Fluctuaties bij delirium

Bachelorthese

Jeroen Hoogland

Universiteit van Amsterdam
Afdeling Psychology
Begeleiding: Huib van Dis

Augustus 2005

Inhoudsopgave

1 SAMENVATTING 3
2 INLEIDING 4
3 DEFINITIE 5
3.1 Problemen met de definitie 6
4 FLUCTUATIES BIJ ANDERE ZIEKTEBEELDEN 8
4.1 Lewy body dementie 8
4.2 Sundowning 9
5 CHRONOBIOLGIE 10
5.1 Soorten ritmes 11
5.2 De interne klok 11
5.2.1 De betrokkenheid van de SCN 11
5.2.2 De samenstelling van de SCN 12
5.3 Synchronisatie (entrainment) 12
5.3.1 Zeitgebers 12
5.3.2 Mogelijke fysiologische mechanismen voor synchronisatie 13
5.3.2.1 Licht 13
5.3.2.2 Andere efferenten naar de SCN 14
5.3.2.3 Melatonine 14
5.4 Veroudering 17
5.4.1.1 SCN 17
5.4.1.2 Projecties naar de SCN 17
5.4.1.3 Slaap-waakritme 17
5.4.1.4 Conclusie 18
6 FLUCTUATIES BIJ DELIRIUM 18
6.1 Assessment 18
6.1.1 Nu-DESC 19
6.1.2 Conclusie 20
6.2 Consensus over fluctuaties bij delirium 20
6.3 Pathologische mechanismen ten grondslag aan fluctuaties bij delirium 21
6.3.1 Stoornis in acetylcholinerge mechanismen 21
6.3.2 Desynchronisatie 21
6.3.2.1 Verminderd functioneren van de SCN 22
6.3.2.2 Verminderde aanwezigheid van Zeitgebers 22
6.3.2.3 Verminderde waarneming van Zeitgebers 23
6.3.2.4 Verminderde overdracht het circadiane signaal 24
6.3.2.5 Een stoornis in het melatonineritme 24
6.3.2.6 Conclusie 27
6.4 Mogelijke therapeutische mechanismen voor synchronisatie 27
6.4.1 Lichttherapie 27
6.4.1.1 Casus 27
6.4.1.2 Het nut en de toepassing van lichttherapie 28
6.4.1.3 Conclusie 29
6.4.2 Melatoninetherapie 29
6.4.2.1 Casussen 29
6.4.2.2 Conclusie 30
7 CONCLUSIE 30
8 APPENDIX 32
8.1 One Day Fluctuation Assessment Scale 32
9 LITERATUUR 34

1 SAMENVATTING

Delirium is een veelvoorkomend ziektebeeld in algemene ziekenhuizen en gaat gepaard met verhoogde morbiditeit en oversterfte, maar is in principe omkeerbaar en behandelbaar. Toch wordt de diagnose nog vaak gemist. Een mogelijke oorzaak hiervan is de fluctuerende aard van delirium die het stellen van de diagnose op één tijdstip ernstig bemoeilijkt. Bovendien is de kennis over deze fluctuaties zeer gering. Ze vormen een in de literatuur onderbelicht onderdeel van delirium en zijn slecht gedefinieerd onderzocht. Bij dementiele ziektebeelden, de belangrijkste differentiaal diagnose van delirium, is wel aandacht voor fluctuaties. De vergelijking wordt vaak snel van de hand gedaan, maar kan toch nuttig zijn. Bij DLB is al meer bekend over de pathofysiologie, bij Alzheimer is men verder met aanpassingen in de verpleging en bij beide is men zich bewust van de invloed van fluctuaties. Verder is er mogelijk ook een rol voor fluctuaties in de pathogenese van delirium, als deze gezien worden als afwijkingen van gezonde biologische ritmes. Het herstellen van de gezonde ritmes kan in die gevallen dan ook leiden tot het verhelpen van het delirium. Licht- en melatoninetherapie zijn twee mogelijkheden om dat te bereiken. De genoemde raakvlakken tussen delirium en biologische ritmes zijn echter nog onvoldoende bestudeerd om er sterke conclusies uit te trekken. Meer kennis op dit gebied geeft de mogelijkheid om de diagnose, differentiaaldiagnose en behandeling te verbeteren. De fluctuerende aard van delirium verdient daarom meer aandacht.

2 INLEIDING

Volgens de Richtlijn Delirium (2004) is delirium de meest voorkomende oorzaak van verwardheid in het algemene ziekenhuis en een alledaags psychiatrisch beeld bij lichamelijk zieke patiënten. Verder wordt gesteld dat delirium samengaat met verhoogde morbiditeit en oversterfte. Dit wordt toegeschreven aan de ernst van de onderliggende somatische aandoeningen die het delirium veroorzaken, en aan de onderbehandeling van de gedragsstoornissen die gepaard gaan met delirium. Vooral met betrekking tot dit laatste punt is duidelijk dat het belangrijk is dat de diagnose goed wordt gesteld, zodat er aanwijzing is welke gedragsstoornissen verwacht kunnen worden. De diagnose geeft minder sterke aanwijzingen over de te verwachten onderliggende somatische aandoeningen, aangezien deze van zeer diverse aard kunnen zijn. Met betrekking tot dit punt is het belang van de diagnose echter duidelijk uit het feit dat veel van de veroorzakers levensbedreigend zijn (Brown & Boyle, 2002) en delirium hiervoor de duidelijkste indicator kan zijn, vooral bij ouderen (Meagher, 2001a).

De belangrijkste differentiaal diagnose van delirium, dementie, is van belang omdat delirium in principe van tijdelijke duur is en dementie niet. Er is bij delirium dus meer ruimte voor verbetering die ook benut dient te worden. Verder is ook de differentiaal diagnose van depressie van belang, omdat veel antidepressiva anticholinerge werking hebben en zo het delirium kunnen verergeren (anticholinergica worden door verscheidene auteurs als mogelijke oorzaak van delirium gezien, zie Burns, Gallagley & Byrne, 2004; Meagher, 2001a,b; Brown & Boyle, 2002).

Ondanks het belang van het stellen van de diagnose worden er percentages van 33-66% gemiste diagnoses gerapporteerd (Inouye, 1994). Meagher (2001b) wijt dit onder andere aan onderdetectie van somnolente en hypoactieve delirium patiënten, door het onterecht bestaan van het geagiteerde beeld van delirium tremens (delirium door alcohol withdrawl of intoxicatie) als typisch beeld voor delirium, waar het eigenlijk een minderheid betreft. Volgens Rockwood, Cosway, Stolee, Kydd, Carver, Jarrett, et al. (1994) worden de symptomen vaak geheel gemist en representeert de onderdetectie niet alleen een voorkeur voor andere termen dan delirium die een soortgelijke definitie hebben, zoals organic brain syndrome en acute confusional state. Een andere reden voor onderdetectie is het gebrek aan een eenduidige definitie die goed geoperationaliseerd kan worden, vooral met betrekking tot de fluctuaties in aandacht en cognitie die tot de symptomen van delirium behoren. Deze fluctuaties zijn ook van belang voor het bepalen van de competentie van de patiënt (Meagher, 2001a), in verband met beslissingen over de zorg en behandeling van de patiënt.

