

# 3 せん妄の病態生理

## 1 はじめに

せん妄の病態生理はいまだ不明ではあるが、そのメカニズムや病因としてさまざまな仮説が挙げられている。それぞれ単一の仮説ではせん妄の病因を説明することはできず、それらが相互に絡み合っているものと考えられている。例えば、低酸素・代謝異常、薬剤による影響、炎症反応などにより、最終的には神経伝達物質の合成、機能、利用能などの変化が生じ、行動・認知機能障害が生じることが報告されている<sup>1)</sup>が、1つのカスケードや1つの神経伝達物質でせん妄の病因・発症は説明できない。このような病態生理が未解明であることが、せん妄予防や治療を困難にしている。本稿では現時点における知見について概説する。

## 2 神経伝達物質の変化

低酸素や代謝異常、神経炎症、薬剤による影響などさまざまな誘因により、最終的には脳内神経伝達物質のアンバランスが生じ、せん妄が発症すると考えられている。特にアセチルコリンの欠乏、ドパミン・グルタミン酸・ノルアドレナリンの過剰がせん妄の際には存在しているといったコンセンサスがある<sup>2)</sup>。γ-アミノ酪酸（GABA）やセロトニンなどは病態により過剰か欠乏か異なるとされている<sup>2)</sup>。せん妄の原因薬物の一つとしてオピオイドがあるが、オピオイドはドパミンならびにグルタミン酸を増加させ、アセチルコリンを低下させる働きがあり、それら神経伝達物質への作用によりせん妄を惹起させると考えられている<sup>3)</sup>。

## 3 アセチルコリン

せん妄では意識障害を認めるため、アセチルコリン活性の欠乏が重要視されている。覚醒メカニズムの変化には、脳幹網様体から視床を介して大脳皮質に投射される背側経路（アセチルコリン作動性ニューロン）が関与している。また、マイネルト基底核は意識・注意に関与しているが、これもアセチルコリン作動性ニューロンによるものであり、アセチルコリン活性の低下とせん妄の関与が考えられている。多くの研究で、血清ならびに髄液内アセチルコリン値の低下とせん妄の関連性が指摘されている<sup>4-6)</sup>。しかしながら、せん妄に対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果については否定的な報告もあり<sup>7)</sup>、いまだ不明な点が多い。抗コリン薬を使用していない患者でも、

血清内の抗コリン活性が認められるとの報告もあり<sup>8,9)</sup>、身体疾患により内因性の抗コリン物質が産生され、せん妄の病因になっている可能性がある。低酸素、肝不全、低血糖など臨床的にせん妄の直接因子となり得る状況で、アセチルコリン伝達の障害が認められることも報告されている<sup>10-12)</sup>。身体拘束はせん妄の促進因子とされているが(相対リスク 3.2~4.4)<sup>13)</sup>、動物実験では不動化によりアセチルコリンの低下をきたすことが示されている<sup>11,12)</sup>。背景因子としての加齢もアセチルコリン産生能を低下させることや、せん妄を合併しやすいアルツハイマー型認知症においてアセチルコリン活性が低いことはよく知られている。また、神経炎症においてもアセチルコリンが重要な役割を果たしている(後述)。

## 4 ドパミン

過剰なドパミンも、せん妄発症と関連している。临床上、ドパミン受容体遮断作用のある抗精神病薬がせん妄治療に有効な点や、ドパミンの作用を増強する抗パーキンソン薬によりせん妄が誘発されることなどからも推測される。さらには、低活動型せん妄においても抗精神病薬の有効性が示唆されており<sup>14)</sup>、せん妄の表現型にかかわらず、過剰なドパミンが病態として想定されている。

低酸素はせん妄の直接因子の一つだが、これもドパミン代謝と関連している。ドパミンからノルアドレナリンへの変換は酸素に依存しており、低酸素はドパミンの蓄積をもたらす。また、ドパミンの分解に必要な catechol-o-methyl transferase も低酸素状態では抑制されるため、ドパミンのさらなる蓄積をきたす<sup>15)</sup>。過剰なドパミンによる直接的な興奮作用ならびに過剰ドパミンより惹起されるグルタミン酸を介した神経傷害<sup>15)</sup>、アポトーシスの誘導<sup>16)</sup>などが精神・行動の障害と関連するとされている。

