

Fra delirium til demens: Et patofysiologisk perspektiv med hovedvekt på nevroinflammasjon

En litteraturstudie



November 2011,
v/ medisinstudent ved Universitetet i Oslo, Nathalie Bodd, kull V07,
v/ veileder Professor Torgeir Bruun Wyller

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Forkortelser | 3 |
| Abstract | 4 |
| Innledning | 5 |
| Søkestrategi | 5 |
| A. Begreper: | 6 |
| I. HVA ER KOGNISJON OG KOGNITIV SVIKT? | 6 |
| II. DELIRIUM | 6 |
| 1. Definisjon: | 6 |
| 2. Epidemiologi og risikofaktorer | 8 |
| 3. Utløsende faktorer | 9 |
| III. DEMENS: | 9 |
| 1. Definisjon: | 9 |
| 2. Epidemiologi og risikofaktorer | 10 |
| IV. RELEVANTE KLINISKE ASPEKTER VED DEMENS OG DELIRIUM: | 11 |
| 1. Skille demens og delirium klinisk | 11 |
| 2. Delirium og demens som gjensidige risikofaktorer | 11 |
| B. Patofysiologiske forhold ved delirium og demens: | 12 |
| I. IMMUNOLOGISKE RESPONSER, BLODHJERNEBARRIEREN OG NEVROINFLAMMASJON | 12 |
| 1. Immunresponser og systemisk inflammasjon | 12 |
| 2. Blod-hjerne-barrieren | 13 |
| 3. Mikroglia og nevroinflammasjon | 13 |
| 4. Astrocytter | 14 |
| II. FRA SYSTEMISK INFLAMMASJON TIL DELIRIUM: | 15 |
| 1. Fra systemisk inflammasjon til nevroinflammasjon: | 15 |
| 2. Nevroinflammasjon, kognitive endringer og delirium: | 16 |
| 3. Delirium, nevroinflammasjon ute av kontroll? | 18 |
| a. Den eldre hjerne, svekkelse av nettverksforbindelser i SNS og risiko for delirium: | 18 |
| b. Den eldre hjerne og kronisk nevroinflammasjon: | 19 |
| - Priming av mikroglia, redusert anti- og økt proinflammatorisk respons. | 19 |
| - Hva påvirker og hvordan påvirkes mikroglia til priming? | 21 |
| III. FRA DELIRIUM TIL DEMENS: | 22 |
| 1. Etiologi og patogenese ved demens av Alzheimers type: | 22 |
| 2. Inflammasjon og demens: | 23 |
| 3. Holdepunkter for inflammasjons betydning ved demens: | 24 |
| 4. Den onde sirkelen: Et immunologisk system ute av kontroll? | 25 |
| a. Priming: langsiktige konsekvenser: | 25 |
| b. Kolinerge cellers antiinflammatorisk rolle: | 25 |
| c. Astrocyttene: forvandlingen som lukker en ond sirkel? | 26 |
| C. Oppsummering og diskusjon: | 27 |
| I. OPPSUMMERING: | 27 |
| II. DISKUSJON: | 28 |
| 1. Behovet for mer kunnskap: | 28 |
| 2. Dagens behandling og søken etter nye alternativer: | 28 |
| - Behandling av demens: | 28 |
| - Behandling av delirium: | 29 |
| - Søken etter nye behandlingsmetoder: | 29 |
| Litteratur | 31 |

Forkortelser:

SNS- sentralnervesystemet

AD – Alzheimers sykdom

BHB – blod-hjerne-barrieren

GFA - glial fibrillary acidic protein

APP – amyloid precursor protein

LPS - lipopolysakkarid

TNF- α -tumornekrosefaktor- α

Abstract

Background: Delirium and dementia are mental disorders with loss of cognitive function that, to a large extent, affect similar patient populations. The two diseases seem to be tightly linked, as dementia is a well-known risk factor for delirium and recent evidence suggests that delirium vice versa increases the risk for dementia. The pathophysiological explanation confirming this connection remains poorly understood, but several conditions associated with delirium and dementia have been associated with systemic inflammation and inflammation may be a contributing pathophysiological process in both diseases (1). The aim of this review is to explore some of the pathophysiological aspects, mainly the inflammatory hypothesis, based on recent evidence derived from animal and human studies.

Methods: Initially, a wide-ranging search was made in Pubmed in order to get an overview of available literature. In an effort to obtain the most relevant results, a systematic search using pertinent Mesh terms was subsequently undertaken. However, finding an overview of current studies proved to be difficult as most articles were very specific and narrow. As a consequence, a new search strategy was attempted based on references from relevant studies obtained in the systematic search as well as from the article "*Delirium: when cytokines and acetylcholine collide*"(2).

Results: Neuroinflammation is most likely a contributing factor in both dementia and delirium. It induces dysfunction and/or death of glial cells and neurons. Aging furthermore exaggerates the neuroinflammatory response and is a risk factor for both conditions. The mechanisms by which these changes affect synaptic function and subsequently short term as well as long term cognitive function are extremely complex and seem to involve a wide range of neurotransmitters, signaling molecules and internal cell signaling systems.

Interpretation: More pathophysiological knowledge is warranted in this field of research, focusing perhaps mainly on a clinical approach. Consequences for future treatment possibilities of delirium and dementia may be of great importance.

Innledning

Delirium og demens er psykiske lidelser som begge karakteriseres av endret kognitiv funksjon, og de rammer i stor grad samme pasientpopulasjoner. Mens delirium stort sett regnes som en akutt og reversibel tilstand, progredierer demens typisk over en lengre tidsperiode og etterlater permanent hjerneskade. De to lidelsene rammer dessuten ulike kognitive funksjoner i ulik grad. I tillegg er bevisstheten bevart ved demens, mens den er redusert og ofte fluktuerer ved delirium. Til tross for disse forskjellene ser lidelsene ut til å være tett koplet. Demens er en erkjent risikofaktor for delirium og ny forskning tyder på at delirium vice versa øker risikoen for demens. Alder er videre en av de viktigste risikofaktorene for demens og delirium.

Kunnskapen om de patofysiologiske mekanismene som kan forklare denne koplingen er mangelfull, hvilket kan skyldes både kompleksiteten bak psykiske lidelser generelt og utilstrekkelig forskningsinnsats i dette feltet. Flere tilstander som er blitt assosiert med delirium og demens er assosierte med systemisk inflammasjon. Man har derfor foreslått at inflammasjon kan bidra i den patofysiologiske prosessen ved begge lidelser(1). I et forsøk på å belyse mekanismene som leder fra delirium til demens, beskriver denne litteraturstudien noen av de antatte patofysiologiske aspektene ved de to lidelsene. Gjennomgangen baserer seg på aktuelle studier på dyr og mennesker og fokuserer hovedsakelig på den inflammatoriske hypotesen.

Hvordan er inflammatoriske prosesser involvert i utviklingen av delirium og demens? Hvordan kan inflammasjon i forbindelse med en tilsynelatende reversibel tilstand medføre progressiv hjerneskade og demens?

Søkestrategi

Et søk etter relevante artikler i Pubmed ble lansert i juni 2010 og fortsatte frem til november 2011. Jeg søkte først bredt for å få en oversikt over omfanget av foreliggende forskning. De første søkestrategiene: "*delirium OR dementia AND neuroinflammation*" og "*delirium OR dementia AND inflammation*" ga henholdsvis over 400 og 2000 resultater.

Med ønske om å begrense søket til den mest relevante forskningen, lette jeg etter "Mesh Words" i Mesh-databasen med følgende termer som utgangspunkt: *dementia, delirium, inflammation og cognitive disorders*. Hovedtermene i søket ble videre: *dementia, cognitive disorders, delirium, brain inflammation, systemic inflammation, etiology, immunology, pathophysiology, complications, cytokines*. Det var i imidlertid problematisk å finne oppsummerende forskning av interesse. Flertallet av de aktuelle studiene, som i utgangspunktet var relativt få, var meget snevre. Det var vanskelig å få oversikt over de overordnede hypotesene som forskningen baserte seg på slik at innhentet informasjon fra studier kunnet knyttes sammen. Jeg innså, etter uttallige søk, at en systematisk fremgangsmåte ikke ledet frem, og valgte derfor å lete frem forskning ut fra listete referanser i de få relevante artiklene jeg hadde funnet. Veilederen min introduserte meg til en artikkel, "*Delirium: when cytokines and acetylcholine collide*"(2). Referanser fra denne artikkelen veiledet søket i den første fasen av den nye søkestrategien, da den beskrev et mulig forløp av hendelser i patofysiologien bak delirium. En slik fremgangsmåte vil på ingen måte inneholde all relevant informasjon eller redegjøre fullstendig for dagens forskning på inflammasjonens rolle ved de to tilstandene. Med min

begrensede kunnskap, var for så vidt ikke intensjonen å dekke denne, men å illustrere noen av holdpunktene man har for at inflammasjon er en betydningsfull patofysiologisk mekanisme ved begge tilstandene og kan forklare forbindelsen mellom demensutvikling og delirium.

A. Begreper:

De fleste fagfolk regner demens og delirium som to separate sykdomstilstander relatert til svikt i kognitiv funksjon, selv om det foreligger likhetstrekk i sykdomsbildene og i hvilke pasientgrupper som typisk rammes. Mens delirium lenge er blitt regnet som akutt og forbigående, er demens i de fleste tilfeller en kronisk, progressiv og irreversibel tilstand.

I. Hva er kognisjon og kognitiv svikt?

Begrepet kognisjon (latin: *cognoscere* - å vite, å danne seg konsepter eller å gjenkjenne) har ulik anvendelse i ulike fagfelt. I nevropsykiatrien omhandler kognisjon de høyere mentale funksjoner, for eksempel hukommelse og eksekutive funksjoner (kognitive prosesser som innebærer bearbeiding, modulering og nyttegjøring av informasjon, planlegging, igangsetting og opprettholdelse av målrettet atferd). En del definisjoner inkluderer også språk under kognitive funksjoner.

Med kognitiv svikt mener man som regel tap av en eller flere kognitive funksjoner som følge av sykdom, og ikke vanlig aldring. Begrepet vil også benyttes slik i denne oppgaven (3). Symptomer som knyttes til kognitiv svikt er nedsatt hukommelse (spesielt arbeidshukommelse), desorientering, endret språk og evne til abstrakt tenkning, vansker med planlegging og å ta initiativ, nedsatt mental fleksibilitet og utholdenhet. Demens (defineres i neste avsnitt), spesielt Alzheimers sykdom, er en av sykdommene som de fleste forbinder med kognitiv svikt, men en rekke andre nevrologiske og psykiatriske tilstander medfører også kognitiv svikt.

Vi mangler fortsatt mye viten når det gjelder det nevrologiske grunnlaget for kognisjon og betydningen av de forskjellige anatomiske områder i hjernen. Ulike deler av hjernen bearbeider ulike aspekter ved den informasjonen som hjernen mottar til enhver tid, og et svært komplekst samarbeid mellom områdene må til for opprettholdelse av de kognitive funksjoner. Hver enkelt del av hjernen har således sin funksjon i bearbeidelsen, men en enkelt kognitiv funksjon kan ikke tilskrives en isolert del av hjernen. Dessuten er flere av de kognitive funksjonene avhengige av hverandre, for eksempel ved at planlegging krever arbeidshukommelse. Videre er de delene av hjernen som understøtter de kognitive funksjonene også involvert i andre funksjoner, inkludert emosjoner og personlighet. Kognitiv svikt vil derfor ofte opptre i kombinasjon med utfall i andre funksjoner, hvilket for eksempel kan vise seg som svekket følelsesmessig kontroll og påfallende sosial atferd, slik at det kliniske bildet typisk er komplisert.

II. Delirium

1. Definisjon:

Delirium (se tabell 1) er et vanlig forekommende syndrom som karakteriseres av en akutt svikt i høyere cerebrale funksjoner som oppmerksomhet, konsentrasjon, innlæringssevne, korttidshukommelse og orienteringsevne for tid, sted og situasjon. Søvnforstyrrelser med endret

våkenhetsmønster, insomni og mareritt er vanlig, og de deliriøse symptomene er gjerne verst om natten. Forløpet er ofte fluktuerende og kan vare i dager eller uker(4).

Det finnes stor variasjon i det kliniske bildet, både når det gjelder typer symptomer og alvorlighetsgrad. Man skiller mellom to klassiske motstykker symptomatologisk: det hyperaktive delirium og det hypoaktive delirium. I de hyperaktive tilfellene er diagnosen oftest tydelig: pasienten er agitert og fremviser psykiatriske symptomer i form av hallusinasjoner, paranoide ideer, mareritt og frykt. Den hypoaktive pasienten derimot ligger rolig, er uvanlig stille, isolerer seg, og kan være vanskelig å oppdage.