Deze these zal voornamelijk een behandeling zijn van de verschillende raakvlakken tussen delirium en fluctuaties in cognitie en aandacht. Ten eerste zal de 'definitie' van delirium, en de plaats die fluctuaties daarin innemen, besproken worden. Hierbij zal gebruik worden gemaakt van de *Practice guidelines for the treatment of patients with delirium* (1999) van de American Psychiatric Association, omdat de Nederlandse Richtlijn Delirium (2004) hierop gebaseerd is en hiernaar verwijst. Ten tweede zal de relatie tussen fluctuaties in twee dementiele beelden, dementie met Lewy bodies (DLB) en Alzheimer, en delirium worden besproken vanwege de overeenkomsten die mogelijk hulp kunnen bieden bij het verbeteren van de diagnostiek, behandeling en zorg. Ten derde zullen gezonde ritmes en de gevolgen van veroudering voor deze ritmes aan de orde komen, om een basis te creëren van waaruit fluctuaties bij delirium als stoornis in deze ritmes kunnen worden besproken.

3 DEFINITIE

"Delirium is in eerste instantie een stoorn is in bewustzijn, aandacht, cognitie en perceptie, maar heeft ook invloed op slaap, psychomotorische activiteit en emoties. De stoornis ontwikkelt zich in een korte periode (uren tot dagen) en neigt er toe in de loop van de dag te fluctueren.

Volgens de DSM-IV zijn de volgende vier punten nodig voor de diagnose delirium:

1. *Een verstoord bewustzijn met een verminderd vermogen om de aandacht te focussen, vol te houden en te wisselen.*
2. *Een verandering in cognitie of perceptuele stoornissen die niet beter verklaard kan worden door een vooraf bestaande of ontwikkelende dementie.*
3. *De stoornis ontwikkelt zich in een korte periode en neigt er toe te fluctueren gedurende de loop van de dag.*
4. *Aanwijzing dat het delirium een direct fysiologisch gevolg is van een algemene medische conditie, intoxicatie of withdrawl, medicatie of een combinatie van deze factoren.*

De stoornis in het bewustzijn kan zich voordoen als een verminderde helderheid of een verminderd bewustzijn van de omgeving. Verminderde mogelijkheid tot het focussen, volhouden en wisselen van de aandacht en een verhoogde afleidbaarheid zijn de stoornissen op het gebied van aandacht. Voor cognitie zijn dat voornamelijk geheugenverlies van recente gebeurtenissen en desoriëntatie in tijd, plaats en andere personen (dus niet ten aanzien van zichzelf). Verder komen dysartrie (stoornis in de uitspraak), dysnomie (stoornis in de benoeming) en dysgrafie (stoornis in het vermogen tot schrijven) en andere taalstoornissen voor. De perceptuele stoornissen zijn misinterpretaties, illusies en hallucinaties, waarvan visuele mispercepties en hallucinaties het meest voorkomend zijn. De patiënt kan wanen hebben die vaak congruent zijn met de hallucinaties en gepaard gaan met eveneens congruente emotionele en gedagsmatige responsen.

Stoornissen in het slaap-waakritme in delirium zijn slaperigheid overdag, nachtelijke agitatie en een stoornis in de continuïteit van slaap, en soms, complete omkering of fragmentatie van het slaap-waakritme. De psychomotorische veranderingen kunnen ingedeeld worden in hyperactieve patiënten, hypoactieve patiënten en patiënten met componenten van beiden. Verder kan de patiënt ook angst, depressie, verhoogde prikkelbaarheid, boosheid, euforie en apathie vertonen. Deze vallen allen onder de emotionele verschijnselen die met delirium worden geassocieerd. Ten slotte zijn er nog non-specifieke oorzaakafhankelijke neurologische verschijnselen en een vertraagd EEG patroon (behalve in alcohol en aan sedativa gerelateerde onthoudingsdeliria, waar een versnelling optreed) aan delirium gerelateerd."

Het bovenstaande is ontleend aan de *Practice guidelines for the treatment of patients with delirium* (1999, chapter A: Definition and Clinical Features) van de American Psychiatric Association. Deze werd samengesteld op basis van een groot literatuuronderzoek, 135 referenties, en de mening van 40 experts. Ondanks deze grote aantallen zijn er slechts vier verwijzingen van toepassing op het bovenstaande gedeelte. Drie gerelateerd aan stoornissen in de psychomotorische activiteit, die slechts bij de geassocieerde verschijnselen worden genoemd, en één naar de DSM-IV, eveneens door de APA geconstrueerd en gebaseerd op consensus. Alle beschrijvingen van primaire verschijnselen zijn dus gebaseerd op ervaringen en consensus van experts. Als dit de beste beschikbare informatie betreft is hier op zich niets op aan te merken, maar dit tekort aan evidence base wordt nergens duidelijk gemeld, slechts voor delirium bij kinderen.

Het is niet moeilijk om soortgelijke voorbeelden te vinden in de literatuur over delirium. De *Practice guidelines for the treatment of patients with delirium* (1999) zijn hier alleen gekozen omdat het bij weten van de auteur het grootste literatuuronderzoek over delirium betreft en de basis vormt voor de Richtlijn Delirium (2004). Definities worden ontleend aan diagnostische instrumenten en vice versa, symptomen worden als algemeen bekend opgeschreven zonder wetenschappelijke basis en de clustering van al deze non-specifieke symptomen wordt niet ondersteund door argumenten of onderzoek. Meagher (2001b) wijst wel op het feit dat er wegens methodologische moeilijkheden en gebrek aan consensus over een definitie een tekort was aan onderzoek naar delirium, maar zegt, helaas, dat de tijden dankzij een helderdere definitie, verbeterde detectie en meetinstrumenten en erkenning van significante morbiditeit en oversterfte, veranderd zijn. Nu, vier jaar na deze publicatie, is er nog weinig veranderd aan het onderzoeksterrein rondom delirium. Niet zonder redenen, maar wel zonder dat er veel aandacht voor is. Hieronder zal besproken worden wat de problemen zijn met bestaande definities en wat de moeilijkheden zijn bij het genereren en toetsen van een definitie van delirium.

3.1 Problemen met de definitie

Er is niet alleen gebrek aan consensus over een definitie van delirium, maar er zijn ook meerdere termen die een soortgelijke definitie hebben, zoals organic brain syndrome, acute confusional state, cerebral insufficiency, reversible toxic psychosis, intensive care unit psychosis, metabolic encephalopathy en acute brain failure. Het gebrek aan consensus tussen de verschillende diagnostische systemen wordt geïllustreerd door de verschillende criteria die de DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV en ICD-10 stellen (Tabel 1).

General criteria classes	DSM-III	DSM-III-R	DSM-IV	ICD-10
Clouding/disturbance of consciousness		*		■
Impairment of attention	■	■	■	■
Perceptual disturbances	*	*	*	*
Disorganized thinking/incoherent speech	*	■	*	
Disturbance of sleep–wake cycle	*	*		*
Increased or decreased motor activity	*	*		■
Disorientation	■	*	*	†
Memory impairment	■	*	*	†
Impairment of abstract thinking or comprehension				†
Emotional disturbance				■
Rapid onset and fluctuation of symptoms	■	■	■	■
Causative agent	■			

Tabel 1: In deze tabel, ontleend aan Laurila, Pitkala, Strandberg en Tilvis (2004), zijn de criteria voor de diagnose delirium te zien voor een classificatie volgens de DSM-III, de DSM-III-R, de DSM-IV en de ICD-10. Zwart vertegenwoordigt verplichte criteria, grijs vertegenwoordigd aanvullende criteria. Verder moeten er voor de diagnose volgens zowel de DSM-III als de DSM-III-R twee van de criteria met een (*) aanwezig zijn, waar er voor de DSM-IV en ICD-10 één aanwezig moet zijn. Voor de ICD-10 is ook één van de criteria met een (†) nodig.