## 5 グルタミン酸

グルタミン酸は興奮性神経伝達物質として知られているが、NMDA 受容体の過剰興奮により、神経細胞の障害や細胞死をきたす。グルタミン酸もまた、低酸素状態や肝不全の状態でカルシウムイオン流入を通して過剰な状態となることが知られている<sup>17,18)</sup>。グルタミン酸の神経毒性の発現にはドパミンの関与が必要であり、過剰なドパミンそのものの作用に加えてグルタミン酸を介した神経毒性が病因の一つとなっている可能性がある<sup>19)</sup>。グルタミン酸は GABA へと代謝されるが、GABA は代表的なせん妄誘発物質でありせん妄の原因となる<sup>20)</sup>。

## 6 ノルアドレナリン

低酸素や虚血などによる急激なノルアドレナリンの放出によりせん妄が発症したり悪化したりする。代表的なものとして、アルコール離脱せん妄の症状はノルアドレナリンの過剰により引き起こされていると考えられている。ノルアドレナリンのプレシ

ナプスでの放出抑制には、 $\alpha_2$  受容体が関与している。また、アルコール離脱症状の際には、 $\alpha_2$  受容体の感度が低下している<sup>21)</sup>。

さらには、 $\alpha_2$  作動薬であるデクスメトミジンは、ベンゾジアゼピン系薬と比較してせん妄の発症率が低下することが報告され<sup>22-25)</sup>、また、プラセボと比較してもせん妄発症を低下させるとの報告もある<sup>26)</sup>。このことから、過剰なノルアドレナリンがせん妄と関連している可能性が示唆される。デクスメトミジンには脳虚血時に神経保護作用があることも報告されており、せん妄予防の点からも注目される<sup>27)</sup>。

## 7 $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA)

せん妄における GABA は、過剰であったり低下したりと、基礎にある病態により異なる。GABA 系物質の過剰が病因として挙げられるものの代表に、肝性脳症がある。ベンゾジアゼピン (GABA 系薬剤の代表薬剤) 拮抗薬であるフルマゼニルを肝性脳症患者に投与することで、臨床症状が改善することや<sup>28)</sup>、三相波が改善すること<sup>29)</sup>などから、GABA 系物質の過剰 (代謝障害) が肝性脳症の大きな原因の一つとされている。また、ベンゾジアゼピン系薬がせん妄を誘発することは臨床現場でもよく知られている。一方で、アルコール離脱せん妄、ベンゾジアゼピン離脱せん妄、抗生物質によるせん妄は GABA の欠乏が認められる<sup>30,31)</sup>。

GABA の代表的作動薬であるベンゾジアゼピン系薬は、せん妄の代表的惹起物質であり、さまざまな機序が提唱されている。ベンゾジアゼピン系薬は生理的な睡眠パターンを障害する<sup>32)</sup>。また、メラトニン分泌を抑制しサーカディアン・リズムも阻害する<sup>33)</sup>。したがって、せん妄の中心症状である睡眠・覚醒リズムに悪影響を与える。さらには他の神経伝達物質に対しての影響もある。特に、せん妄発症と関連の深いアセチルコリン系にも影響を与える。ベンゾジアゼピン系薬により、基底前脳ならびに海馬での中枢性コリン伝達が阻害されることがわかっている<sup>34,35)</sup>。また、グルタミン酸系にも影響を与え、NMDA 受容体、カイニン酸受容体、カルシウムチャネルの関与を示唆する研究報告もある<sup>36)</sup>。視床における感覚入力と注意機構統合のゲート機能の阻害も認められる<sup>37)</sup>。さらには中止することにより、離脱症状が出現し、せん妄に至ることも多い。

## 8 セロトニン

セロトニンレベルも病態により異なるとされている。脳内セロトニンは脳内の前駆物質であるトリプトファンより合成される。したがって、トリプトファンが減少すると脳内セロトニンも減少する。トリプトファンの欠乏がせん妄と関連しているとの報告もある<sup>38,39)</sup>。トリプトファン、フェニルアラニンなどの大型中性アミノ酸 (large neutral amino acid : LNAA) (他にロイシン、イソロイシン、メチオニン、チロシン、バリン) は脳内に競合して取り込まれる。したがって、ある LNAA が過剰に脳内に取り込まれると、その他の脳内 LNAA は欠乏する。なかでも、フェニルアラニンは神経