I denne oppgaven omhandles ikke delirium tremens, alkoholutløst delirium, da dette er en form for delirium med en antatt delvis særskilt patofysiologisk bakgrunn, hvilket gjenspeiles i ulikheten i anbefalinger for behandling, i pasientgrupper og i forløp, sammenlignet med andre former for delirium (*Up to date. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. RS Hoffman, et al., last updated: juni 2011*)

Tabell 1. Delirium, ikke induisert av alkohol eller andre psykoaktive substanser.
Etter ICD-10 (forsningskriteriene). Alle kriteriene (A-F) kreves oppfylt.

A. Redusert bevissthetsnivå i form av nedsatt oppfattelse av omgivelsene, med **reduert evne til å fokusere og vedlikeholde oppmerksomheten**, og til å endre fokus for oppmerksomheten.

B. Kognitiv forstyrrelse manifesterer seg både ved

(1) svekket evne til umiddelbar gjenkalling og korttidshukommelse, med relativt velbevart langtidshukommelse, og

(2) **desorientering** med hensyn til tid, sted eller egne data.

C. Minst én av følgende psykomotoriske forstyrrelser:

(1) hurtig og uforutsigbart skifte fra hypo- til hyperaktivitet,

(2) økt reaksjonstid,

(3) økt eller nedsatt talestrøm,

(4) tendens til å **fare sammen**.

D. Forstyrret nattesøvn eller forstyrrelse av søvn-våkenhetsrytmen med minst en av følgende:

(1) søvnløshet, som i alvorlige tilfeller kan innebære totalt bortfall av søvn, med eller uten søvnighet på dagtid, eller invertert søvnrytme,

(2) **nattlig forverring av symptomene**,

(3) urolige drømmer eller **mareritt, som kan fortsette som hallusinasjoner** eller illusjoner etter oppvåkning.

E. Akutt debut og fluktuerende forløp.

F. Sykehistorie, klinisk undersøkelse eller laboratorieundersøkelser gir objektive holdepunkter for en underliggende cerebral eller systemisk sykdom (som ikke er knyttet til bruk av psykoaktive substanser) som kan antas å forårsake de kliniske manifestasjonene i kriterium A-D.

2. Epidemiologi og risikofaktorer:

Prevalensen av delirium i den generelle befolkningen antas å ligge på 1-2 %. Jo mer alvorlig karakter den utløsende årsaken har, jo større er risikoen for å utvikle syndromet. Således sees delirium hos 14-24 % av pasienter i akuttinntak, 15-53 % av postoperative pasienter og 70-87 % av intensivpasienter. Med økende alder er delirium mye mer vanlig og prevalensen øker til 14 % i befolkningen over 85 år. Blant eldre som legges inn på sykehus kan opptil 30 % rammes av syndromet (*Best practice, search word: delirium, 10.09.11*).

Som nevnt er alder en av de sterkeste risikofaktorene for delirium. Dette relateres til opphopning av andre risikofaktorer i den eldre befolkningen og til aldersforandringene som medfører nedsatt reservekapasitet og endret homeostatisk funksjon i hjernen. Andre viktige risikofaktorer for delirium er kronisk nedsatt kognitiv funksjon (nevrodegenerative sykdommer, cerebrovaskulær sykdom), ubehandlet nedsatt syn eller hørsel, høyt alkoholforbruk, multimorbiditet og polyfarmasi.

Risikofaktorene har dessuten en multiplikativ hos en gitt pasient (*Best practice, search word: Delirium, 10.09.11*).

3. **Utløsende faktorer:**

De aller fleste som utvikler delirium er somatiske syke. Alle kan rammes av delirium gitt en sterk nok påvirkning, men pasienter i de eldre aldersgruppene og/ eller med andre risikofaktorer er spesielt utsatte. Blant yngre tidligere friske pasienter er alvorlig sykdom generelt nødvendig for at pasienter blir deliriøse (intensivpasienter), mens delirium hos eldre, sårbare pasienter kan utløses av mindre uskyldige infeksjoner (for eksempel urinveisinfeksjon). Her nevnes kun noen av de viktigste utløsende faktorene: subduralt hematom, (hofte)brudd, urinretensjon, infeksjon, hjerteinfarkt/-arytmi, hjerneslag, anemi, metabolske forstyrrelser, legemidler, endokrine forandringer, abstinens og temperaturendringer(4).

III. **Demens:**

1. **Definisjon:**

Demens er en fellesbetegnelse for flere mer eller mindre vanlige sykdomstilstander i hjernen. De kjennetegnes av en ervervet svikt i kognitive funksjoner, nedsatt emosjonell kontroll og endret sosial atferd. I tillegg til hukommelse må minst en annen av de høyere kognitive funksjoner være forstyrret, hvorav for eksempel evnen til abstrakt tenkning, orienteringsevne, regneferdigheter, læring og språk. Definisjonen på demens (se tabell 2) forutsetter at det foreligger svikt i dagliglivets funksjoner og at bevissthetsnivået er bevart. Forløpet er vanligvis snikende og sykdommen progredierer gjerne over måneder til år, før den blir tydelig manifest. Demens er som regel kronisk, med noen få reversible unntak som ikke vil omtales her, men som klinisk er viktige å utelukke.

Tabell 2. Kriterier for Demens ifølge ICD-10

I (1) **Svekket hukommelse**, især for nyere data.

(2) **Svekkelse av andre kognitive funksjoner** (for eksempel abstraksjon, dømmekraft, tenkning og planlegging).

Den kognitive svikten **må** influere på **dagliglivets funksjoner**:

Mild: Påvirker daglige aktiviteter

Moderat: Kan ikke klare seg uten hjelp fra andre

Alvorlig: Nødvendig med kontinuerlig pleie og overvåking

II **Bevart bevissthet** tilstrekkelig til å bedømme pkt. I

III **Svekket emosjonell kontroll, motivasjon eller sosial atferd** med en eller flere av følgende:

- (1) Emosjonell labilitet
- (2) Irritabilitet
- (3) Apati
- (4) Unyansert sosial atferd

IV **Varighet: 6 måneder eller mer**

2. Epidemiologi og risikofaktorer:

I Norge rammes 40.000- 60.000 mennesker av demens til enhver tid og om lag 9000 nye tilfeller diagnostiseres hvert år (NEL, august 2010). Demens er således en vanlig forekommende sykdomstilstand. De fleste er eldre mennesker og alder er den viktigste risikofaktoren for sykdomsutvikling. Prevalensen hos 65-åringene er ca. 1,5 %, dobles deretter hvert år og ligger på 30 % hos 80-åringene.

De tre vanligste formene for demens, etter avtagende prevalens, er Alzheimers sykdom (60-80 % av tilfellene), vaskulær demens (10-20 %) og demens med lewylegemer (10-22 %). De utgjør til sammen over 90 % av demenstilfellene, og ofte foreligger en blandingsform av flere typer. 25 % av slagpasienter utvikler vaskulær demens(5). De andre demenstilstandene er hovedsakelig nevrodegenerative prosesser der man ikke har kunnet påvise spesifikke årsaker.

I midlertidig kjenner man til diverse risikofaktorer. Disse varierer noe mellom ulike demenssykdommer, men alder, genetikk, diabetes mellitus, overdrevent alkoholforbruk, røyking (konflikterende resultater), hyperkolesterolemi, hypertensjon, lavere utdanningsnivå, hodetraume, kjønn og depresjon synes å ha betydning i mange tilfeller (*up to date: search word: dementia: 18.08.10*). Nyere studier tyder dessuten på at delirium er en betydelig risikofaktor for demensutvikling, noe som danner bakgrunnen for dette litteraturstudiet, og som derfor vil utdypes i neste avsnitt.

IV. Relevante kliniske aspekter ved demens og delirium:

1. Skille demens og delirium klinisk:

Fra det som er blitt nevnt ovenfor kommer det frem at man skiller demens og delirium klinisk. Tidsforløpet er den mest slående forskjellen mellom de to tilstandene, selv om skillet ut ifra tidsforløp i dag er blitt mindre tydelig med introduksjon av begrepet subakutt delirium I ICD-10 (WHO), som viser til langvarig delirium som ikke remitterer fullstendig. Delirium oppstår akutt og varer over dager til uker og fluktuerer under dets forløp; det kan som regel relateres til en underliggende fremprovoserende tilstand. Demens, på den annen side, utvikler seg snikende over måneder eller år og forverrer seg gradvis. Dessuten er ulike symptomer ikke tilstedeværende i lik grad ved demens og delirium. Endret bevissthet med innslag av psykiatriske symptomer preger den uoppmerksomme deliriøse pasienten, mens demente pasienter først og fremst preges av hukommelsesproblemer og har normal bevissthet. Ulike typer hukommelse rammes forskjellig, men begge tilstander fører til redusert korttidshukommelse. De psykomotoriske symptomene som sees ved hyperaktivt delirium, er sjelden fremtredende før sent i demensforløpet; og mens begge utvikler problemer med talen er disse mer øyenfallende hos en deliriøs pasient (6).

2. Delirium og demens som gjensidige risikofaktorer:

Delirium er vanlig hos demente pasienter. Det har lenge vært kjent at redusert mental reservekapasitet, slik som ved demens, er en betydelig risikofaktor for delirium (7;8). Det er blitt estimert at 22- 89 % av pasienter over 65 år med demens - avhengig av observerte populasjoner (blant annet hospitaliserte versus hjemmeboende demente) utvikler delirium på et tidspunkt (9). En undersøkelse av ulike preoperative risikofaktorer for delirium etter hjertekirurgi, viste at 53 % av pasientene som utviklet delirium hadde kognitiv svikt(10). Tallene er noe lavere for ikke-kardial kirurgi, der en systematisk oversiktsartikkel anslo at nærmere 30 % av pasientene som ble deliriøse hadde kjent kognitiv svikt preoperativt(11). Noe av forklaringen her ligger sannsynligvis i den kraftige fullkroppsinflammasjonen som hjerte-lunge-maskiner medfører etter kardial kirurgi (se avsnitt om nevroinflammasjon ved delirium).

Delirium er assosiert med økt morbiditet, lengre liggetid på sykehus, økt risiko for senere institusjonalisering og muligens økt dødelighet (12). Resultatene av ulike studier har vært tvetydige når det gjelder i hvilken grad delirium er direkte assosiert med økt dødelighet, eller om risikofaktorene for delirium forklarer den økte dødeligheten blant deliriøse pasienter. En ny studie svekker den direkte forbindelsen mellom delirium og redusert overlevelse. Her viste man at delirium ikke påvirket dødeligheten hvis man korrigerer for den opprinnelige graden av kognitiv svikt pasienten hadde før innleggelse. Både delirium og dødeligheten var mer eller mindre lineært relatert til graden av kognitiv svikt, hvilket antyder at den økte dødeligheten i det påfølgende året etter en episode med delirium kunne relateres til graden av prehospital kognitiv svikt mer enn til delirium i seg selv (13).

Som nevnt i avsnittet om demens indikerer en ny oppfølgingsstudie av hoftebruddspasienter med tidligere normal kognitiv funksjon som utvikler delirium, at delirium er en sterk risikofaktor for demens (14). Selv om assosiasjonen mellom delirium og demens har vært forsket på i mer enn ti år, er det kun nylig at en har kunnet etablere at delirium er en uavhengig risikofaktor for demens blant

tidligere kognitivt friske individer. Oppfølging av deliriøse pasienter er blitt utført på pasienter uten kjent demensdiagnose, men pasientenes prehospital kognitive funksjon har da ikke blitt systematisk og grundig formelt evaluert, slik at det har vært vanskelig å bedømme om delirium har oppstått i de senere demente pasientene som en manifestasjon av en subklinisk demenstilstand eller om episoden med delirium fremprovoserer en demensutvikling.

I studien til Maria Krogseth et al (14), der 106 hoftebruddspasienter over 65 år med og uten delirium ble inkludert, ble alle pasientene evaluert for prehospital kognitiv funksjon i månedene før hoftebruddet på basis av informasjon fra komparenter ved hjelp av IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) og Barthels index. Begge består av en rekke screeningspørsmål som besvares av komparenter; ved Barthels index bedømmes pasientens ytelsesevner i forhold til dagliglivets grunnleggende aktiviteter, mens det i IQCODE, legges vekt på pasientens kognitive funksjonsforandringer i de senere år, mer enn på det aktuelle absolutte funksjonsnivå like før innleggelsen. 106 pasientene uten demens før bruddet (etter DSM-IV kriteriene), ble videre fulgt opp og vurdert for kognitiv svekkelse 6 måneder senere, da med direkte testing av pasienten. 27 % av pasientene utviklet delirium før eller etter operasjon. Av alle pasienter, utviklet 15 % demens, hovedsakelig AD, i løpet av 6 måneder. Blant de deliriøse pasientene ble 38 % diagnostisert med demens 6 måneder senere, mens kun 7 % av de uten delirium fikk diagnosen ($p < 0,001$). Dette utgjør en signifikant forskjell, og av alle risikofaktorer som ble inkludert i studien var delirium den med sterkest assosiasjon til demensutvikling i løpet av de neste 6 månedene (odds ratio: 10.5; 95 % CI: 1.69–70.3).