In Tabel 1 is duidelijk te zien dat de vier genoemde systemen veel van elkaar verschillen. Op het gebied van onset en fluctuaties is te zien dat deze volgens de ICD-10 helemaal niet nodig zijn voor de diagnose delirium, waar ze volgens de DSM verplicht zijn. Andere experts, andere meningen. Twee jaar eerder onderzochten Laurila, Pitkala, Strandberg en Tilvis (2002) de Confusion Assessment Method (CAM), een meetinstrument voor delirium, en presenteerde

hierbij gegevens over de inclusiviteit van de verschillende diagnostische systemen. De percentages patiënten die aan de criteria voor delirium voldeden waren achtereenvolgens 24.7% (DSM-III), 25,9% (DSM-III-R), 39.5% (DSM-IV) en 9.9% (ICD-10). Vooral het verschil tussen de twee meeste recente systemen, de DSM-IV en ICD-10, is opzienbarend. Een punt dat voortkomt uit de onenigheid over de definitie is dat de meetinstrumenten voor delirium ontwikkeld worden aan de hand van andere criteria. De onderzoeken die met deze instrumenten worden gedaan leiden tot andere populaties en dus tot andere resultaten. Verder bleek dat een diagnose volgens de CAM het meest overeenkwam met een diagnose volgens de DSM-IV, maar ze is ontwikkeld aan de hand van de DSM-III-R (Inouye, van Dyck, Alessi, Balkin, Siegal & Horwitz, 1990). Dit geeft aan hoe moeilijk het is de criteria te operationaliseren. Er zijn geen studies waar alle criteria goed geoperationaliseerd zijn. Zelfs in de twee bovengenoemde studies door Laurila et al. (2002) en Laurila et al. (2004), waarin wel volledige operationalisatie geclaimd wordt en de criteria doel van onderzoek zijn, maakt men voor de criteria onset en fluctuaties gebruik van ongesystematiseerde informatie van derden.

Fluctuaties en acute onset zijn de moeilijkste criteria omdat ze beide niet op één moment te meten zijn. Voor beide wordt vertrouwd op informatie van eventueel aanwezige familie, andere naasten, verplegers, de behandelende arts of het medisch rapport. Alle bovengenoemde, inclusief de mensen die het medisch rapport opstellen, zijn niet gespecialiseerd op het gebied van aandacht en cognitie en eventuele fluctuaties daarvan. Vragen die beantwoord kunnen worden zijn vragen over eventuele opgemerkte veranderingen in het gedrag van de patiënt. Waar deze vragen beantwoord worden door op dat gebied onderdeskundigen is het antwoord ver van een objectieve meting, ook omdat de manier waarop deze informatie verkregen wordt niet gestandaardiseerd is. Fluctuaties en onset vertegenwoordigen zo steevast twee criteria waar weinig over te zeggen valt. Het feit dat fluctuaties niet op één moment te meten zijn is waarschijnlijk de oorzaak van het complete gebrek aan onderzoek naar fluctuaties bij delirium. De specialist heeft niet de tijd om het verloop goed te documenteren en het verplegend personeel wordt hiertoe niet opgeleid en heeft daarom de vereiste kennis niet.

De moeilijkheden met het meten van fluctuaties worden ook niet verbeterd door meetinstrumenten voor delirium. Deze worden namelijk op basis van dezelfde ongestructureerde informatie van derden ingevuld. De instrumenten zijn misschien wel verbeterd, zoals Meagher (2001b) waarnam, maar in Nederland stelt de Richtlijn Delirium (2004) dat het gebruik van meetinstrumenten voor screening, diagnostiek en ernstmeting in de dagelijkse praktijk niet nodig is. Dat wil zeggen, niets noemenswaardigs toevoegt. Ondanks de eventuele vraag of dit terecht is illustreert het in ieder geval dat de meningen verdeeld zijn over het nut van deze instrumenten.

Het gebrek aan consensus over een definitie en het nut van diagnostisch instrumenten geeft samen met het probleem van de fluctuaties de nodige methodologische moeilijkheden. Andere criteria en ander meetinstrumenten leiden in eerste instantie tot moeilijk vergelijkbare onderzoekspopulaties, wat tot gevolg heeft dat ook de resultaten moeilijker te vergelijken zijn. Andere methodologische problemen bij delirium zijn de kleine populaties, lichamelijke slechte conditie van de patiënten die communicatie soms lastig maakt, en de vele mogelijke oorzaken en risico factoren die allemaal een plek moeten krijgen in een goed gecontroleerd onderzoek. Bovendien bestaat er door de fluctuaties ook nog de mogelijkheid dat er met dezelfde criteria op een ander tijdstip een andere populatie gevonden wordt. Bij delirium is er helaas geen onderzoek naar de oorzaak, het verloop, het voorkomen en de eventuele

behandeling van fluctuaties. Er bestaat wel enige consensus over fluctuaties binnen een periode van 24 uur, zoals ook wordt aangegeven door de APA (1999). Zij melden fluctuaties naast snelle 'onset', een verstoord bewustzijn en een verstoorde arousal als belangrijk punt om delirium te onderscheiden van dementie. Zowel voor de diagnose delirium zelf, aan de hand van DSM criteria, als voor de belangrijkste differentiaaldiagnose is een goede vaststelling van fluctuaties dus van belang. Bij dementie, voornamelijk DLB en Alzheimer, is ook sprake van fluctuaties. Deze zullen nu behandeld en vervolgens vergeleken worden met fluctuaties bij delirium, omdat men deels dezelfde methodologische problemen treft en om te laten zien dat de ziektebeelden op het gebied van fluctuaties aanzienlijke overlap vertonen.

4 FLUCTUATIES BIJ ANDERE ZIEKTEBEELDEN

4.1 Lewy body dementie

De vorm van dementie die het meest fluctueert is dementie met Lewy bodies (DLB).Volgens McKeith (2002) zijn fluctuaties in cognitieve prestatie en niveau van bewustzijn de meest karakteristieke kenmerken van DLB. Ten tweede duidt hij aan dat deze fluctuaties gewoonlijk duidelijk zijn van dag tot dag en vaak een kortere periode hebben, en dat de amplitude ze onderscheidt van de kleine fluctuaties die gangbaar zijn in dementie door elke oorzaak. Dit is in tegenstelling tot de gangbaardere mening, er zijn weinig onderzoeken, dat fluctuaties bij DLB een veel langere periode hebben dan die bij delirium. Ten derde schrijft hij dat de tijdelijke stoornis in het bewustzijn, waarbij patiënten enkele minuten 'mute' en 'unresponsive' zijn misschien verklaard kunnen worden door extreme fluctuaties in aandacht en arousal, maar vaak verward worden voor transiënte ischemische aanvallen. Deze extreme fluctuaties hebben heel veel weg van delirium. Er moet dan ook vermeld worden dat het goed mogelijk is dat deze niet verklaard kunnen worden vanuit de bij DLB behorende pathologie, maar dat ze worden veroorzaakt door een delirium boven op de bestaande DLB. Op die manier zou het geen voorbeeld zijn voor de overeenkomst tussen fluctuaties bij DLB en delirium, maar slechts een voorbeeld van fluctuaties bij delirium. Alle opties blijven echter open daar er nog geen onderzoek naar is gedaan.

