanisms responsible for postoperative cognitive changes are not fully understood, but it is certain that they are multifactorial. Risk factors may be associated with patient characteristics, type of surgery and type of anesthesia.

*Key words:* delirium, intensive care unit, postoperative cognitive dysfunction, anesthesia, surgery, risk factors