B. Patofysiologiske forhold ved delirium og demens:

Demens og delirium er tydeligvis nært koplet, men hvordan? Hvordan kan en tilsynelatende reversibel tilstand som delirium utvikle seg videre til å gi permanente og progressive skader i hjernen? For å kunne forklare dette må en redegjøre for det patofysiologiske grunnlaget for de to sykdommene. Mye av denne forblir ukjent i dag, men studier fra de siste årene har likevel gitt oss et sterkere kunnskapsgrunnlag å bygge forklaringer på. Flere patofysiologiske prosesser er sannsynligvis avgjørende for sykdomsutviklingen. Nedenfor vil jeg forsøke å beskrive en hypotese for den patofysiologiske prosessen som starter med delirium og ender i demens, og hovedvekten vil ligge på de nevroinflammatoriske forandringene.

I. IMMUNOLOGISKE RESPONSER, BLOD-HJERNE-BARRIERE OG NEVROINFLAMMASJON:

1. Immunresponser og systemisk inflammasjon:

Alle tilstander som kroppen oppfatter som en trussel stimulerer til en inflammatorisk respons. Et av de alminnelige eksemplene på dette er systemisk infeksjon i kroppen, der immunsystemet registrer tilstedeværelse av kroppsfrømmede stoffer relatert til mikroben, antigener. Et av disse antigenene er lipopolysakkarid (LPS) som er en bestanddel av veggene til gram negative bakterier og ansees for å være en av de mest potente immunologiske stimulatorene vi kjenner til. LPS har derfor vært brukt mye i forskning på immunologiske responser. Immuncellene aktiveres og produserer diverse signalmolekyler eller mediatorer, som går under samlebetegnelsen cytokiner. Cytokinene er

nødvendige for samspillet og kommunikasjonen mellom cellene slik at disse kan utføre sin spesifikke funksjon i den immunologiske prosessen. Tumornekrosefaktor-alfa (TNF α) tilhører cytokingruppen og produseres blant annet i leveren som sesernerer stoffet i blodet (se senere). Eksempler på tilstander som kan utløse systemisk inflammatorisk respons er brannskader, nyresvikt, hematologisk sykdom, traume og initialt lokaliserte inflammasjoner som for eksempel hepatitt(2).

Immunresponser er livsnødvendige, men kan også potensielt bli svært skadelige hvis de overdrives og ikke står i forhold til den utløsende faktoren, eller hvis de oppstår i spesielt sårbare områder av kroppen, slik som i sentralnervesystemet.

2. Blod-hjerne-barrieren

Inflammasjon i sentralnervesystemet betegnes nevroinflammasjon og står i særstilling i forhold til inflammasjon andre steder i kroppen. Sentralnervesystemet, er på grunn av sine komplekse nevrologiske signalfunksjoner, veldig sårbart for forandringer i det ekstracellulære miljøet og derfor helt avhengig av en nøyaktig homeostatisk kontroll. BHB sørger i stor grad for dette og omslutter størsteparten av SNS, med noen få unntak. Den danner, som navnet røper, en barriere mellom blodet og sentralnervesystemet, og derfor også mellom sentralnervesystemets og resten av kroppens immunologiske system. Mesteparten av kommunikasjonen må foregå over BHB slik at SNS ikke eksponeres for blodets stoffer på en ukontrollert måte.

BHB består av flere elementer. Først og fremst danner endotelcellene til kapillærene i SNS en ufenestret sammenhengende barriere fordi de er tett forbundet via okkludens-kontakter som hindrer passasje av stoffer mellom endotelcellene. Dessuten er det svært lite pinocytose av molekyler fra blodet over membranene. Hydrofile stoffer som skal passere må derfor transporteres ved hjelp av spesifikke reseptorer, mens ioner må pumpes aktivt over. Dette gjelder også cytokiner som ikke kan passere fritt fra blodet over i SNS, samt blodets immunceller. I tillegg er endotelcellene utstyrt med P-glykoprotein som tilbaketransporterer lipofile stoffer som har trengt seg gjennom endotelmembranen. Den spesielle oppbygningen av endotelcellene er et resultat av påvirkningen fra nervevevet rundt. Et samspill mellom astrocytter, mikroglia, nevroner, pericytter (type epitel) og endotelcellene, benevnt den neurovaskulære enhet, sørger for dynamisk modulering av barrierens struktur i henhold til SNS' behov (15). I tillegg til disse cellene, påvirkes BHB av perifere celler, deriblant blodets immunceller. I tillegg til å være en transportbarriere, kan BHB også selv sesernere stoffer inn i blodet eller i SNS. Denne sekresjonen er delvis konstitutiv, delvis induisert for eksempel ved påvirkning av LPS.

3. Mikroglia og nevroinflammasjon:

Innenfor SNS foreligger et relativt lite variert spekter av immunresponser, og det er få immunceller i forhold til i det immunologiske systemet perifert. To hovedtyper immunologiske celler dominerer: perivaskulære mikroglia (PVM) og de mer flertallige mikroglia. Mikroglia stammer fra den myeloide cellelinje og representerer en undergruppe av gliaceller. Gliacellene utgjør den største komponenten av SNS og er en heterogen gruppe celler som deles inn i tre undergrupper etter morfologi og funksjon(16). De skiller seg både funksjonelt og utseendemessig fra nevroner. Mikroglia modnes til

spesialiserte makrofager etter vandring inn i SNS, der de danner et regelmessig nettverk av lange forgreninger(17).

Mikroglia forekommer i ulike tilstander som grovt betegnes som aktivert og inaktivert tilstand. Imidlertid foreligger det sannsynligvis et spekter av profiler. Flere inndelinger av disse profilene er foreslått. På den ene siden baserer en inndeling seg på et kontinuerlig spekter av aktiveringsgrader, der hver enkelt tilstand griper over i neste uten tydelig skille. På den andre siden holder andre forskere det for sannsynlig at tilstandene kan deles inn i ulike profilkarakteristika, der noen mener aktiveringsmønsteret kan være dikotomt: antiinflammatorisk (IL3-4 aktiverte mikroglia) versus klassisk/inflammatorisk (TOLL-reseptor, interferon-gamma aktiverte) profil, eller der man kan inndele mønstrene i tre familier: klassisk aktivert-og-tilhelende og regulatorisk, med et spekter av intermediære profiler som mikroglia kan veksle mellom. Det de fleste likevel er enige om, er at profilen som inntas avhenger av triggerens natur og i hvilken rekkefølge ulike triggere stimulerer mikroglia til aktivering.

I en frisk hjernesom ikke er immunologisk stimulert, inntar mikroglia hviletilstanden (inaktivert) under påvirkning av nevroners overflatemolekyler som binder mikroglia (deriblant CD 200/CD200R; CX3CL1/ CX3CR1; CD47/CD172a), og registrerer forandringer i vevshomeostasen kontinuerlig. En rekke triggere kan innvirke på denne tilstanden og aktivere mikroglia. Til disse hører patogener som invaderer nervesystemet (for eksempel presentert i form av LPS), vevsskade (som ved Walleriansk degenerasjon, se nedenfor) eller feilfolding av proteiner (for eksempel amyloidavleiring ved Alzheimers sykdom, se nedenfor). Mikroglia endrer konformasjon og får oppregulert antallet perifere-type-benzodiazepin-reseptorer på overflaten. Oppreguleringen av reseptorene kan visualiseres med immunohistokjemiske metoder ved hjelp av PET. I denne tilstanden kan mikroglia rekruttere perifere immunologiske celler under ytre påvirkning(17). Imidlertid medfører BHB, som nevnt ovenfor, at overføringen av immunceller fra blodet over i SNS i stor grad forhindres. Hvordan omgås eller modifiseres barrieren slik at immunceller likevel kan rekrutteres og påvirke prosesser i SNS?

4. Astrocytter:

Astrocyttene er den største undergruppen av gliaceller og utgjør 20-50 % av hjernens volum. De er organisert i adskilte grupper svarende til ulike områder i SNS og har tilsvarende et spekter av ulike funksjoner(16). De kontrollerer blodstrømmen til hjernen, fasiliterer opptaket av glukose som de lagrer eller metaboliserer til laktat for nevronene og opprettholder ekstracellulær homeostase. På grunnlag av disse funksjonene trodde man lenge at astrocyttene var nevronenes passive støttepartnere i SNS. I den senere tid, har man oppdaget at astrocytter er utstyrt med funksjonelle reseptorer for et stort antall neurotransmittere, prostaglandiner og cytokiner (TNF- α) og at de responderer på stimulering med frigjøring av såkalte gliotransmittere, inkludert glutamat. Glutamatfrigjøringen er et resultat av eksocytose etterfølgende en intracellulær kalsiuminnfluks i astrocyttene. Ofte gjenspeiler den enkelte astrocyttens reseptorrepertoar nabosynapsers neurotransmittere, hvilket har ledet til en hypotese om at astrocytter kan gjenkjenne, monitorere og svare på nervøs aktivitet. I lys av dette er et nytt konsept etablert, såkalt nevroglial interkommunikasjon, som beskriver astrocyttenes antatte dynamiske integrering av nervøse signaler og synapsemodulering. Cytokinreseptorene antyder videre at gliaceller har en immunologisk rolle. TNF har vært vist seg å fungere som en gliotransmittor

sesernert av gliaceller som omgir og dekker over synapsene. Som hos mikroglia har man avdekket ulike tilstander av immunologisk aktivering hos astrocytter. Reaktive astrocytter er karakterisert med høy ekspresjon av et protein som deltar i oppbygning av cytoskjelettet, glial fibrillært acidic protein eller GFAP.

II. FRA SYSTEMISK INFLAMMASJON TIL DELIRIUM:

Foreløpig har vi kun hypoteser og svært lite eksakt kunnskap om patofysiologien bak delirium. Det kan nevnes mange faktorer som kan forklare dette, blant annet det kompliserte samspillet av risikofaktorer, de utallige kliniske presentasjonene syndromet kan manifestere seg ved, manglende kunnskap når det gjelder betydning av ulike neurotransmittorer og hjerneområder i forståelsen av kognitive funksjoner og symptomer på kognitiv svikt. Min videre diskusjon vil bygge på forenklete modeller og eksemplifiseres med noen av de vanligere og mer studerte risikofaktorer og neurotransmittere som er antatt å være sentrale i patofysiologien. Mange andre transmittorer og kofaktorer er overveiende sannsynlig nødvendige for utviklingen av delirium og utelukkes på ingen måte som potensielle parallelle eller foranledigende, ev påfølgende, mekanismer for sykdomsutvikling.

1. Fra systemisk inflammasjon til nevroinflammasjon:

I en amerikansk studie publisert i 2006 ved Liya Qin og Xuefei et al. (18) injiserte man LPS i det perifere blodet hos forsøksdyr, som en simulering av bakteriell infeksjon. Man målte senere konsentrasjonen av selve proteinet TNF- α og av TNF- α -mRNA i tre ulike områder i kroppen: perifert i lever og serum, og sentralt i SNS. TNF- α er som tidligere nevnt et cytokin som blant annet produseres i leveren. En time etter injeksjon observerte man at konsentrasjonen av TNF- α i lever, serum og hjerne nådde en topp. Samtidig nådde TNF- α -mRNA i hjernen sin toppverdi. Dette tyder på at den første proteintoppen i hjernen ikke kunne stamme fra intracerebral produksjon, men måtte skyldes passasje av TNF- α fra serum. Etter noen timer måltes verdiene igjen, og de perifere verdiene for TNF- α hadde falt dramatisk, mens de sentrale forble høye. Dette kan tolkes som at den initiale TNF α produsert perifert og overført gjennom BHB, induserte en transkripsjon av TNF- α -mRNA med påfølgende produksjon av TNF- α fra sentrale celler. TNF- α fungerer med andre ord som et signalmolekyl over barrieren. Parallelt med de økte verdiene for hjerne-TNF- α , detekterte man immunohistokjemisk aktive mikroglia i hippocampus, nucleus subthalamicus og cortex, som et tegn på at de økte TNF- α -verdiene hadde stimulert mikroglia til å innta en aktivert profil. Dette ble bekreftet ved at saltvannsinjeksjon hos kontrollmus ikke ga samme aktivering bedømt ved PET.

For å undersøke hvordan TNF- α passerer BHB og induserer disse forandringene, ble det videre utført undersøkelser basert på en hypotese om at TNF- α -reseptorer foreligger i BHB og at disse er nødvendige for passasjen. Man undersøkte i denne sammenhengen to grupper mus: en gruppe "normale" mus og en gruppe knock-out mus som manglet TNF- α -reseptorer. Man injiserte begge mus med LPS perifert. I begge gruppene fant man økt TNF- α perifert, da dette er en reseptor-uavhengig prosess, mens kun de normale musene hadde økte verdier sentralt. På tilsvarende måte ble kun mikroglia funnet aktivert hos de normale musene. De samme resultatene ble observert ved direkte TNF- α -injeksjon perifert. Parallelt med den økte produksjon av TNF- α i hjernen, økte også

andre proinflammatoriske cytokiner. Konklusjonen var derfor at LPS virker indirekte på SNS via induksjon av en systemisk inflammasjon med TNF- α -produksjon, og at TNF- α , via en spesifikk og sannsynligvis mettbart og energiavhengig reseptor, passerer BHB. I SNS, interagerer TNF- α (og diverse andre blodbårne molekyler) med reseptorer, blant annet TOLL-like reseptor(19), på mikroglia og parenkymcellene med påfølgende mikroglial aktivering og rekruttering samt produksjon av proinflammatoriske cytokiner intracerebralt.