De belangrijkste differentiaal diagnoses van DLB zijn andere neuropsychiatrische syndromen met hallucinaties en wanen, andere degeneratieve hersenaandoeningen met extrapiramidale verschijnselen en syndromen met duidelijke fluctuaties in cognitie (Mosimann & McKeith, 2003). Delirium overlapt zowel qua hallucinaties en wanen als fluctuaties met DLB. Deze hallucinaties worden beschreven als voornamelijk visueel, waarbij gedetailleerde scènes met stomme personen worden gerapporteerd, affectieve responsen variëren, 'insight' varieert en wanen vaak samengaan met hallucinaties. Verder wordt gerapporteerd dat wanen en hallucinaties vaak leiden tot problematisch gedrag (Mosimann & McKeith, 2003). Al deze verschijnselen zijn ook bij delirium beschreven (APA, 1999; Burns, 2004 en Meagher 2001a). Twee belangrijke verschijnselen die DLB van delirium onderscheiden zijn een extreme sensitiviteit voor neuroleptica bij DLB (bij delirium is haloperidol het meest gebruikte medicijn) en de pathologische mechanismen.

Overeenkomsten tussen fluctuaties in DLB en delirium worden door Mosimann en McKeith (2003) afgedaan met het argument dat deliere patiënten duidelijke circadiane variaties laten zien die 'niet zo typisch' zijn voor DLB. Het is inderdaad een veel gemaakte observatie bij delirium (Burns et al., 2004), maar nergens is deze op degelijke wijze onderzocht. Zelfs bij sundowning (zie ook volgende paragraaf) is er geen consensus over de timing van de fluctuaties (Dewing, 2003).

McKeith (2002) schrijft ook dat het identificeren van de fluctuaties voor de diagnostici de grootste moeilijkheid is van de punten uit de consensus criteria voor DLB, een punt dat bij delirium helemaal niet gemaakt wordt. Goede meting van fluctuaties is echter bij zowel delirium als DLB een mogelijkheid om de betrouwbaarheid van de diagnose te verhogen. Een beperkte betrouwbaarheid bij het waarnemen en kwantificeren van fluctuaties wordt door McKeith, Perry en Perry (1999) genoemd als een grote oorzaak voor het missen van de diagnose DLB. Er is geen reden om aan te nemen dat dit bij delirium niet het geval is.

Bij DLB zijn er twee schalen specifiek voor de standaardisatie van waarnemingen van fluctuaties ontwikkeld, de *The Clinician Assessment of Fluctuation* en de *One Day Fluctuation Assessment Scale*, respectievelijk voor fluctuaties gedurende de afgelopen maand en de afgelopen 24 uur. De *One Day Fluctuation Assessment Scale* is bijgevoegd in de Appendix. Beide schalen zijn gevalideerd aan de hand van neuropsychologische metingen van fluctuaties (keuzereactie tijd, vigilantie, delta frequentie op EEG) (Walker et al. 2000). Vooral de laatste is qua periode relevant voor delirium en is ook ontwikkeld aan de hand van een diagnostisch instrument voor delirium, de Confusion Assessment Method (CAM) (Inouye et al., 1990). De CAM kan het best gezien worden als een screening instrument voor delirium (Laurila et al., 2002). Voor fluctuaties kan bij beiden gebruik worden gemaakt van informatie van eventueel aanwezige familieleden en verpleegkundigen. De CAM is niet op dezelfde wijze als de One Day Fluctuation Assessment Scale gevalideerd maar aan de hand van het meer subjectieve interview. De vragen komen echter zo overeen dat het grootste verschil is dat de CAM open antwoorden heeft en de One Day Fluctuation Assessment Scale beter te kwantificeren gesloten antwoordcategorieën heeft.

Het onderzoek naar de oorzaak van fluctuaties in DLB heeft een voorsprong op dat in delirium. Er is aanwijzing dat de cholinerge stoornis die typisch is voor DLB verantwoordelijk is voor de fluctuaties. [^{3}H]epibatidine binding aan nicotine receptoren met een hoge affiniteit in de temporale cortex differentieert DLB patiënten met en zonder 'disturbance of consciousness', een begrip waar ook fluctuaties in thuis horen (Ballard et al., 2002). Dit is aanwijzing voor een Ach mechanisme voor fluctuaties, een neurotransmitter die ook centraal staat in theorieën over de oorzaak van delirium (Trzepacz, 2000). De relatie tussen DLB en delirium is wat onderzoek betreft van belang omdat de populatie DLB beter te onderzoeken is dan die met delirium daar de onderliggende oorzaken minder acuut zijn. Als er voldoende overeenkomst blijkt te zijn is de informatie over DLB gedeeltelijk overdraagbaar naar delirium.

4.2 Sundowning

Sundowning is een term die gebruikt wordt voor het beschrijven van cognitieve en gedragsmatige veranderingen bij dementerende mensen die om verschillende redenen in de namiddag en bij het vallen van de avond voorkomen (Dewing, 2003). Het gaat hier dus om een stoornis in cognitieve functies en gedrag waarvan wordt verondersteld dat ze een circadiane periode hebben. Over de piek van de stoornis is geen consensus bereikt. De tijden variëren: 15.00-18.00 uur in de zomer, de namiddag, zonsondergang, gedurende de nacht, alle donkere uren en soms zelfs 's ochtends (Dewing, 2003). Bij delirium wordt verondersteld dat het vooral 's nachts optreedt. Sundowning komt het meest voor bij mensen met dementie van het Alzheimer type (Wallace, 1994). De belangrijkste overeenkomst met delirium is het circadiane ritme van sundowning, dat overeenkomt met de periode die bij delirium vaak genoemd wordt. Sundowning is echter veel consistenter en resulteert vaak in repetitieve wanen en hallucinaties die elke dag gelijk zijn (Dewing, 2003). Ook zijn er in tegenstelling tot

delirium en DLB niet zulke grote dalen dat er geen communicatie meer mogelijk is en betreft het dus een lichtere fluctuatie. Belangrijk is dat ook hier het belang van goede meting van sundowning wel belicht wordt. Dewing (2003) geeft iets simpels aan als een observatieschema waarop door de verpleger elk half uur wordt aangegeven wat het geobserveerde gedrag van de patiënt is en wat het niveau van welzijn is, samen met eventuele contextuele informatie. Zoiets is bij delirium nog niet gedaan en is ook weinig gestandaardiseerd, maar het is in ieder geval een begin. Zo kunnen ook factoren die eventuele verbetering of verslechtering voorgaan op het spoor gekomen worden.

Samengevat blijkt dat DLB relatief het dichtst bij delirium licht en dat onderzoek in deze richting misschien ook overdraagbaar kan zijn naar delirium. Verder wordt bij zowel DLB als sundowning duidelijk gemaakt dat informatie over fluctuaties van groot belang. Bij DLB vooral voor de diagnose en bij sundowning vooral met betrekking tot het welzijn van de patiënt. Bij delirium worden beide functies niet belicht. Bij andere ziektebeelden wordt het belang van fluctuaties duidelijk gemaakt en wordt expliciet gemeld dat daar aandacht voor nodig is, waar dit bij delirium slecht bekend is.