毒性物質の産生ならびにトリプトファンの欠乏と関連することで注目されている。せん妄患者ではフェニルアラニン/LNAA 比が高いことも報告されている<sup>40)</sup>。トリプトファンを補充することでの予防研究もあるが、残念ながら予防効果は認められていない<sup>41)</sup>(後述する炎症下でのトリプトファン代謝との関係があるからかもしれない)。

脳内セロトニンレベルの減少は低酸素、感染、敗血症、アルコール離脱せん妄、不動化、異化状態、術後せん妄などの状態で認められる<sup>38,42)</sup>。脳内セロトニンの低下は低活動型せん妄でみられるとの指摘もある<sup>43,44)</sup>。一方で、肝性脳症、セロトニン症候群などによるせん妄ではセロトニンの上昇が認められる<sup>45)</sup>。

## 9 メラトニン

加齢をはじめ、低酸素、肝性脳症、アルコール離脱、感染症など多くの病態においてメラトニンの低下が認められる<sup>2)</sup>。メラトニンの欠乏により、睡眠障害が生じることはよく知られている。メラトニンの低下がせん妄の原因の一つではないかとも指摘されている<sup>43,44)</sup>。

トリプトファンの代謝にはセロトニン経路とキヌレニン経路があり、5%がセロトニン経路で、95%がキヌレニン経路で代謝される<sup>46)</sup>。メラトニンはセロトニン経路を通して、トリプトファン→セロトニン→メラトニンのように合成される。キヌレニン経路では、キヌレニンから神経保護作用のあるキヌレン酸やピコリン酸の他に、神経毒性のある3-ヒドロキシキヌレニン、3-ヒドロキシアントラニル酸、キノリン酸などが産生される<sup>46)</sup>。敗血症や術後の炎症などの刺激が生じると、酵素活性によりトリプトファンの代謝はキヌレニン経路に偏重する<sup>46)</sup>。したがって、セロトニン、メラトニンの欠乏が生じる。さらには、キヌレニン経路内でも酵素活性により、神経保護作用のあるキヌレン酸産生が減り、神経毒性のある物質産生が増加する<sup>46)</sup>。臨床研究においても、ICUでキヌレニン/トリプトファン比が高い患者は、せん妄あるいは昏睡の日数が多いことが指摘されている<sup>47)</sup>。

メラトニン欠乏がせん妄の原因ではないかとの仮説から、メラトニン補充によるせん妄予防研究が報告されている(一つは有効<sup>48)</sup>、一つは無効<sup>49)</sup>)。有効な報告では、睡眠覚醒リズムにメラトニン群とプラセボ群で差がないとの結果であり<sup>48)</sup>、メラトニンの睡眠・覚醒リズムを超えた役割(トリプトファン代謝への影響など)が示唆される。例として、メラトニンの神経保護作用が注目されている。mTOR (mammalian target of rapamycin)<sup>\*5</sup>経路を抑制することで、ミクログリアならびに炎症促進性サイトカインを抑制し、せん妄の発症予防に寄与している可能性がある<sup>50)</sup>。メラトニン受容体MT1/MT2 作動薬であるラメルテオンのせん妄予防効果も報告されている<sup>51)</sup>。この試験でも睡眠・覚醒リズムに与える影響はプラセボと差はなく、睡眠・覚醒リズム以外の効果が考えられる。MT1/MT2 刺激による抗酸化作用や抗炎症作用はないとされて

\*5: mTOR (mammalian target of rapamycin)

マクロライド化合物であるラバマイシン (Rapamycin) の標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼ。細胞の分裂や生存などの調節に中心的な役割を果たす。

きたが、最近の研究では、免疫系に与える影響や抗酸化作用、抗炎症作用の存在もわかってきている<sup>52)</sup>。

## 10 神経炎症

神経伝達物質仮説以外に最近注目されているものに、神経炎症によるせん妄発症の仮説がある<sup>53-55)</sup>。当然、神経炎症と神経伝達物質は密接に関連している。感染や術後などにより免疫が賦活され、末梢においてマクロファージにより TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 などの末梢サイトカインが産生される。そして、これらサイトカイン・シグナルが脳内に伝達される。これらの伝達の方法としては、求心性神経線維による直接的なものや、血液脳関門<sup>\*6</sup>を介したもの、血液脳関門が存在しない脳室周囲器官を経るものなどが挙げられている。血液脳関門を経る経路では、血液脳関門の脆弱性が関与している。脆弱因子としては、加齢、炎症、薬剤（抗コリン薬）などが挙げられる<sup>55)</sup>。サイトカイン・シグナルが伝達された脳内では、ミクログリアが活性化され、脳内の炎症性サイトカインが上昇し神経炎症を経て神経系の機能不全や神経変性が生じ行動障害（せん妄）が生じる<sup>53-55)</sup>。ミクログリアの反応は、アセチルコリンにより制御されている。炎症性サイトカインによる神経炎症により、コリン作動性ニューロンの神経変性が生じることも指摘されており、さらなる悪循環につながる<sup>53-55)</sup>。この仮説においても、抗コリン薬でせん妄が誘発される臨床経験と一致する<sup>4-6)</sup>。