I tillegg til den demonstrerte mekanismen, kan BHB forbigås og kommunikasjonen mellom SNS og resten av kroppens immunologiske system kan forekomme ved følgende mekanismer: a) passiv diffusjon via de sirkumventrikulære organer (områder uten BHB, spesielt i hypothalamusområdet), b) sekresjon fra endotelcellene som konstituerer BHB, c) via aktivering av spesifikke autonome nevroner (n. vagus hovedsakelig) i periferien(1;20). Videre endres BHBs struktur blant annet ved redusert tetthet av tight junctions og økt ekspresjon av adhesjonsmolekyler (21;22) og får derfor økt permeabilitet.

2. Nevroinflammasjon, kognitive endringer og delirium:

”Sickness behaviour syndrome” beskriver et mønster med atferdsendringer som observeres i forbindelse med systemisk inflammasjon. Angst, depressive symptomer, apati, søvnighet og nedsatt kognitiv funksjon hører med til dette syndromet, og er i utgangspunktet gunstige tilpasninger til sykdom. Kroppen innstiller seg fysisk og psykisk på immunologisk bekjempelse og reduserer aktiviteten der krefter og ressurser kan spares (23). I noen tilfeller blir atferdsforandringene mye mer uttalte, og pasientens evne til å opprettholde livsnødvendige aktiviteter reduseres. I verste fall kan atferden presentere seg som delirium.

Studier både på mennesker og dyr har bekreftet en nær sammenheng mellom systemisk inflammasjon og ”sickness behaviour”. I en studie av Brydon et al i tidsskriftet ”Biological Psychiatry” i 2008(24), medførte perifer injeksjon av LPS i en gruppe unge friske forsøkspersoner en vedvarende systemisk inflammatorisk reaksjon og psykomotorisk svekkelse ved kognitiv testing. På lignende måte har studier på gnagere vist at systemisk aktivering av immunsystemet leder til endret atferd tilsvarende sickness behaviour hos mennesker (25) og endret kognisjon i form av endret oppfatning av tid og rom, nedsatt arbeidshukommelse og manglende evne til å konsolidere minner fra tidligere utførte oppgaver(26;27). En av disse studiene, studien ved Y.Wan et al(27), ”*Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine mediated inflammation of the hippocampus*”, tok for seg voksne rotter som ble utsatt for nevroleptikabasert anestesi med eller uten etterfølgende splenektomi, samt en gruppe naive rotter. Man ønsket å studere effekten av kirurgi, et eksempel på systemisk inflammasjon, på kognisjon og hvorvidt det kunne dannes en parallell til nevroinflammasjon. 1,3 og 7 dager etter narkosen ble kognisjonen testet i en såkalt Y-labyrint. Labyrinten bestod av en hovedstamme med to forgreninger (Y-form), det hele tildekket. Hovedstammen og den ene armen var elektrisk koplet og mørklagt, men rommet innenfor den andre armen var belyst. Rotter vil initialt velge den mørklagte armen, da de er neofobe dyr. I midlertidig ble de fikk de et elektrisk støt ved passasje i den mørklagte gangen. Etter gjentatte forsøk medførte dette en lært aversjon mot den mørklagte gangen. Som mål på hukommelse og forståelse av romforhold, talte man hvor mange forsøk som skulle til før rotten hadde konsolidert denne læringen. Den

splenektomerte gruppen hadde nedsatt kognisjon ved dag 1 og 3 postoperativt, det vil si trengte et signifikant antall flere forsøk før responsen var innlært, sammenlignet med de ikke-splenektomerte kontrollrottene (67 versus 26, 60 versus 18 og 41 versus 11 på henholdsvis dag 1, 3 og 7). Ingen signifikant forskjell kunne måles mellom kontrollrottene med eller uten anestesi (ved dag 1,3 og 7 respektivt 28+/-7, 29 +/-6 og 29+/-6 forsøk) og mellom kontrollrotter og splenektomerte rotter ved dag 7.

Man vurderte også graden av immunologisk respons i hippocampus. Hippocampus er sentral når det gjelder kognitiv funksjon, særlig hukommelse. I hippocampuspreparater fra rotter drept henholdsvis på dag 1,3 og 7, målte man graden av mikrogliaaktivering ved hjelp av immunohistokjemiske metoder og nivåene (RNA og aktivt protein) av proinflammatoriske cytokiner (IL-1 β og TNF- α) ved hjelp av spektrofotometri. Mikroglial aktivering var kun detekterbar i de splenektomerte rottene. Nivåene av IL-1 β RNA, TNF- α RNA og IL-1 β protein var signifikant økt hos splenektomerte ved dag 1 i forhold til hos kontrollrottene. Flere studier har vist at både IL-1 og TNF- α fører til forstyrret funksjon av hippocampus (28;29).

Per i dag kan man ikke nøyaktig gjøre rede for de immunologiske endringenes effekt på nevrokjemiske forhold og hvordan endring av nevrokjemiske forhold påvirker nervesystemet og forløpet som leder fra nevroinflammasjon til kognitiv affeksjon. Mange neurotransmittere er mistenkt for å være påvirket på en slik måte at de spiller inn i utviklingen av delirium (30). I et forsøk på å oppsummere den begrensede forskningen som i dag foreligger på nevrokjemiske forandringer i SNS i forbindelse med delirium, vurderte Hall et al (31) 8 studier som registrerte nivåer av et variert spekter av mistenkte neurotransmittere i CSF ved delirium. Studiene hadde flere svakheter og konkluderte til dels ulikt. Til tross for at det ikke forelå tydelige konklusjoner, kunne man observere visse trender. Av transmittere som ut i fra studien muligens frigjøres i overskudd, kan man nevne serotonin (humør, kognisjon og bevissthet) og dopamin især hos pasienter med psykotiske symptomer (psykomotorisk aktivitet, oppmerksomhet, oppfatning, intellekt, hukommelse). På den annen side forelå somatostatin (mobilitet, aktivitet, læring, hukommelse, søvn og aktivering) og β -endorfin i underskudd. I denne studien fant man dessuten at høye CSF-nivåer av enzymet acetyltransferase, som er spesifikt for kolinerge celler, var assosiert med dårligere prognose ved delirium. Man har holdepunkter for at acetylkolin er en sentral neurotransmittor ved delirium og er tilsynelatende en av neurotransmitterne man har forsket mest på i denne sammenhengen. Undersøkelser viser dessuten at kolinerge celler er særlig påvirkelige av endret homøostase i hjernen, og kolinerge systemer benyttes derfor for å eksemplifisere en mulig mekanisme for celledød og -dysfunksjon. I en studie så man at akutt eksponering av SNS for LPS (med etterfølgende frigjøring av cytokiner) eller cytokiner direkte, medførte redusert enzymaktivitet for kortikal acetyltransferase og at et underskudd av acetylkolin oppstod (32). Nivåene av flere andre sentrale neurotransmittere var uforandret, i hvert fall i forhjernen. Man har postulert at cytokinene kan binde astrocyttene direkte eller påvirke astrocyttene indirekte ved å lede til prostaglandinfrigjøring, og at både cytokinene og prostaglandinene øker astrocyttenes frigjøring av glutamat. Glutamatøkningen medfører en depolarisering av nevroner med påfølgende influks av toksiske doser kalsium og frigjøring av cytotoxisk nitrogen oksid med metabolitter. Dessuten har TNF- α reseptoren en stor grad av sekvenshomologi med en vekstfaktorreseptor (p75 nerve-vekstfaktor) spesifikk for kolinerge celler. Kanskje kan TNF- α , når det forekommer i høye konsentrasjoner, binde disse reseptorene og spesifikt indusere celleapoptose eller dysfunksjon av kolinerge celler.

Blokking av kolinerge nevrotransmisjon med kolinerge reseptorantagonister medfører svær svikt i oppmerksomhet og hukommelse(33). Bruk av antikolinergika er en kjent risikofaktor for utvikling av delirium(2). Tap av kolinerge celler vil gi tilsvarende funksjonstap. Man kan tenke seg at en overdreven og uhensiktsmessig intracerebral respons på systemisk inflammasjon kan lede til at et stort antall celler går til grunne og symptomene kulminerer i form av et deliriumssyndrom.

3. Delirium, nevroinflammasjon ute av kontroll?

Kan inflammatorisk patofysiologi forklare risikofaktorene? Hvorfor blir nevroinflammasjonen ute av kontroll?

Systemisk inflammasjon ledsages, som tidligere nevnt, av "sickness behaviour" som uttrykk for en sentral nevroinflammasjon. De fleste pasienter har en adekvat og hensiktsmessig reduksjon i kognitiv og basal metabolisme som respons på systemisk inflammasjon, men noen pasientgrupper vil ha en tendens til å utvikle et farlig atferdsmønster med svære kognitive forandringer. Graden av intracerebral immunologisk respons ved systemisk inflammasjon, og derfor graden av kognitiv affeksjon, avhenger av omfanget av den utløsende systemiske inflammasjonen, men også av immunsystemets følsomhet for og beredskap overfor immunologiske stimuli (1).

Aldring er et fornuftig utgangspunkt for besvarelsen av overskriftsspørsmålet, fordi alder er en av de sterkeste risikofaktorene for delirium. Aldring er også generelt forbundet med mer protraherte forløp av "sickness behaviour".

a. Den eldre hjerne, svekkelse av nettverksforbindelser i SNS og risiko for delirium:

Hjernens volum og masse reduseres med alderen. Dendritiske forgreninger modifiseres, og synapsenes tetthet og plastisitet minker(34). I en artikkel ved Robert D. Sanders (35) presenteres en hypotese om at delirium er resultatet av en akutt svekkelse av generell "connectivity" i hjernen. Et nettverks "connectivity" eller "styrken i forbindelsene" kan defineres ut i fra dets motstand mot inhibitorisk stimuli. Jo høyere grad av inhibitorisk stimulus som må til for å bryte synaptisk signaloverføring i et nettverk av nevroner, jo større "connectivity" foreligger. "Connectivity" avhenger av to faktorer som avgjør i hvilken grad en nettverksforbindelse oppheves. Den første utgjøres av ikke-modifiserbare faktorer, som alder eller etablert kognitiv svikt, og sørger for nettverkets grunnleggende "connectivity". I tillegg kan signaloverføringen påvirkes negativt av diverse modifiserbare inhibitoriske stimuli, som inflammasjon, medisiner og andre risikofaktorer for delirium. Inhibitorisk aktivitet er i denne sammenheng relativ, og kan gi økt GABA-erg aktivitet eller redusert glutamatfrigjøring (35). Basert på tidligere data, prøvde man å verifisere hypotesen ved å relatere ulike funksjonsutfall eller symptomer til affeksjon av "connectivity" i ulike nettverk. Et eksempel på et vanlig symptom ved delirium som man forsøkte å forklare, var dysfunksjon i våken-søvn-mønsteret. GABA-erge sedativa utøver noe av sin funksjon ved å undertrykke effekten av oreksin, som er en mediator i reguleringen av søvn-våkenhetsmønsteret; oreksinerg aktivitet er stimulert ved søvnløshet. Konsistent med dette funnet, fant man at LPS-indusert inflammasjon også kunne virke inhibitorisk på oreksin-indusert nervøs signalering. Systemisk inflammasjon, en viktig faktor i utvikling av "sickness behaviour", kan, med andre ord, trolig øke inhibitorisk tonus i

nettverkene (her kun eksemplifisert med en mediator) og derved redusere graden av "connectivity". Observasjoner fra studier på eldre, støtter opp under hypotesen. Man fant at eldre i utgangspunktet sannsynligvis har mer sårbare nettverk med lavere connectivity. Deres grunnleggende inhibitoriske tonus er likevel lavere, muligens i et forsøk på å oppveie svakere forbindelser. Oreksinnivåene hos eldre er dessuten lavere og de er derfor sårbare for videre inhibisjon av oreksinerg aktivitet i synapsene og arousalsystemet deres (regulering av søvn-våkenhet) blir mindre stabilt. På bakgrunn av dette, vil økning av inhibitorisk tonus relativt sett ha større effekt på nettverkets forbindelser, illustrert her ved dysregulering i søvn-våkenhetsmønsteret. Hvis eldre er predisponerte for tap av "connectivity" og inflammasjon virker inhibitorisk, kan dette dels forklare Eldres predisposisjon for delirium. Parallelt kan lav "connectivity" bidra til mangelfull synaptisk kommunikasjon, slik at den eldre hjerne ikke fungerer optimalt. Generelt er reservekapasiteten i SNS potensielt noe mindre.