Buiten het belang van goede meting van fluctuaties voor de diagnose en van samenhangende omgevingsfactoren voor het welzijn van de patiënt zou het kunnen zijn dat fluctuaties een oorzakelijke rol hebben in delirium. Hieronder zal besproken worden dat fluctuaties veroorzaakt kunnen worden door een stoornis in biologische endogene ritmes. Hierbij zullen eerst gezonde ritmes besproken worden om vervolgens de stoornis te bekijken, waarna de invloed van veroudering besproken zal worden.

5 CHRONOBIOLGIE

Nu zal eerst de voor delirium relevante basis van de chronobiologie beschreven worden. Het is geenszins de bedoeling om een compleet overzicht van de chronobiologie te geven. Chronobiologie is de studie van biologische ritmes. Volgens Hastings (1997) is ons leven gebaseerd op terugkerende ritmes en reflecteren deze ritmes zowel de fysieke omgeving, zoals de licht cyclus en de seizoenen, als sociale componenten, zoals werkweek-weekend ritmes. We zijn er aan aangepast en functioneren effectief omdat ons metabolisme, onze fysiologie en ons gedrag ritmische veranderingen ondergaan die gegenereerd worden door een ‘interne klok’ die gesynchroniseerd is met onze omgeving (Aschoff, 1981; Aschoff, Fatranska & Giedke, 1971; Wever, 1979; Moore-Ede, Czeisler & Richardson, 1983; Folkard. Hume, Minors, Waterhoude, Watson, 1985). Deze interne klok wordt verondersteld volledig endogeen ritmes te kunnen genereren. Dat wil zeggen dat de ritmes kunnen blijven bestaan zonder externe stimuli die ritmische informatie geven. Ze kunnen blijven bestaan onder constante condities. Onder deze constante condities wordt het ritme ‘free-running’ genoemd. Synchronisatie met de omgeving is echter de normale loop van zaken. De mogelijkheid tot aanpassing van een organisme aan geof ysische ritmes van de directe omgeving wordt toegekend aan alle organismen, van eencellige tot primaten, en kan als universeel beschouwd worden. Hieronder zullen eerst de verschillende ritmes besproken worden. Ten tweede zal de ‘interne klok’ in relatie tot de in de chronobiologie bekende ritmes besproken worden. Ten derde zullen een aantal factoren aan de orde komen die de interne klok beïnvloeden, waaronder de mechanismen die synchronisatie met de omgeving bewerkstelligen. Ten slotte zal een belangrijke risicofactor voor delirium, veroudering, in relatie tot de chronobiologie worden beschreven.

5.1 Soorten ritmes

In de chronobiologie zijn verschillende ritmes beschreven. Hiervan is het dag en nacht ritme het meest bestudeerde ritme. Het intern gegenereerde ofwel endogene deel wordt ook wel het circadiane ritme genoemd. Dit komt omdat het onder constante omgevingscondities, dus zonder externe stimuli die het ritme beïnvloeden, niet precies 24 huur is (circa = ongeveer, diem = dag). Zonder omgevingsinvloed zou het ritme dus steeds verschuiven over de geofysiologische dag.

Naast circadiane ritmes zijn er ook infradiane ritmes (langer dan een dag), ultradiane ritmes (korter dan een dag) en circannuaire ritmes (jaarlijks). Voorbeelden zijn respectievelijk de menstruatiecyclus, de slaapstadia en de testosteroncyclus over het jaar (Moffat & Hampson, 2000; Swaab, van Someren, Zhou & Hofman, 1996). De menstruatiecyclus wordt ook wel beschreven als circatrigintaan ritme, een ongeveer maandelijks ritme (25-35 dagen). Verder zijn er nog circavigintane ritmes (18-24 dagen), circalunaire ritmes (met als astronomische tegendeel of correlaat de cyclus van de maan) en circaseptane ritmes beschreven, maar hun relatie met de interne klok is nog controversieel. Voorbeelden van weke lijkse ritmes zijn 17-ketosteroïden concentraties in urine, myocard infarcten en beroertes (Swaab et al. 1996). Van al deze ritmes is het circadiane ritme het meest bestudeerd en beschreven. Het bevat ook de meest extreme fluctuatie in aandacht en bewustzijn, het slaap-waakritme, en is in relatie tot delirium daarom het meest relevante ritme. Hieronder zal duidelijk worden dat voornamelijk voor het circadiane en circannuaire ritme neurale of humorale correlaten zijn gevonden.

5.2 De interne klok

5.2.1 De betrokkenheid van de SCN

De interne klok wordt ook wel de interne oscillator genoemd. Bij veel diersoorten zijn er meerder structuren die in ongeveer gelijke mate betrokken zijn. Bij mensen worden de suprachiasmatische nuclei (SCN) beschouwd als de primaire interne oscillatoren (onder het kopje 'mogelijke fysiologische mechanismen voor synchronisatie' komt nog aan de orde dat er in ieder geval aanwijzing is voor twee oscillatoren in de SCN), die samen worden verondersteld de endogene ritmes te genereren (Hastings, 1997). Er is in ieder geval bekend dat ze een ritme van ongeveer 24 uur produceren (Bos & Mirmiran, 1990). Het moleculaire mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt bestaat, kort samengevat, uit een gen-eiwit-gen feedback systeem waar eiwitten hun eigen transcriptie negatief beïnvloeden en zogenaamde 'klok genen' stimuleren (Buijs en Kalsbeek, 2001). Verder leidt het vernietigen van de SCN leidt tot een stoornis in het activiteits- en corticosteroïdenritme en van de estruscyclus in proefdieren (Rusak & Zucker, 1979). Dankzij het feit dat er tegenwoordig genetische manipulaties kunnen worden gemaakt die de periode van het circadiane ritme veranderen is er een duidelijke aanwijzing dat de SCN ook echt zelf de 'klok' functie vertegenwoordigen en niet alleen een schakel zijn in een neuraal circuit. Ralph, Foster, Davis & Menaker (1989; Ralph, 1991) transplanteerde feutaal weefsel met daarin de SCN van een donordier in het derde ventrikel van een dier waar de SCN verwijderd waren. Binnen enkele dagen herstelde het activiteitsritme en kreeg het de periode van het donordier. Het betreft hier echter wel alleen de activiteitscyclus. Dit geeft aanwijzing in de richting van paracrine sturing van het activiteitsritme door de SCN, dus zonder dat er neurale connecties voor nodig zijn. Voor andere ritmes moet er een andere aansturing zijn. Mogelijk zijn dit neurale outputs vanuit de SCN die in gezonde toestand wel aanwezig zijn. Hun specifieke functies zijn echter nog niet duidelijk. Er zijn in dierstudies projecties gevonden naar andere nuclei in de hypothalamus, het basale voorbrein, het periaquaductale grijs (Watts, 1991; Moore, 1992) en de subparaventriculaire zone (Watts & Swanson, 1987; Watts, Swanson & Sanchez-Watts, 1987;

Watts, 1991; Lu et al., 2001). Vooral deze laatste, de subparaventriculaire zone, projecteert naar vele structuren en is voorgesteld als versterker en distributeur van signalen van het circadiane systeem naar de beïnvloedde systemen, waaronder het autonome zenuwstelsel (van Someren et al. 2002).

Laesies in de SCN, in de neurale connecties, een stoornis in de humorale communicatie met de SCN en waarschijnlijk laesies in de subparaventriculaire zone kunnen dus de interne ritmiek verstoren. Laesies op dat niveau zijn lastig te onderzoeken bij patiënten en er is geen aanwijzing voor structurele hersenschade, aangezien delirium in principe omkeerbaar is binnen afzienbare periode. Een stoornis in de humorale communicatie kan echter wel een rol spelen in de eventuele stoornis in het genereren en verspreiden van endogene ritmes bij delirium.