中枢神経システムの傷害を表す末梢での指標として、S-100 $\beta$ が知られている。これは、主にアストロサイトにより発現されるカルシウム結合タンパク質の一つである。血液脳関門の閉鎖機能維持にアストロサイトが関与しているが、その傷害を示す指標の一つとしても注目されている。S-100 $\beta$ とせん妄の関係についての報告も散見され<sup>56-59)</sup>、今後の研究が期待されている。

## 11 グルココルチコイド

上記の神経炎症を踏まえると、グルココルチコイド（ステロイド）がせん妄予防に効果があるのではないかと考えたくなる。しかし、ステロイドはせん妄の直接因子である<sup>60)</sup>。実際は、グルココルチコイドは脳内では炎症を促進する<sup>61)</sup>。さらに、グルココルチコイドは脳虚血やけいれんによる神経損傷を促進する<sup>62)</sup>。また、神経炎症作用以外の機序でも神経損傷を促進する<sup>2,63)</sup>。術後せん妄の患者は、周術期のコルチゾール値が高いとの報告もある<sup>64)</sup>。

海馬は記憶に関して大きな役割を果たしているが、グルココルチコイド受容体が最も多く存在する部位でもある。さまざまな内的・外的なストレスによる高グルココルチコイドの持続、あるいは外部よりのグルココルチコイドの曝露により、海馬神経細

\*6：血液脳関門

血液構成成分や投与薬物の非特異的な中枢神経への侵入や脳内産生物質の流出を阻止する機能をもつ。

胞の萎縮や脱落が起きる<sup>65)</sup>。この海馬の傷害（障害）はせん妄でみられる注意や記憶の障害と関連している可能性がある。さらに、グルココルチコイド分泌の制御には hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis が関与しているが、海馬がフィードバック制御において重要な役割を果たす<sup>66)</sup>。通常海馬はネガティブなフィードバックに寄与しているが、種々のストレスによる傷害により、コルチゾールの分泌が上昇するといった悪循環が生じる。認知症患者において、せん妄発症とデキサメタゾン抑制試験でのコルチゾール非抑制に相関があることが示されている<sup>67)</sup>。高齢せん妄患者ではデキサメタゾン抑制試験で非抑制率は78%と、非せん妄患者の14%と比較して有意に非抑制率が高いことも報告されている<sup>68)</sup>。脳梗塞後のせん妄においても、HPA axis の過活動がせん妄と強く関連していることが示されている<sup>69,70)</sup>。

(岸 泰宏)

## ■ 文 献

- 1) Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210-20
- 2) Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 1190-222
- 3) Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374-91
- 4) Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 31-41
- 5) Golinger RC, Peet T, Tune LE. Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1218-20
- 6) Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 132-48
- 7) van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, 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; 376: 1829-37
- 8) Flacker JM, Wei JY. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M353-5
- 9) Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 198-203
- 10) Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 1992; 33: 404-15
- 11) Fatranská M, Budai D, Oprsalová Z, et al. Acetylcholine and its enzymes in some brain areas of the rat under stress. *Brain Res* 1987; 424: 109-14
- 12) Takayama H, Mizukawa K, Ota Z, et al. Regional responses of rat brain muscarinic cholinergic receptors to immobilization stress. *Brain Res* 1987; 436: 291-5
- 13) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22
- 14) Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, et al. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 477-82
- 15) Graham DG. Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1984; 5: 83-95
- 16) Pedrosa R, Soares-da-Silva P. Oxidative and non-oxidative mechanisms of neuronal cell death and apoptosis by L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) and dopamine. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1305-13
- 17) Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11: 465-9