De fleste studier indikerer likevel at de kognitive funksjonene stort sett er bevart ved normal aldring, med unntak av visuospatiell oppfatning og hurtigheten ved bearbeiding av informasjon. Et noe redusert utgangspunkt er trolig ikke tilstrekkelig for å forklare de store kognitive utslagene som rammer en delirios pasient.

Den eldre befolkningen har nedsatt systemisk immunologisk funksjon og rammes hyppig av infeksjoner (20). Risikoen for systemisk inflammasjon er derfor større. En skulle kunne forvente en mindre omfangsrik systemisk inflammatorisk respons på en gitt immunologisk trigger og dermed en redusert risiko for delirium ved sykdom. Tross en svakere systemisk respons, er eldre mennesker oftere utsatt for en fulminant intracerebral inflammatorisk respons. Den kraftige intracerebrale responsen må følgelig bero på et hyperreaktivt sentralt immunsystem som for en definert grad av systemisk inflammasjon overdriver sin respons.

b. Den eldre hjerne og kronisk nevroinflammasjon:

Enkelte nyere studier indikerer at i eldre hjerner foreligger i en tilstand av kronisk nevroinflammasjon. Det sentrale immunsystemet er hyperreaktivt, og eksponering for en immunologisk stimulus (for eksempel gitt dose LPS (36)) medfører signifikant større cytokinsekresjon enn hos yngre mus. Dessuten produseres små mengder cytokiner til enhver tid (20). Cytokinnivåene er økt 2-4 ganger (19). Mikroglia proliferer (1) og undergår morfologiske og immunofenotypiske endringer. De vokser og ser dysmorfe ut. Tilstedeværelse av "Major Histocompatibility Complex II" (MHC II) på mikroglia er en markør for at disse er aktiverte, eventuelt reaktive, og uttrykkes i større grad hos friske eldre mus enn hos yngre mus (37). I forbindelse med systemisk inflammasjon i form av LPS-injeksjon eller selv små kirurgiske inngrep, produserer MHC-II-positive mikroglia signifikant mer proinflammatoriske cytokiner enn MHC-II negative (1;38;39)). Hvordan kan det forklares patofysiologisk? Hvilke aldersavhengige faktorer influerer på det sentrale immunsystemets respons?

- Priming av mikroglia, redusert antiinflammatorisk og økt proinflammatorisk respons.

En av de ledende teoriene i dag baserer seg på begrepet "priming". Priming går ut på at mikroglias oppførsel kan modifiseres i en proinflammatorisk retning (se figur 1).

I studien av Palin K et.al. fra 2007, ønsket man nettopp å se på hvordan neurodegenerativ celledød (i form av Walleriansk degenerasjon) påvirket immuncellene i hjernen til å endre respons ved en påfølgende inflammasjon (40). Forsøksmus ble fordelt i tre grupper. Hos mus i den ene gruppen knuste man nervus opticus som regnes som en integrert del av SNS. Hovedparten av n.opticus' synapser er lokalisert til colliculus superior i SNS. Knusningen medfører separasjon av aksonet fra dets cellekropp, og setter derfor i gang den tilhørende degenerative prosessen kalt Walleriansk degenerasjon. På den andre gruppen ble det kun utført anestesi på musene (SHAM-mus), mens en tredje gruppe (naïve) mus ikke ble utsatt for noen prosedyrer. Disse to gruppene fungerte som kontroller. I tillegg ble den uopererte n.opticus på kontralaterale side i den første gruppen betraktet som en kontroll. På bestemte tidspunkt ble LPS injisert i musene. Man analyserte disseksjonspreparatene med PCR etter 3, 7 og 28 dager uten LPS-injeksjon; så ble LPS injisert i de gjenværende musene fra de ulike gruppene, og disse ble analysert etter 6 timer.

Cytokinprofilene ved analyse:

- **Før LPS-injeksjon** oppdaget man at produksjonen av mRNA til det anti-inflammatoriske cytokinet TGF- β 1 økte meget signifikant i området omkring den skadde n.opticus, i forhold til den målte mengden på den uopererte siden. Innen dag 28, hadde verdiene gått tilbake til nivåene hos naïve/SHAM-mus. Transkripsjonen resulterte i biologisk aktivt cytokin TGF- β 1. Man målte også en liten men statistisk signifikant stigning i nivået av mRNA for det proinflammatoriske cytokinet IL-1 β de første dagene i den opererte nerven, men IL-1 β -mRNAet ga ikke noe biologisk aktivt cytokinprodukt. IL-6 mRNA (proinflammatorisk) økte ikke til detekterbare verdier i noen av preparatene. Cytokinprofilen som følge av den aksonale degenerasjonen var derfor i all hovedsak antiinflammatorisk av natur.
- **Etter LPS injeksjonen:** Mengdene IL-1 β og IL-6 hadde økt betydelig 6 timer etter LPS injeksjon i de skadde nervene, både i forhold til økningen i kontrollmus som hadde fått injiserte LPS, og i forhold til de skaddes egne verdier før LPS-injeksjonen. TGF- β 1-verdiene i de degenererende nervene var derimot ikke signifikant økt i forhold til kontrollverdiene. Cytokinprofilen ble derved endret i en proinflammatorisk retning, mest uttalt i område som var blitt skadet tidligere.

Mikrogliapopulasjonen:

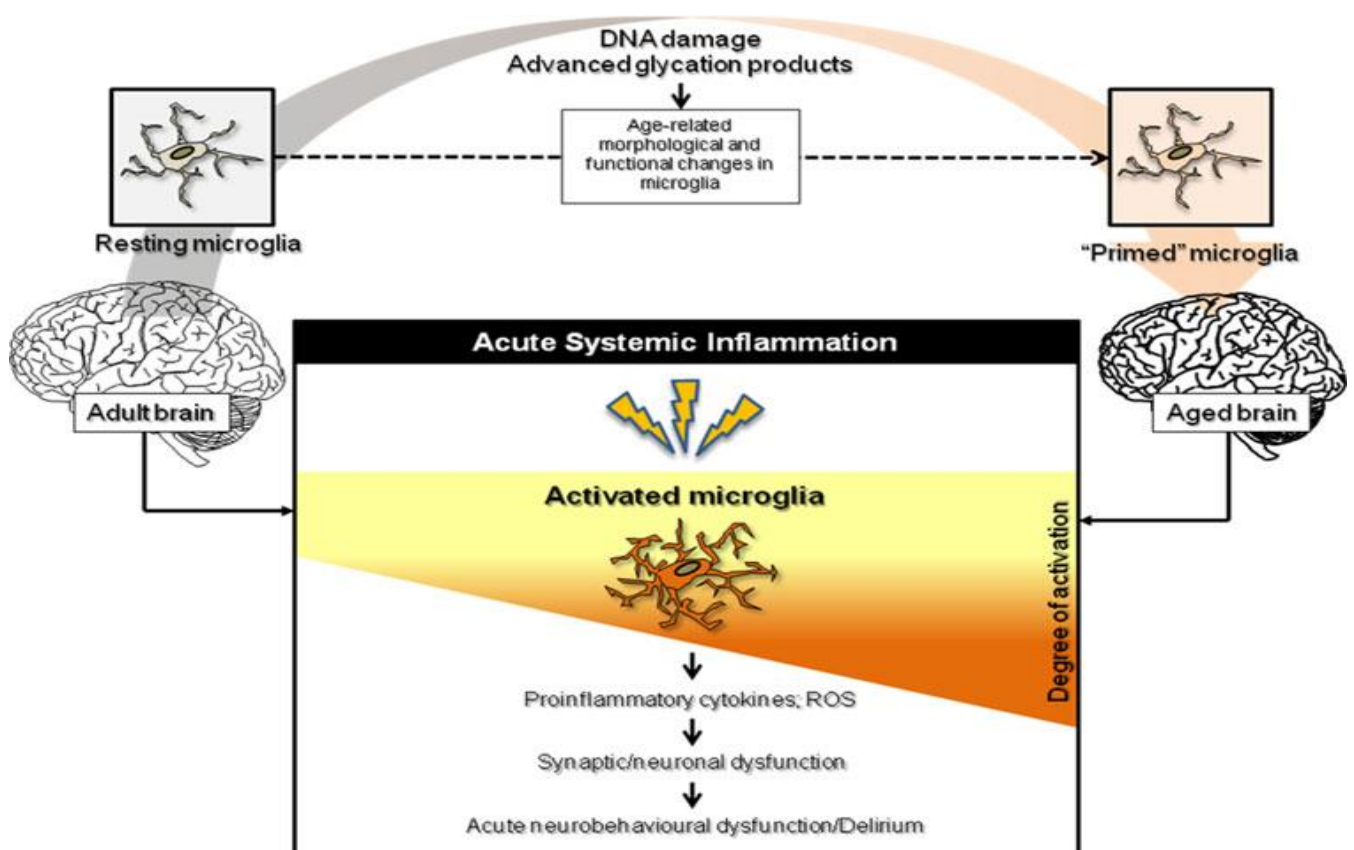
Med immunohistokjemiske metoder kvantifiserte man også mengden cyclooxygenase 2(COX-2)-positive mikrogliale celler 31 dager etter operasjonene, i kontroller og i knuste preparater med og uten LPS-injeksjon. I fravær av LPS-injeksjon fant man at antall COX-2-positive mikroglia var signifikant økt i de knuste n.opticus i forhold til i kontrollpreparater. I preparatene der knusningen var fulgt av LPS-injeksjon var økningen på dag 31 betydelig redusert. Antallet COX-2-mikroglia var derimot uendret i kontrollpreparatene. Normalt vil LPS ikke ha signifikant effekt på mengden transkribert COX-2, men etter å ha blitt "degenerativt-aktivert", responderer mikroglia ved å redusere sin COX-2 produksjon. COX-2 er antatt å være en del av en nevroprotektiv mekanisme som begrenser mikroglial aktivering; det er derfor skummelt at den systemiske inflammasjonen reduserer denne mekanismen. De samme resultatene gjaldt for colliculus superior, hvilket tyder på at forandringene ikke kun forblir lokalisert til det initiale skadeområdet, men også sprer seg retrograd til nevroner som er synaptisk forbundet med skadestedet.

Undersøkelsene tyder på at degenerative prosesser igangsetter en antiinflammatorisk prosess, som sannsynligvis er gunstig for reparative prosesser. Imidlertid fører sannsynligvis degenerative prosesser til at den proinflammatoriske responsen blir mye sterkere enn i uskadde områder.

Samtidig er mikroglia's antiinflammatoriske beskyttelsesmekanismer svekket med nedsatt produksjon av COX-2.

Som konklusjon postulerte forfatterne at degenerasjon etterlot "omprogrammerte" (primete) mikroglia i en atypisk tilstand der ytterligere immunologisk aktivering ledet til overdrevne, potensielt skadelige og protraherte proinflammatoriske reaksjoner. At det er lokale mikroglia som er ansvarlig for produksjonen av de to ulike profilene ved degenerasjon og LPS-injeksjon, støttes av andre forsøk der det har vært registrert minimal invasjon av monocytter fra blodet ved degenerative tilstander (41) (42).

Figur 1. Effektene av akutt systemisk inflammasjon i hjernen, betydningen av aldring og priming.
Hentet fra: "The neuroinflammatory hypothesis of delirium". Cerejeira et al.(1)



- **Hva påvirker og hvordan påvirkes mikroglia til priming?**

Studien beskrevet ovenfor illustrerer at nevronskade stimulerer mikroglia til priming. Celledøds og /eller substanser fra skadde nevroner er kjent for å aktivere mikroglia. Man har antatt at stimulus for priming må være vedvarende. Nylig har man funnet holdepunkter for at stimuli kan være enten

kroniske eller hyppig gjentatte kortvarige immunologiske utfordringer. Studien til Liya Qin og Xuefei et al.(18) viste at aktiveringen av mikroglia forble økt i opptil ti måneder etter kun en enkelt LPS-stimulering. En annen studie viste at mikroglia faktisk kan forbli aktivert i årevis hos mennesker etter en kortvarig eksponering for MPTP som følge av celledskade(18). Som forklaring på den vedvarende aktiveringen ble det foreslått at proinflammatorisk mediatorproduksjon medførte celledskade og -død og derved igangsatte en ond sirkel med konstant triggering av mikroglia.

Kjennskapen til de nevrokjemiske signalene som påvirker mikroglia til priming i eldre hjerner, er fortsatt hovedsakelig hypotetisk. En hypotese er at det uavbrutte tapet av nevroner i løpet av et menneskeliv påvirker mikroglia kumulativt til priming. Der har også vært foreslått at mangelfull regulering av celletap i eldre hjerner kan bidra til priming (20). Trolig beror de immunologiske endringene på et komplekst samspill mellom mange faktorer.