5.2.2 De samenstelling van de SCN

De SCN bestaan uit verschillende neuronen. Er zijn neuronen gevonden die immuunreactief zijn voor vasopressine, VIP ('vasoactive intestinal polypeptide'), neuropeptide Y, 'thyrotropin-releasing hormone' en neurotensin. Vergeleken met andere zoogdieren heeft de mens respectievelijk veel neurotensin en NPY cellen (Moore, 1992). Verder zijn er receptoren gevonden voor somatostatin, preproenkephalin en melatonine (Swaab et al. 1996). De rol van de SCN is, bij alle zoogdieren, duidelijk aangetoond voor het circadiane ritme, en in mindere mate voor ritmes met een langere periode (Swaab et al. 1996). Hofman en Swaab (1993) vonden dat het aantal vasopressine neuronen in de SCN zowel een circadiaan (met een periode van ongeveer een dag) als een circannuair (met een periode van ongeveer een jaar) ritme laat zien. Ze bestudeerden een groep van zes tot 47 jarigen en vonden dat het aantal vasopressine releasing neuronen gedurende de nacht 1.8 keer hoger was dan overdag, met een piek in de vroege ochtend. Verder was het aantal vasopressine releasing neuronen twee tot drie keer hoger tijdens de herfst dan tijdens de zomer. Het volume van de totale SCN was op zijn maximum tijdens de lente, maar de vasopressine releasing neuronen vormen slechts een kleine subkern van de SCN. Een laesie in het gebied van de SCN bij de hypothalamus anterior resulteert in een verstoord circadiaan ritme en correleerde met een sterke daling van het aantal vasopressine neuronen (23 procent) (Schwartz et al. 1986; Cohen & Alberts, 1991). Misschien vertegenwoordigd de AVP kern dus een manier om de expressie van het endogene circadiane en circannuaire ritme te meten. Als de expressie op het niveau van de SCN intact is beperkt dat de mogelijke stoornissen. Deze moeten zich dan in de verdere verwerking bevinden. Dit kan de communicatie naar de rest van het lichaam zijn, maar kan ook met de synchronisatie van de ritmes te maken hebben. Deze laatste zal nu besproken worden.

5.3 Synchronisatie (entrainment)

5.3.1 Zeitgebers

Het nut van de synchronisatie van endogene ritmes met de omgeving is impliciet al gegeven in de inleiding van 'chronobiologie.' Immers, als zij niet met de omgeving overeenstemmen is er geen sprake van de aanpassing die ons functioneren verbeterd. Synchronisatie van de interne klok en de omgeving, ook wel 'entrainment' genoemd, bestaat uit twee componenten. Het is niet alleen nodig om te zorgen dat endogene ritmes exact dezelfde periode aannemen als de omgeving, maar ook dat ze precies in fase met deze omgeving zijn. Een endogeen activiteitsritme van precies 24 uur heeft geen adaptieve functie, of is misschien zelfs schadelijk, als de piek zich midden in de nacht bevindt. Over het algemeen verdragen mensen, zowel jonge als oudere mensen, een vertraging van de fase beter dan en vervroeging van de fase (van Someren et al., 2002). Met vertraging wordt een verschuiving van de fase naar een

later tijdstip bedoeld, met een vervroeging een verplaatsing van de fase naar een eerder tijdstip. Het heeft dus niks met de periode te maken, al zou het woord 'vertraging' voor verwarring kunnen zorgen. Vier factoren die van invloed zijn op de interne klok (ook wel 'Zeitgebers' genoemd) zijn sociale contacten, fysieke inspanning (Buxton, Frank, L'hermite-Baleriax, Leproult, Turek, et al et al. (1997), temperatuur en medicatie. De primaire Zeitgeber is echter de cyclus van het licht. Er wordt aangenomen dat deze zowel de Zeitgeber is voor het circadiane ritme als voor het circannuaire ritme. In het eerste geval een goede Zeitgeber door zijn periode van exact 24 uur. In het tweede geval door de verandering van de verhouding van licht en donker, de lengte van de dag, over het jaar. Dit verschil is groter in landen die verder van de evenaar gelegen zijn.

5.3.2 Mogelijke fysiologische mechanismen voor synchronisatie

5.3.2.1 Licht

Licht als middel om synchronisatie tot stand te brengen zal vrij uitgebreid aan de orde komen, samen met melatonine, omdat deze twee later besproken zullen worden als behandelmethode. De SCN vuren gemiddeld twee tot drie ordes van grote meer bij toenemende intensiteit van het licht (Rea, 1998). De grootte van deze toename is afhankelijk van de fase waarin het ritme, circadiaan of circannuaire, zich bevind en van de intensiteit van het licht. De grootste respons voor het circadiane ritme is tijdens de subjectieve nacht, dat wil zeggen de endogene nacht, en de laagste gedurende de subjectieve dag (Meijer et al., 1996 en 1998). Informatie over licht bereikt de SCN voornamelijk vanaf de retina, via het retinahypothalamus pad (RHT) dat vanaf het optisch chiasme loopt (OC) (Morin, 1994; Swaab et al., 1996). Recent is bevonden dat licht niet alleen staafjes en kegeltjes activeert, maar ook retinale ganglioncellen die het fotopigment melanopsine bevatten. Deze cellen geven informatie over veranderende lichtsterkten door (van Someren, Riemersma & Swaab, 2005). De primaire transmitters in dit pad zijn glutamaat en 'pituitary adenylate cyclase activating polypeptide' (Dai et al., 1998b; Morse & Sassone-Corsi, 2002). Uit onderzoek waarin glutamaat werd toegediend bleek dat er een tijdelijke toename in 'multi-unit-neuronal activity' te zien was in de SCN waarbij twee pieken konden worden onderscheidden. Toediening tijdens vroege subjectieve nacht (circadiane tijd 16.00 uur) vertraagde de 'avond piek' en toediening tijdens late subjectieve nacht (circadiane tijd 0.00 uur) vervroegde de 'ochtend piek' (Jagota et al., 2000). Dit is aanwijzing voor het bestaan van ten minste twee oscillatoren.

Het verwijderen van de retinale input naar de SCN door het RHT door te snijden zorgt er voor dat entrainment door licht niet meer mogelijk is (Morin, 1994, Johnson, Moore & Morin, 1988). Bij totaal blinde mensen is entrainment door licht vaak ook niet mogelijk. Zij kunnen hierdoor free-running temperatuur-, cortisol- en melatonineritmes (Swaab et al., 1996) en slaapproblemen (Sack et al., 1992) hebben. Er zijn echter blinde mensen die zonder oculaire reflexen op licht stimuli, of bewuste waarneming van licht, een gesynchroniseerd circadiaan ritme behouden. Bovendien heeft licht bij deze mensen, net als bij normaal ziende, een inhiberend effect op de synthese van melatonine. Er is niet duidelijk welke fotoreceptoren deze informatie doorspelen naar de SCN maar er wordt wel vanuit gegaan dat dit via het RHT gebeurd (Czeisler et al., 1995). Er is echter ook aangetoond dat er retinale projecties zijn naar cholinerge neuronen in het voorbrein, die naar de SCN projecteren en waarschijnlijk betrokken zijn bij door licht geïnduceerde toename van de concentratie van acetylcholine (ACh) in SCN (Murakami et al., 1984). Er zijn nicotine en muscarine receptoren in de SCN die beide afnemen in aantal met toenemende leeftijd (van der Zee et al., 1991). Cholinerge agonisten kunnen het effect van licht spiegelen (Zatz en Brownstein, 1979).