- 18) Choi DW, Weiss JH, Koh JY, et al. Glutamate neurotoxicity, calcium, and zinc. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 568: 219-24
- 19) Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65: 1704-11
- 20) Huda A, Guze BH, Thomas A, et al. Clinical correlation of neuropsychological tests with 1H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Psychosom Med* 1998; 60: 550-6
- 21) Linnoila M, Mefford I, Nutt D, et al. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987; 107: 875-89
- 22) Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of post-operative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-17
- 23) Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-84
- 24) Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53
- 25) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99
- 26) Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1893-902
- 27) Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 524-31
- 28) Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002798
- 29) 坂井慈実, 池尻直幹, 古賀郁利子, 他. アルコール性肝硬変に伴う肝性脳症に対するベンゾジアゼピン拮抗薬の持続投与の効果. *肝臓* 2003; 44: 283-9
- 30) Akaïke N, Shirasaki T, Yakushiji T. Quinolones and fenbufen interact with GABAA receptor in dissociated hippocampal cells of rat. *J Neurophysiol* 1991; 66: 497-504
- 31) Maldonado JR. An approach to the patient with substance use and abuse. *Med Clin North Am* 2010; 94: 1169-205
- 32) Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth* 2011; 58: 149-56
- 33) Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 679-84
- 34) Moor E, DeBoer P, Westerink BH. GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 119-26
- 35) Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, et al. Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Br J Anaesth* 2000; 85: 869-73
- 36) Whittington MA, Lambert JD, Little HJ. Increased NMDA receptor and calcium channel activity underlying ethanol withdrawal hyperexcitability. *Alcohol Alcohol* 1995; 30: 105-14
- 37) Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64: 471-5
- 38) van der Mast RC, Fekkes D, Moleman P, et al. Is postoperative delirium related to reduced plasma tryptophan? *Lancet* 1991; 338: 851-2
- 39) Robinson TN, Raeburn CD, Angles EM, et al. Low tryptophan levels are associated with post-operative delirium in the elderly. *Am J Surg* 2008; 196: 670-4
- 40) Flacker JM, Lipsitz LA. Large neutral amino acid changes and delirium in febrile elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: B249-52; discussion B253-4
- 41) Robinson TN, Dunn CL, Adams JC, et al. Tryptophan supplementation and postoperative delirium—a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1764-71
- 42) Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: B239-46

- 43) Uchida K, Aoki T, Ishizuka B. Postoperative delirium and plasma melatonin. *Med Hypotheses* 1999; 53: 103–6
- 44) Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses* 2004; 63: 402–6
- 45) Saleem DM, Haider S, Khan MM, et al. Role of tryptophan in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Pak Med Assoc* 2008; 58: 68–70
- 46) Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2017; 112: 373–88
- 47) Adams Wilson JR, Morandi A, Girard TD, et al. The association of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with acute brain dysfunction during critical illness\*. *Crit Care Med* 2012; 40: 835–41
- 48) Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, et al. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 687–94
- 49) de Jonghe A, van Munster BC, van Oosten HE, et al. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. *BMC Geriatr* 2011; 11: 34
- 50) Ding K, Wang H, Xu J, et al. Melatonin reduced microglial activation and alleviated neuroinflammation induced neuron degeneration in experimental traumatic brain injury: Possible involvement of mTOR pathway. *Neurochem Int* 2014; 76: 23–31
- 51) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397–403
- 52) Jockers R, Delagrangé P, Dubocovich ML, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2702–25.
- 53) Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 737–54
- 54) van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773–5
- 55) Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* 2012; 308: 73–81
- 56) van Munster BC, Korevaar JC, Korse CM, et al. Serum S100B in elderly patients with and without delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 234–9
- 57) van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol* 2009; 9: 21
- 58) Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, et al. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth* 2000; 84: 242–4
- 59) Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645–50
- 60) Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 1045–51
- 61) Munhoz CD, Sorrells SF, Caso JR, et al. Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner. *J Neurosci* 2010; 30: 13690–8
- 62) Tombaugh GC, Yang SH, Swanson RA, et al. Glucocorticoids exacerbate hypoxic and hypoglycemic hippocampal injury in vitro: biochemical correlates and a role for astrocytes. *J Neurochem* 1992; 59: 137–46
- 63) Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress* 1996; 1: 1–19
- 64) McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 303–13
- 65) McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105–22
- 66) Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118–34
- 67) Robertsson B, Blennow K, Bråne G, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal

- axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 39-47
- 68) O'Keefe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology* 1994; 30: 153-6
  - 69) Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 345-9
  - 70) Fassbender K, Schmidt R, Mössner R, et al. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* 1994; 25: 1105-8