III. FRA DELIRIUM TIL DEMENS:

Demens er en viktig risikofaktor for delirium, og vice versa er delirium en viktig risikofaktor for demens. Studiene som har vist sistnevnte sammenheng har kun tatt for seg eldre populasjoner. En av grunnene til dette er sannsynligvis den lave forekomsten av demens i populasjonen under 65 år. Alder er likedan som for delirium en sentral risikofaktor for demens. Det virker derfor rimelig å foreslå at de to tilstandene kan være forårsaket av overlappende patofysiologiske komponenter som forekommer i økende grad med økende alder. På hvilken måte overlapper patofysiologien ved demens og delirium? Hvordan kan dette bidra til å forklare utviklingen av en permanent og progredierende kognitiv svikt i etterkant av en tilsynelatende forbigående episode med delirium hos eldre?

Patofysiologien for delirium, med hovedvekt på nevroinflammasjon, og sammenhengen mellom delirium og alder, er forsøkt skissert i de forhennevende avsnittene. Forenklet kan man si at risikoen for delirium er relatert til risikoen for en overdreven nevroinflammasjon ved systemisk inflammasjon og at eldre har et hyperreaktivt sentralt immunsystem. Spørsmålet videre blir om inflammasjonen som medførte delirium på bakgrunn av de nevnte risikofaktorene kan igangsette en selvforsterkende intracerebral tilstand med progredierende degenerasjon av SNS som endepunkt.

1. Etiologi og patogenese ved demens av Alzheimers type:

Store deler av forskningen på demens baserer seg på den hyppigste varianten, Alzheimers sykdom, som hovedfokuset derfor vil ligge på. AD er en nevrodegenerativ tilstand og karakteriseres av progredierende tap av kognitiv funksjon.

De aller fleste som utvikler AD har ingen kjent årsak til sykdommen. I underkant av 5 % rammes av familiære dominante mutasjoner i amyloid- β precursor protein (APP) (se nedenfor). Man kjenner likevel til en rekke risikofaktorer for AD, deriblant ekspresjon av apolipoprotein E4-allelene (involvert i kolesterolmetabolismen), arv, hodetraumer, toksiner (inkludert alkohol og røyking), hypertensjon, hyperkolesterolemi, overvekt og cerebrovaskulær sykdom (3;43).

Fremdeles er patogenesen ved AD i stor grad uklar og omdiskutert. Trolig ligger et komplekst samvirke av til dels ukjente faktorer bak sykdomsutvikling. Her gjennomgås et fåtall sentrale begreper i patogenesen som er relevante for den videre diskusjonen av oppgavens problemstilling. Et av kjennetegnene ved AD er akkumulering av amyloide plakk som slår seg ned i forhjernens ekstracellulære matriks. Proteinet APP kan spaltes av flere enzymer og spaltes normalt hovedsakelig av α -sekretase til et harmløst produkt. Spaltes det alternativt av β - eller γ -sekretase, produseres det potensielt skadelige $A\beta$ -peptider, også kalt amyloid. Balansen mellom dannelsen og fjerningen av amyloide peptider kontrolleres normalt nøye. Avvikende peptidmetabolisme antas å spille inn i sykdomsutviklingen. Ved de familiære tilfellene sees gjerne relativt overdreven produksjon av en variant av amyloid- β benevnt $A\beta_{42}$, mens elimineringen av amyloid hyppigere er endret ved sporadiske tilfeller (se senere). De kliniske konsekvensene ser ut til å bli de samme, og man har spekulert i at opphopning av amyloid stimulerer til plakkdannelse. Da de amyloide plakkene og proteinet APP ble oppdaget for en del år tilbake, trodde man at løsningen på mysteriet rundt utviklingen av AD nærmet seg (44). Videre forskning har dessverre vist at sykdommen trolig debuterer lenge før plakkdannelsen, og man har ikke kunnet bekrefte at progredieringen av AD foregår parallelt med økt plakkdannelse. Man tror i dag at dannelsen av $A\beta$ -oligomerer ekstracellulært, også antatt å stamme fra $A\beta$, kan være den virkelige pådriver av sykdommen. Det er imidlertid ikke nødvendig å gå mer inn på dette i denne sammenheng, da $A\beta$ -peptider uansett vil være utgangspunktet for både plakk og oligomerer. De to sistnevnte kan således studeres indirekte via $A\beta$.

2. Inflammasjon og demens:

Mange undersøkelser bekrefter at demensutvikling er assosiert med kronisk nevroinflammasjon. Dette gjelder spesielt Alzheimers sykdom (16). Holmes et al analyserte gjentatte blodprøver (repetert 2, 4 og 6 måneder etter studiedebut) fra mennesker med alle av grader av AD (45). Tross korreksjon for konfunderende variabler, observerte man at serumnivåene av TNF- α ved studiedebut var relatert til graden av kognitiv svikt og med progresjonstakten over de neste månedene. Personene med høye TNF- α nivåer ved dag 0, hadde generelt dårligere kognisjon og en 4-doblet forverringshastighet sammenlignet med kvartilen med de laveste TNF- α nivåene. Dessuten var også endringen i kognitiv funksjon svakt forbundet med endringene i TNF- α under studien.

Man registrerte også episoder med systemisk inflammasjon i løpet av studieperioden, og kunne konkludere med at systemisk inflammasjon også var assosiert med et dobbelt så raskt fall i kognisjon over en 6 måneders periode. Det var ikke grunnlag for å tro at pasientene med alvorlig AD var mer utsatt for infeksjoner ut fra tidligere og aktuelle data på studiens pasientpopulasjon. Pasientene som ved studiedebut hadde økte TNF- α -verdier og senere under studien ble rammet av en systemisk inflammasjon, hadde en nærmest multiplikativ (10-doblet) økning av forverringshastigheten sammenlignet med pasienter med lav initial TNF α uten episoder med systemisk inflammasjon.

Hvorvidt kronisk elevert TNF- α er en risikofaktor eller en markør for underliggende patologi ved progredierende AD kan ikke fastslås. Hos pasienter med økte TNF- α -verdier kan man anta at det

sentrale immunsystemet er primet. På samme måte som hos eldre kan en udefinert underliggende faktor stimulere mikroglia og astrocytter i en proinflammatorisk retning slik at cytokinproduksjonen er kronisk og overdrevet, og risikoen for skadelig immunologisk aktivering er økt. Nye immunologiske utfordringer vil kunne sette i gang en destruktiv nevroinflammasjon som kan medvirke til å fremskynde celledød og derved neurodegenerasjon. Systemisk inflammasjon kan derfor mistenkes å være en reel pådriver av neurodegenerasjon. Det er også verdt å påpeke at flere av de tidligere opplistete risikofaktorer for AD og demens er tilstander som preges av lavgradig kronisk inflammasjon.

3. Holdepunkter for inflammasjons betydning ved demens:

Forskning på astrocytters betydning ved AD har styrket teorien om at nevroinflammasjon kan påvirke neurodegenerasjon og kognitiv funksjon negativt. Dette skal demonstreres nedenfor, i flere etapper. I en studie så man at tilførsel av A β i cellekulturer med nevroner og astrocytter førte til unormale kalsiumstrømmer med depolarisering av astrocyttenes mitokondrier. Først senere ble nevronenes funksjon rammet, muligens som følge av mitokondrialt generert oksidativt stress. In vivo (i mus) har man tilsvarende registrert unormal spredning av massive intercellulære elektriske signaler i astrocyttnettverkene (16). Basert på astrocyttenes rolle i den nevrogliale kommunikasjonen og vevshomeostasen, kan man anta at den astrocytære feilsignaleringsen kan gi en generell og fundamental sentral dysfunksjon med forstyrrelser av nervøs signalering på mange nivåer, og at A β ser ut til selv å utløse dette, direkte eller indirekte.

A β er tydeligvis involvert i astrocyttær dysfunksjon, men på hvilken måte? En fersk studie (16) indikerer en indirekte rolle av A β og etablerer en sammenheng mellom A β og den observerte kroniske nevroinflammasjonen. Her medførte direkte infusjon av A β i musehjerter gjennom en periode på fire uker synaptiske forandringer (reduert mengde pre- og postsynaptiske markører) 4 uker senere. I de musene der behandlingen 3 uker senere ble fortsatt med per orale selektive antagonist mot proinflammatoriske cytokiner, ble markørnivåene gjenetablert til tidligere verdier. Samtidig fant man en bedring av kognitive funksjoner.

Hvordan virker nevroinflammasjon forstyrrende på synapsene? TNF- α kan binde astrocytter og dermed antagelig påvirke glutatomsetningen (se avsnitt om delirium). Via en kalsiumavhengig signalvei vil TNF- α normalt øke glutamatsekresjonen i en nevroinflammatorisk setting. Rossi et al. (16) testet hypotesen om at den overdrevne TNF- α produksjon ved demens kunne forstyrre synaptisk aktivitet via påvirkning av glutatomsetningen. Man tok for seg en gruppe mus med APP-mutasjon og fordelte dem etter alder, utvikling av symptomer og plakkfunn ved disseksjon, samt en gruppe aldersjusterte friske kontroller. Man injiserte alle musepreparatene med en høy dose TNF- α og målte deretter nivåene av glutamat. I utvalgte områder, deriblant hippocampus, fant man overraskende nok at de eldste musene med symptomatisk AD hadde lavere glutamatkonsentrasjoner enn de to andre gruppene. Forfatterne tolker funnet dit hen at den kroniske nevroinflammasjonen med TNF- α , over tid kunne lede til desensivering av TNF- α -reseptorene. Hypotesen støttes av at man har sett at et protein (DENN/MADD), som sørger for intracellulær signaloverføring etter TNFR1-aktivering i flere viktige signalveier (inkludert prostaglandinsyntesen), er i underskudd og /eller er defekt i hjerner til mus med AD (16). Man kan ut fra denne typen endringer spekulere i at en lignende defekt

er ansvarlig for mangelfull signaloverføring i TNF- α signalveien etter TNFR1-aktivering, slik at man mister normal kontroll over glutamatfrigjøringen ved AD.

I lys av disse oppdagelsene kan forstyrrelser av TNF- α -avhengige signalveier i astrocytter forklare deres progressive dysfunksjon i regulering av synaptisk kontroll. Med tanke på hypotesen om reduksjon av "connectivity" (35), se under delirium) som en årsak til kognitiv svikt, kan redusert glutamat ved vedvarende stimulering medføre økt inhibisjon relativt sett med langsiktig svekkelse av nettverkets "connectivity".

4. Den onde sirkelen: Et immunologisk system ute av kontroll?

Gitt at flere av symptomene og de morfologiske forandringene ved demens kan assosieres med inflammasjon, akkurat som ved delirium, er det nærliggende å tenke at vedvarende nevroinflammasjon etter delirium kan forklare noe av risikoen for demensutvikling etter delirium hos tidligere kognitivt friske individer. Kan ukontrollert nevroinflammasjon ved delirium initiere en selvoppretholdende kaskade av skadelige fenomener, inkludert inflammasjon, og etterlate permanente og progredierende skader? Symptomene ved delirium er i de klassiske tilfellene forbigående med dager til ukers varighet. Utløsende hendelse er likeledes oftest reversibel og av begrenset varighet. Inflammasjonen som bidrar til det kliniske bildet er på sin side mye mer langvarig enn både symptomer og utløsende hendelse. Som tidligere påpekt kan aktiveringen av mikroglia forbli økt i opptil ti måneder etter kun en enkelt LPS-stimulering; eventuelt i flere år etter en kortvarig eksponering for MPTP hos mennesker(18). Hvordan vedlikeholdes inflammasjonen over lengre tid?

a. Priming: langsiktige konsekvenser:

Med reaktiv mikrogliose mener man den mikrogliale aktiveringen som oppstår i forbindelse med nerveskade. Med priming menes som sagt modifisering av den mikrogliale profilen i proinflammatorisk retning. Mikroglia foreligger i en hyperreaktiv tilstand i etterkant av et delirium, da delirium er uttrykk for en sentral immunologisk aktivitet, en av de beskrevne primende faktorene, og fordi delirium er assosiert med tap av nevroner (se ovenfor). Hjernen foreligger da i en sårbar tilstand der enhver ny immunologisk stimulus vil følges av en overdreven nevroinflammasjon av lengre varighet. Nerveskade vil kunne være en slik stimulus. En studie av patofysiologiske aspekter ved den neurodegenerative sykdommen Parkinsons sykdom, demonstrerte at LPS kun skadet dopaminerge celler i substansia nigra i nærvær av mikroglia, noe som bekrefter at mikroglia trolig har en vesentlig rolle i progresjon og/eller utvikling av neurodegenerative sykdommer(46). Er omfanget av nerveskadene betydelig, kan det tenkes at skadene i forbindelse med deliriumepisoden i seg selv kan være en drivkraft for videre inflammasjon med akkumulerende tap av nevroner over tid.

b. Kolinerge cellers antiinflammatoriske rolle:

En konsekvens av kolinerge cellers følsomhet for homeostastiske, inkludert immunologiske, endringer er som tidligere beskrevet celledød eller -dysfunksjon i forbindelse med

nevroinflammasjon. Tap av kolinerg funksjon ledsages av symptomer som inngår i deliriumsyndromet og i demenssykdom, med svikt i hukommelse og oppmerksomhet. Flere studier tyder på at stimulering av nervus vagus hemmer systemisk inflammasjon og at acetylkolin kan hemme frigjøring av proinflammatoriske cytokiner fra makrofager. Dette har fremmet tanken om en antiinflammatorisk kolinerg bane som hjernen benytter for å overvåke og modulere det perifere neversystemet. Forskning har også fastslått at mikroglia er utstyrt med nikotinerge reseptorer og at stimulering av de kolinerge reseptorene begrenser sentrale proinflammatoriske reaksjoner in vitro. Analogt med observasjonene i perifert vev, ser acetylkolin altså ut til å delta i kontrollen av nevroinflammasjon (2;47-50). Ved tap av kolinerge celler som ved delirium vil den sentrale immunologiske responsen ytterligere komme ut av kontroll, og en ond sirkel er igangsatt med stadig økt celletap og derved vedlikehold av den proinflammatoriske responsen. Man kan tenke seg at celletapene på et tidspunkt vil bli så betydelige at de manifesterer seg i form av en symptomatisk demens. Det er veletablert at underskudd av acetylkolin er et viktig patofysiologisk moment ved AD (2;31;48).

c. Astrocyttene: forvandlingen som lukker en ond sirkel?