Minors, Waterhouse en Wirz-Justice (1991) lieten zien dat drie uur fel licht voor of na het temperatuur minimum genoeg was om de fase van het circadiane ritme te vertragen of te versnellen. De relatie tussen de timing van het toedienen van licht en het effect hiervan op de fase van het endogene ritme wordt de 'phase respons curve' (PRC) genoemd. De amplitude van de PRC is evenredig met de intensiteit van het licht, waar een hogere intensiteit een grotere amplitude tot gevolg heeft (Waterhouse, Minors, Folkard, Owens, Atkinson, et al., 1998). Er is aanwijzing dat het circadiane ritme onderdrukt wordt of zelfs geheel verdwijnt als licht precies rondom het minimum van de temperatuur curve wordt toegediend.

Bij delirium zijn zowel fragmentatie als omkering van het circadiane ritme beschreven. Verder wordt een stoornis in acetylcholinerge mechanisme genoemd als één va de mogelijke veroorzakers van delirium in de 'final common neural pathway' theorie van Trzepacz (2000). Hierboven werd duidelijk dat de synchronisatie van het circadiane ritme, die primair verloopt aan de hand van de lichtcyclus, afhankelijk kan zijn van acetylcholinerge mechanismen. Bij delirium kunnen deze mogelijk verstoord zijn en bij veroudering mogelijk beperkt. Dit zou de synchronisatie beperken.

5.3.2.2 Andere efferenten naar de SCN

Naast retinale input is er ook input voor de SCN vanuit de raphe nuclei (Jacobs & Azmitia, 1992), andere nuclei in de hypothalamus, de locus coeruleus, het limbische voorbrein en hormonale input (Moore, 1992, 1995a,b, 1996a). De rol van deze input speelt is echter nog niet volledig achterhaald. Er wordt verondersteld dat ze een belangrijke rol spelen in entrainment van het circadiane systeem door andere stimuli dan licht, zoals melatonine, temperatuur, somatosensorische input en fysieke activiteit (van Someren et al., 2002). Carlsson et al. (1980) vonden seizoensgerelateerde (circannuaire) en circadiane ritmes in serotonine niveau in de hypothalamus. Het circadiane ritme in serotonine niveau zou te maken kunnen hebben met het activiteitsritme. Er is noch twijfel over een tweede input vanaf de retina, via de 'intergeniculate leaflet' van de ventrolaterale geniculate nucleus van de thalamus, naar de SCN. In ratten is deze beschreven, maar bij mensen is het bestaan nog niet aangetoond (van Someren et al. 2002).

Als er serotonerge input naar de SCN is die afhankelijk is van het activiteitsritme zou deze ook verstoord zijn bij delirium, omdat de patiënten op bed liggen en de bewegingsvrijheid soms nog verder ingeperkt moet worden. Over de ander mechanismen is nog veel te weinig bekend om ze enigszins te relateren aan delirium.

5.3.2.3 Melatonine

Licht heeft ook een belangrijke invloed op het melatonineritme. Melatonine, N-acetyl-5-methoxitriptamine, wordt namelijk alleen tijdens de donkere periode gesynthetiseerd. Zowel de synthese als de release van melatonine worden door licht geïnhibeerd. De synthese van melatonine vindt voornamelijk plaats in de pijnappelklier. De verspreiding wordt verondersteld door middel va n diffusie te verlopen en er is consensus dat de concentratie van melatonine in de pijnappelklier een directe reflectie is van zowel synthese als plasma concentratie van melatonine (Reiter, 1991). De diffusie van melatonine verloopt makkelijk door zijn lipofiliteit. Het verdwijnt met een halfwaardetijd van ongeveer 30 minuten uit de bloedbaan (Pang, Lee & Chan et al., 1993) en 60-70% van de melatonine in plasma is gebonden aan albumine (Cardinali, 1981). Melatonine verdwijnt vooral uit het lichaam door omzetting tot 6-hydroxymelatonine in de lever.

De primaire functie van melatonine is om informatie over de dagelijkse cyclus van licht en

donker aan het lichaam door te geven. Door release tijdens de donkere periode indiceert melatonine de lengte van de donkere periode, en de absentie van melatonine de lengte van de dag. Deze informatie wordt dan ook gebruikt als input voor seizoensafhankelijke mechanismen en als input voor het circadiane systeem (Pévet & Pitrosky, 1997). De input van informatie over licht bereikt de pijnappelklier via het RHT naar de SCN en dan via de dorsomediale nucleus van de hypothalamus, de intermediolaterale celkolom in het thorax ruggenmerg en het superieure ganglion van het cervicale ruggenmerg (Moore, 1996b; Cagnacci, Elliot, & Yen, 1992; Kalsbeek et al., 1996a). De pijnappelklier wordt dus direct aangestuurd door de SCN. Omdat melatonine direct gereguleerd wordt door de SCN kan deze werken om intern te synchroniseren (Redman, 1997), het kan het medium zijn waarmee ritmes worden aangestuurd. Zonder deze input vanaf de SCN, gedurende constante afwezigheid van licht, zijn de fluctuaties van het endogene melatonineritme te zien (Arendt, 1995). In relatie tot het melatonineritme moet omgemerkt worden dat circadiane ritmes in melatonine synthese in de pijnappelklier bij autopsie alleen te zien tijdens lange fotoperioden (april-september). De concentratie melatonine is gedurende die periode 's nachts, tussen 22.00 uur en 10.00 uur, 4.2 keer hoger is dan overdag, 10.00-22.00. Deze variaties zijn bij 5-methoxytryptophol alleen te zien tijdens korte fotoperioden (oktober-maart). Er is dan overdag, tussen 10.00 en 22.00 uur een hogere concentratie overdag te zien. In het algemeen zijn beide concentratie gemiddeld hoger in de zomer dan in de winter. De synthese in de pijnappelklier is dus afhankelijk van fotoperiode (Hofman, 1995).

Naast de bovengenoemde input is er ook een adenalyte cyclase c-AMP systeem beschreven dat wordt beïnvloed door norepinephrine (NE) via beta-adrenoreceptoren (Reiter, 1991; Cardinali 1981). Verder zijn er aanwijzingen voor een epithalamus-pijnappelklier pad dat een deel van de centrale controle regelt, een rol voor alpha-adrenoreceptoren en NE en peptide transmitters (Cardinali & Vacas, 1987, Pévet, Simonneaux & Vivien-Roels, 1994) en een rol voor GABA die door de pijnappelklier zelf wordt uitgescheiden (Rosenstein, Chuluyan & Diaz et al., 1990).

Toediening van exogene melatonine kan een fase verandering veroorzaken (Lewy, Ahmed, Jackson & Sack, 1992). De fase verandering van het melatonineritme door licht is precies de inverse van die door toediening van melatonine (Lewy & Sacks, 1997). Verder rapporteren Cardinali en Pévet (1998) door melatonine gereguleerde ritmes in gevoeligheid voor melatonine. Deze leveren aanwijzing voor een gevoelige periode die gecued wordt door melatonine, met een fysiologische reactie als er in die sensitieve periode weer melatonine is. Het is dus mogelijk dat melatonine niet de SCN beïnvloed, maar zelf direct ritmes beïnvloedt. Er zijn dan ook in veel hersenstructuren melatonine receptoren gevonden. Er is echter wel aanwijzing voor een feedback mechanisme van melatonine op de SCN. Melatonine inhibeert namelijk de SCN neuronen (Liu, Uchiyama, Shibui, Kim & Kudo et al., 2000) en kan elektrische activiteit 'resetten' in 'in vitro' SCN sneden ('slices') (McArthur et al., 1991; Starky et al., 1995). Alles bij elkaar zou je kunnen zeggen dat melatonine een functie heeft voor interne synchronisatie, deze is uitgebeeld in figuur 1.