Tilstedeværelse av reaktive astrocytter i utkanten av plakk er veldokumentert ved AD (51). I et eksperiment (52) på disseksjonspreparater fra mus med APP-mutasjon (AD-modell), fant man at de endogene reaktive astrocyttene i tilknytning til plakkene ikke klarte å eliminere A β , mens tilførte eksogene astrocytter fra friske mus ble tiltrukket til plakkene og kunne binde, ta opp og degradere A β . En av de mulige årsakene til astrocyttenes defekt er en defekt i apolipoprotein E, som har vært knyttet til degraderingen og hvis E4-allele er en kjent risikofaktor for AD. Betydelig dokumentasjon bekrefter at astrocyttene antas å spille en rolle ved fjerning av A β -peptider. Ved nærmere analyse av reaktive astrocytter har man også oppdaget at de kan produsere β -sekretase. Nærheten til plakkene gir mistanke om at astrocyttene faktisk kan ha blitt endret slik at de bidrar til akkumulering av plakk.

Som konklusjon kan man muligens trekke følgende slutning: Ved omdannelse fra hvilende til reaktiv modus endres astrocyttenes egenskaper i en uheldig retning på flere måter. Deres rolle i metabolismen av A β blir nærmest reversert; på den ene siden taper de evnen til å ta opp A β -peptider, på den andre siden erverver de evnen til å produsere det toksiske peptidet. Resultatet blir igangsettelse av en ond sirkel, der astrocyttene øker mengden A β og derav plakkakkumuleringen og/eller oligomerproduksjonen, hvilket videre stimulerer til inflammasjon med ytterligere mikroglial og astrocyttær aktivering.

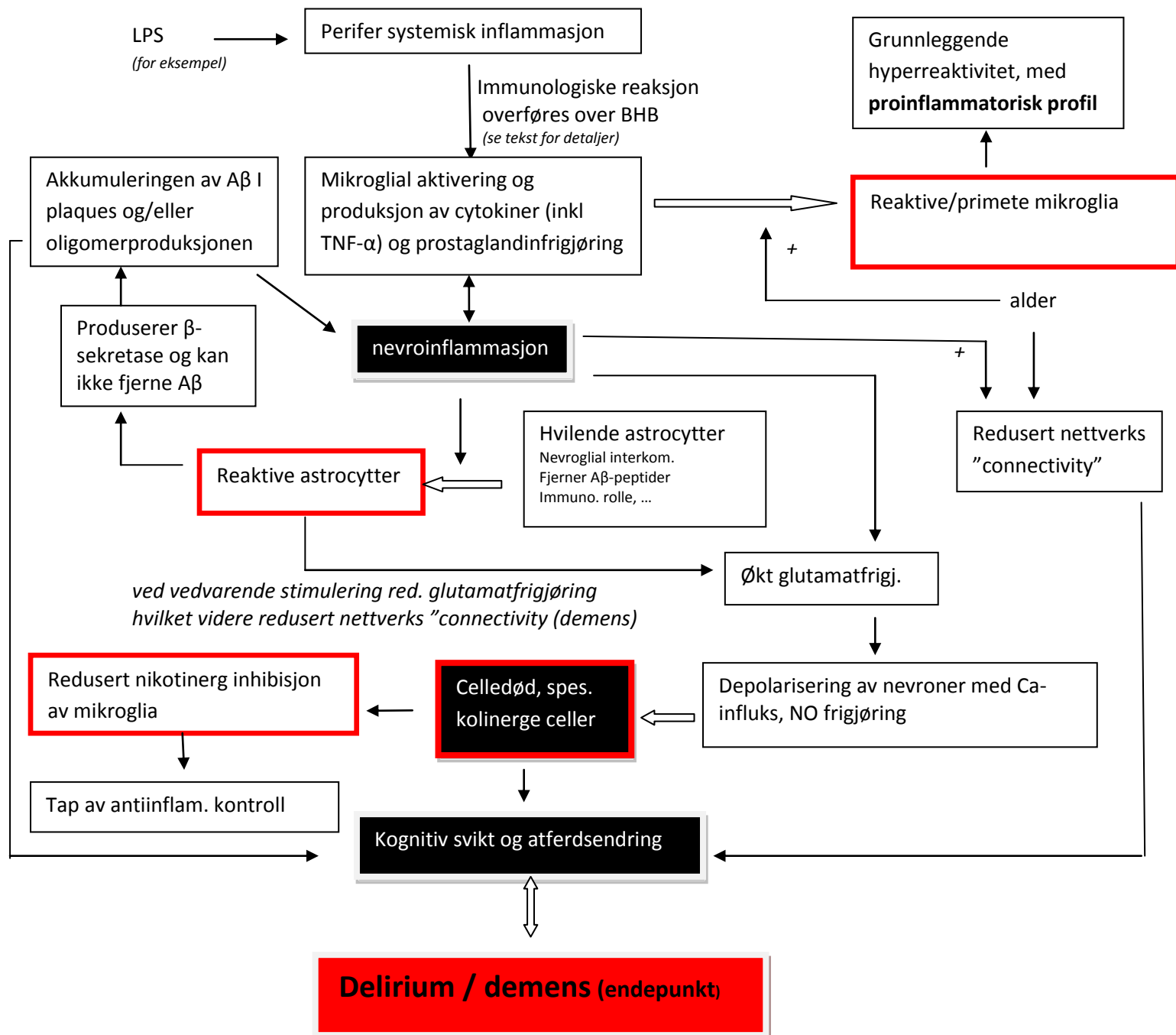
C. Oppsummering og diskusjon:

I. Oppsummering:

I figur 2 oppsummeres de fleste hovedtrekkene i de patofysiologiske mekanismene som er beskrevet i denne litteraturstudien. For detaljer og forklaringer henvises leseren til teksten.

Figur 2 : Fra inflammasjon til delirium til demens

For nærmere forklaring se tekst. Rutene med **rød kontur** illustrerer etapper som kan lede til overdreven immunrepons med ukontrollert nevroinflammasjon og derfor overdreven sickness behavior med delirium og videre utvikling av celledødt med demens som følge. **Svarte ruter markerer** sentrale begivenheter i prosessen.



II. Diskusjon:

1. Behovet for mer kunnskap:

Allerede i søkefasen ble det tydelig at mangelen på kunnskap når det gjelder patofysiologiske aspekter ved delirium og demens er et viktig moment som er verdt å merke seg. Beskrivelsen av delirium som en mental lidelse kan dateres tilbake tusenvis av år, til både romersk og gresk sivilisasjon og begrepet dokumenteres i flere antikke kilder, inkludert Hippokrates' verk. Imidlertid var det først på 1950-tallet at moderne kunnskap om patofysiologien ble tilgjengelig, takket være Engel and Romanos studier, som baserer seg på EEG-registrering (4). Til denne dag foreligger svært begrenset kunnskap om patofysiologien. Lignende forhold gjelder for demens, hvis patofysiologi i stor grad fortsatt er ukjent. En av årsakene til at patofysiologiske mekanismer har vært vanskelig å skissere, er at hjernen er et av kroppens mest komplekse organer og kognitiv virksomhet er sannsynligvis dets mest komplekse funksjon. Forståelsen av nevrofysiologi som felt har avansert betraktelig de siste tiårene, men når det gjelder de mest komplekse funksjonene, som er de som rammes ved demens og delirium, eksisterer fortsatt kunnskapen i stor grad på forskningsnivå. Å kartlegge en entydig og oppsummerende patofysiologisk kaskade er derfor ikke mulig, og vil trolig heller ikke bli det i nær fremtid. Forskningen i dag forsøker å belyse mulige etapper og overordnede patofysiologiske mekanismer som kan være relevante for utviklingen av nye behandlingsstrategier. En annen årsak til mangelfull kunnskap er vanskelighetene forbundet med å diagnostisere delirium. De siste årene har man utviklet mer nøyaktige og brukervennlige metoder slik at diagnostiseringen er blitt mer tilgjengelig for helsepersonell generelt. I tillegg, har satsingen på forskning på delirium og demens været relativt beskjeden, innhenting av forskningsmaterialet fra mennesker er etisk problematisk (31) og man har dels neglisjert konsekvensene av delirium i lengre tid.

2. Dagens behandling og søken etter nye alternativer:

Demens rammer mange mennesker. Opptil 60.000 mennesker, hovedsakelig eldre, antas affisert i Norge til enhver tid med cirka 9000 nye tilfeller hvert år (se ovenfor). Økende alder predisponerer også for utviklingen av delirium, med opptil 30 % som affiseres i de eldste aldersgruppene. På grunn av sin progressive og kroniske natur vil demens redusere både livskvalitet og levetid betydelig. Delirium som tidligere nevnt øker risikoen for demens, liggetid og morbiditet (13;14;53). Begge tilstandene koster samfunnet svært mye, med tanke på sykehusopphold og behandling, institusjonalisering og hjemmebasert hjelp (54;55). Andelen eldre i befolkningen øker, og konsekvensene av en potensielt helbredende, sykdomsarresterende eller forebyggende behandling vil ha store konsekvenser både på samfunns- og individnivå.

- Behandling av demens:

Man har i dag to legemidler som hovedsakelig brukes i behandlingen av AD. I midlertidig tyder nyere studier på at andre typer demens også kan påvirkes av medisineren. Den ene typen, kolinesterasehemmere, øker tilgjengelig acetylcholin i synapsespalten og derved kolinerg aktivitet. Som nevnt gir underskudd av acetylcholin kognitiv svikt som ved delirium og demens. Hvorvidt den kolinerge effekten bremser den inflammatoriske prosessen, og hvordan den påvirker nervesystemet, er fortsatt usikkert. Acetylcholinprekursorer har ikke vist å gi effekt (56), mens postsynaptiske reseptoragonister gir uakseptable bivirkninger(57). Det ser ut til at kolinesterasehemmere kan gi en beskjeden bedring av kognitiv funksjon og dagligdags funksjon hos noen pasienter med mild til moderat AZ (58;59). Betydningen på lang sikt, inkludert morbiditet og institusjonalisering, samt

effekten hos pasienter med avansert AD er usikker. Effekten er enda mindre sikker for andre former for demens. Det andre tilgjengelige midlet er memantin som er en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorantagonist. Memantin blokkerer overdreven glutamatindusert NMDA-aktivering i korteks og hippocampus, hvilket leder til celledød og -dysfunksjon som omtalt tidligere. Memantin kan derfor tenkes å virke nevroprotektivt og bremse progresjonen av demens, samt bedre gjenværende nevroners funksjon med påfølgende symptomatisk bedring hos pasienter med moderat til alvorlig AD (60;61). Det foreligger ingen entydig dokumentasjon på at memantin er nyttig hos pasienter med mild demens. Langtidseffekten er usikker. Memantin har noe færre bivirkninger enn kolinesterasehemmere(61).

- Behandling av delirium:

Når det gjelder delirium er ikke-medikamentell behandling førstevalget. Miljøtiltak som tilstedeværelse av familie og stabile omgivelser har vist seg å forkorte forløpet av en episode i følge legemiddelhåndboken. Behandling med antipsykotika anbefales ikke brukt profylaktisk og reserveres til de mer urolige tilfellene preget av psykotiske symptomer. Dokumentasjonen for at antipsykotika bedrer symptomene og forkorter forløpet, er svært sparsom og er størst for ortopediske pasienter (62) der man har observert symptomatisk og, i enkelte studier, også profylaktisk effekt (63). Man har ingen eller nesten ingen holdepunkter for at antipsykotika bedrer langtidsprognosen og overlevelse (53). På den andre siden vet man ikke sikkert hvorvidt antipsykotiskbehandling har alvorlige bivirkninger eller gir økt dødelighet ved delirium da studiene har sprikende resultater (53;64). Bruk av kolinesterasehemmere har ingen plass i behandlingen av delirium. I en randomisert kontrollert studie som sammenlignet bruk av kolinesterasehemmeren rivastigmin med placebo hos intensivpasienter med delirium som stod på haloperidol, fant man høyere dødelighet (22 versus 8 %) og lengre varighet av delirium (5 versus 3 dager, $p = 0.06$) i rivastigmingruppen, og studien måtte avbrytes (65).

Behandlingsmulighetene som er tilgjengelige i dag er altså begrensede og på ingen måte helbredende, dessuten hjelpes et varierende antall pasienter. Når det gjelder delirium er grunnlaget for medikamentell behandling meget tynt. Man har i dag intet adekvat grunnlag for å etablere retningslinjer som anbefaler medikamentelle profylaktiske tiltak mot delirium og antipsykotika ser ikke ut til å gagne pasientgruppen sett under ett.

- Søken etter nye behandlingsmetoder:

I søken etter alternative behandlingsmetoder ved demens, har man forsøkt å utforske multiple angrepspunkt , med blant annet bruk av sekretasemodulatorer/- hemmere, antioksydanter, statiner, erythropietinderivater, og immunologisk modulering (66). Aktuelt for denne avhandlingen er sistnevnte. Flere observasjonsstudier tyder på at langvarig bruk av NSAID (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs) virker beskyttende mot utvikling av AD (67), og basert på resultatene fra 6 observasjonsstudier har man anslått at risikoreduksjon ligger på nærmere 23 % (68). Resultatene har vært vanskelige å bekrefte i randomiserte kontrollerte studier. Visse NSAID, som Ibuprofen, har vist seg å kunne modulere γ -sekretases aktivitet slik at **A β 42**-produksjonen, mikroglial aktivering og amyloidavleiringen reduseres i APP-muterte mus (68;69). Den profylaktiske effekten av **A β 42** –reduserende NSAIDs ser ikke ut til å overgå andre NSAIDs effekt. I en studie reduserte COX-2 hemmere i kombinasjon med ACE- hemmere (Angiotensin Converting Enzyme) nevroinflammasjon i hjernen til AZ-pasienter og ga en markert bedring av kognitiv funksjon (70). Lite tyder på

behandlingsgevinst med NSAID ved etablert AD (71) og man har derfor studert andre antiinflammatoriske midler i behandlingen. I en 6 måneder lang pilotstudie, fant man at perispinal injeksjon av etanercept, et anti-TNF-fusjonprotein, forbedret den kognitive funksjonen hos pasienter med moderat AD (72). Samme gruppe viste senere at effekten inntraff i løpet av timer etter injeksjon (73). Shi et al (71) fant at daglig intraventrikulær injeksjon av infliximab, et monoklonalt TNF- α -antistoff, hos transgene AD-mus, reduserte nivåene av TNF- α , amyloide plakk og taufosforylering (et annet patologiske funn typisk for AD) i løpet av få dager. Hvordan TNF- α -reduserende stoffer forbedrer kognisjon er i midlertidig usikkert. Til tross for at ingen av studiene på antiinflammatoriske midler har gitt såpass lovende resultater at man har kunnet anbefale dem i retningslinjer for behandling av AD eller annen demens per idag, tyder funnene på at en antiinflammatorisk tilnærming vil kunne bli aktuell i fremtiden.

Hvorvidt anti-inflammatorisk behandling vil være aktuelt i behandlingen av delirium gjenstår å se. Relevant forskning forelå ikke med søkeordene: "*delirium AND anti-inflammatory AND treatment OR prophylaxis*" på Pubmed og Up to Date nevner ikke temaet. Det pågår imidlertid for øyeblikket en studie i USA av et legemiddel med mulig terapeutisk effekt på delirium, dexmedetomidine. Dexmedetomidine er en høygradig selektiv α_{2A} -adrenerg agonist som i dag brukes på intensivavdelinger som et lettere sedativum med smertestillende effekt. α_{2A} -adrenerge agonister har vist seg å kunne begrense den nevroendokrine stressresponsen som oppstår i etterkant av storkirurgi. Dette gjelder flere forhold, hvorav kortisol, arginin, vasopressin, endorfiner, epinefrin og norepinefrin. Kortisol, som er forøket hos pasienter med delirium, har man funnet holdepunkter for at kan ha en proinflammatorisk effekt i SNS under spesielle omstendigheter(31). β -endorfiner er omtalt tidligere under nevrokjemiske forandringer ved delirium. Hypotesen er at dexmedetomidine skal redusere forekomsten av postoperativt delirium sammenlignet med standard perioperativ prosedyre. I en randomisert studie har man funnet at dexmedetomidine reduserte prevalensen av delirium til 3 % fra 50 % hos intensivpasienter som fikk propofol eller midazolam (74). 706 pasienter over 70 år innlagt for elektiv storkirurgi (hjertekirurgi ekskludert) inkluderes i studien og får infusjon med enten placebo eller dexmedetomidine før operasjonen og gjennom første postoperative døgn. Pasientene testes nevropsykologisk gjentatte ganger før og etter kirurgi, samt at de avgir en biologisk prøve før operasjon.

Videre satsing på forskning på fysiologi og patofysiologi vil kunne bringe den nødvendige kunnskapen som trengs for utvikling av nye medisiner i behandling og profylakse av demens og delirium.

Litteratur

- (1) Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010 Jun;119(6):737-54.
- (2) van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):773-5.
- (3) Engedal K, Haugen PK. Demens - fakta, og utfordringer, en lærebok. 3 ed. Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens; 2004.
- (4) Engedal K, Wyller TB. Aldring og hjernesykdommer. 1 ed. Akribe Forlag; 2004.
- (5) Black SE. Vascular cognitive impairment: epidemiology, subtypes, diagnosis and management. *J R Coll Physicians Edinb* 2011 Mar;41(1):49-56.
- (6) Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med* 1989 Mar 2;320(9):578-82.
- (7) Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand* 2004 Aug;75(4):378-89.
- (8) Juliebo V, Bjoro K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2009 Aug;57(8):1354-61.
- (9) Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002 Oct;50(10):1723-32.
- (10) Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, et al. Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *Gen Hosp Psychiatry* 2006 Nov;28(6):536-8.
- (11) Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006 Oct;54(10):1578-89.
- (12) Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010 Jul 28;304(4):443-51.
- (13) Juliebo V, Krogseth M, Skovlund E, Engedal K, Ranhoff AH, Wyller TB. Delirium is not associated with mortality in elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):112-20.
- (14) Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebo V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(1):63-70.
- (15) Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010 Jan;37(1):26-32.
- (16) Rossi D, Volterra A. Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration. *Brain Res Bull* 2009 Oct 28;80(4-5):224-32.

- (17) Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010 Apr;6(4):193-201.
- (18) Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007 Apr 1;55(5):453-62.
- (19) Chakravarty S, Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines. *J Neurosci* 2005 Feb 16;25(7):1788-96.
- (20) Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *J Leukoc Biol* 2008 Oct;84(4):932-9.
- (21) Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 2004 Apr;342(1-2):1-12.
- (22) Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007 May;33(5):798-806.
- (23) Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Culliford D, Perry VH. Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology* 2011 Jul 19;77(3):212-8.
- (24) Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008 Jun 1;63(11):1022-9.
- (25) Tizard I. Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Anim Health Res Rev* 2008 Jun;9(1):87-99.
- (26) Pugh CR, Kumagawa K, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav Immun* 1998 Sep;12(3):212-29.
- (27) Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007 Mar;106(3):436-43.
- (28) Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JR, Chen J, Beverly JL, Johnson RW. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *J Neurosci* 2006 Oct 18;26(42):10709-16.
- (29) Rachal PC, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1beta. *Neurosci Biobehav Rev* 2001 Jan;25(1):29-41.
- (30) Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 Jun;54(6):B239-B246.
- (31) Hall RJ, Shenkin SD, Maclullich AM. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32(2):79-93.

- (32) Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience* 1999 Jan;88(1):193-200.
- (33) Anagnostaras SG, Murphy GG, Hamilton SE, Mitchell SL, Rahnama NP, Nathanson NM, et al. Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Nat Neurosci* 2003 Jan;6(1):51-8.
- (34) Uylings HB, de Brabander JM. Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2002 Aug;49(3):268-76.
- (35) Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses* 2011 Jul;77(1):140-3.
- (36) Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun* 2008 Mar;22(3):301-11.
- (37) Frank MG, Barrientos RM, Biedenkapp JC, Rudy JW, Watkins LR, Maier SF. mRNA up-regulation of MHC II and pivotal pro-inflammatory genes in normal brain aging. *Neurobiol Aging* 2006 May;27(5):717-22.
- (38) Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun* 2009 Mar;23(3):309-17.
- (39) Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol* 2008 Sep;43(9):840-6.
- (40) Palin K, Cunningham C, Forse P, Perry VH, Platt N. Systemic inflammation switches the inflammatory cytokine profile in CNS Wallerian degeneration. *Neurobiol Dis* 2008 Apr;30(1):19-29.
- (41) Bendszus M, Stoll G. Caught in the act: in vivo mapping of macrophage infiltration in nerve injury by magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003 Nov 26;23(34):10892-6.
- (42) Lawson LJ, Frost L, Risbridger J, Fearn S, Perry VH. Quantification of the mononuclear phagocyte response to Wallerian degeneration of the optic nerve. *J Neurocytol* 1994 Dec;23(12):729-44.
- (43) Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 1989 Nov 10;262(18):2551-6.
- (44) Schnabel J. Amyloid: little proteins, big clues. *Nature* 2011 Jul 14;475(7355):S12-S14.
- (45) Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009 Sep 8;73(10):768-74.

- (46) Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002 Jun;81(6):1285-97.
- (47) Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007 Aug;21(6):727-35.
- (48) De SR, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J Neuroinflammation* 2005 Jan 25;2(1):4.
- (49) Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002 Dec 19;420(6917):853-9.
- (50) McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation* 2008;5:45.
- (51) Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med* 2006 Sep;12(9):1005-15.
- (52) Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, Lu E, Anankov R, Yan F, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta in vitro and in situ. *Nat Med* 2003 Apr;9(4):453-7.
- (53) Devlin JW, Skrobik Y. Antipsychotics for the prevention and treatment of delirium in the intensive care unit: what is their role? *Harv Rev Psychiatry* 2011 Mar;19(2):59-67.
- (54) Vickland V, Werner J, Morris T, McDonnell G, Draper B, Low LF, et al. Who pays and who benefits? How different models of shared responsibilities between formal and informal carers influence projections of costs of dementia management. *BMC Public Health* 2011 Oct 12;11(1):793.
- (55) Gonzalez TM, Uslar NW, Villarroel Del PL, Calderon PJ, Palma OC, Carrasco GM. [Hospital costs associated with delirium in older medical patients.]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011 Jun 28.
- (56) Etienne P, Dastoor D, Gauthier S, Ludwick R, Collier B. Alzheimer disease: lack of effect of lecithin treatment for 3 months. *Neurology* 1981 Dec;31(12):1552-4.
- (57) Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997 Apr;54(4):465-73.
- (58) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 Aug 26;61(4):479-86.
- (59) Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005 Aug 6;331(7512):321-7.
- (60) Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003 Apr 3;348(14):1333-41.

- (61) McShane R, Areosa SA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003154.
- (62) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005 Oct;53(10):1658-66.
- (63) Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Jr., Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010 Sep;51(5):409-18.
- (64) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003476.
- (65) van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010 Nov 27;376(9755):1829-37.
- (66) Khairallah MI, Kassem LA. Alzheimer's disease: current status of etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Pak J Biol Sci* 2011 Feb 15;14(4):257-72.
- (67) Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004 Jul;23(4):159-69.
- (68) Szekely CA, Green RC, Breitner JC, Ostbye T, Beiser AS, Corrada MM, et al. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies. *Neurology* 2008 Jun 10;70(24):2291-8.
- (69) Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001 Nov 8;414(6860):212-6.
- (70) El Sayed NS KLHO.

Promising therapy for Alzheimer's disease targeting angiotensin converting enzyme and the cyclooxygenase-2 isoform. *Drug Discov Ther.* In press 2009.

- (71) Shi JQ, Shen W, Chen J, Wang BR, Zhong LL, Zhu YW, et al. Anti-TNF-alpha reduces amyloid plaques and tau phosphorylation and induces CD11c-positive dendritic-like cell in the APP/PS1 transgenic mouse brains. *Brain Res* 2011 Jan 12;1368:239-47.
- (72) Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. *MedGenMed* 2006;8(2):25.
- (73) Tobinick EL, Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflammation* 2008;5:2.
- (74) Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009 May;50(3):206-17.