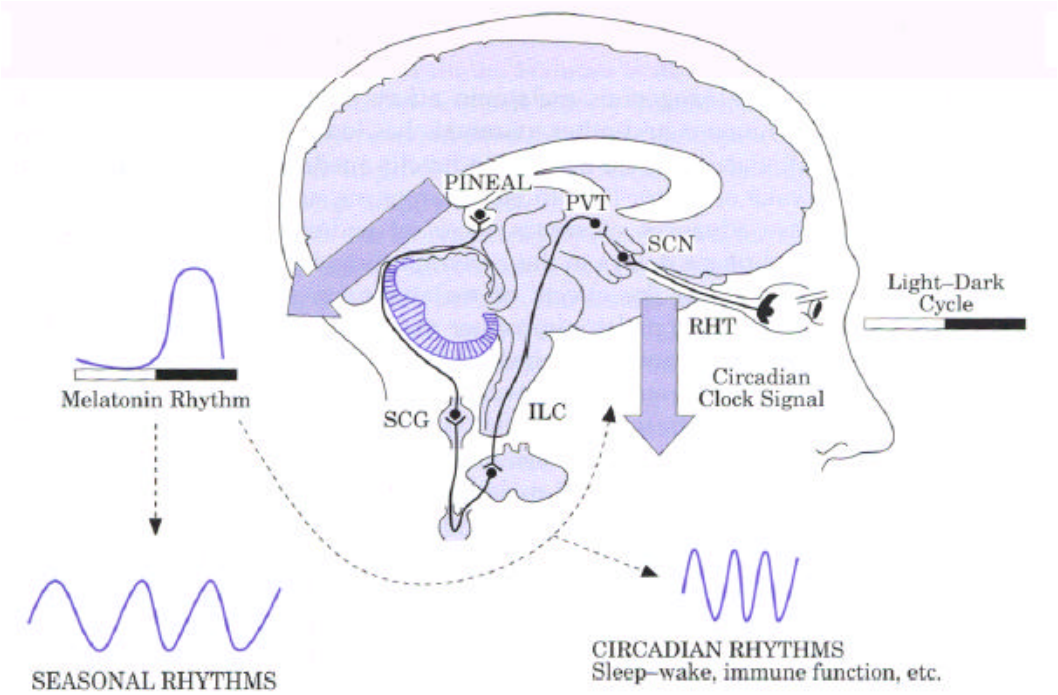

Fig. 1: De werking van melatonine in de transmissie van informatie over de fotoperiode (licht-donker cyclus). Het gegenereerde melatonineritme kan gebruikt worden om ritmische informatie te distribueren (seizoens- en circadiane ritmes) en als feedback op de SCN. (ILC = intermediolaterale celkolom, SCG = superieur cervicaal ganglion) Ontleend aan Cardinali en Pévet, 1998).

Het belang van het melatonineritme in relatie tot delirium is vooral dat het net als licht een grote invloed heeft op het slaap-waakritme, dat het een rol speelt bij de interne synchronisatie van ritmes en mogelijk feedback op de SCN medieert. In relatie tot het slaap-waakritme is de onset van melatonine synthese in fase verbonden aan het open van de 'sleep gate,' de periode van snelle overgang van een lage geneigdheid om in slaap te vallen tot een hoge geneigdheid om in slaap te vallen. De onset van melatonine vindt anderhalf tot twee uur voor de sleep gate plaats (Tzischinsky, Shlitner & Lavie, 1993; Shochat, Luboshitzky & Lavie, 1997). Het toedienen van melatonine verandert het ritme in slaap geneigdheid (sleep propensity) afhankelijk van het tijdstip waarop deze wordt toegediend. Lewy et al. (1992) vonden dat dit tijdstip gelijkenis vertoont met de PRC van melatonine secretie door exogene melatonine. Zij stelden dat de verandering in het ritme van slaap geneigdheid door toediening van melatonine gereguleerd kan worden door de invloed van de exogene melatonine op het endogene melatonineritme. Dat wil zeggen dat de fase verandering van het endogene melatonineritme verantwoordelijk is voor de verandering in slaap geneigdheid en dat dit niet voortkomt uit een masking effect. De mogelijke therapeutische werking van melatonine voor slaap-waakritme stoornissen en delirium zal later besproken worden. Eerst zal veroudering in relatie tot de chronobiologie besproken worden. Hier is voor gekozen om gevolgen van afwijking van gezonde chronobiologie te demonstreren, en omdat dit het gevolg is van een van de grote risicofactoren voor delirium. De relaties tussen farmacologie en operaties en chronobiologie zijn ook zeker van belang voor delirium, maar liggen buiten het bereik van deze these. Voor meer informatie over farmacologie en biologische ritmes kan men terecht bij Redfern en Lemmer (1997). In het deel *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms* is hierover meer te vinden, zij het niet in relatie tot delirium. Er is de auteur echter geen literatuur over de combinatie van delirium, farmacologie en biologische ritmes bekend.

5.4 Veroudering

5.4.1.1 SCN

Veroudering is een grote risicofactor voor delirium (Richtlijn, 2004). De relatie tussen ouderdom en chronobiologie zal hier besproken worden. Op het biologische vlak zijn er bij ouderen in relatie tot het circadiane ritme verscheidene achteruitgangen. Het neurohumorale circuit is verslechterd (Bliwise, 1994) en het aantal vasopressine cellen in de SCN verminderd (van Someren, 1997; Swaab, Slob, Houtsmuller, Brand & Zhou, 1995) waar het totale aantal cellen in de SCN in dierstudies niet significant lijkt te verminderen (Peng et al. , 1980). Het lagere aantal vasopressine cellen zal de SCN output als gevolg van licht verminderen (van Someren et al., 2002). Ook het circadiane ritme in het aantal vasopressine secrerende cellen verdween bij mensen ouder dan 50 jaar of vlakt af (Hofman en Swaab, 1994). Het circannuaire ritme in vasopressine secrerende cellen bij mensen ouder dan 50 jaar werd verstoord en verloor aan amplitude (Hofman en Swaab, 1995). Andere veranderingen in de SCN zijn verminderd glucose verbruik, (Wise, Cohen, Weiland & Londen, 1988) en een verminderde concentratie en ritme van a_1-adrenerge receptoren (Weiland en Wise, 1990).

5.4.1.2 Projecties naar de SCN

Bovendien gaan ook de structuren die projecteren naar de SCN en die projecties ontvangen achteruit. De gevoeligheid van de ogen voor licht vermindert, vooral bij mensen ouder dan 60 jaar (Charness, 1985). Hughes en Neer (1981) observeerden een leeftijdsgerelateerde vergeling van de lens en een verminderde diameter van de pupillen bij veroudering. Samen met een verminderde dichtheid van retinale ganglion cellen en staafjes (Curcio en Drucker, 1993) zou dit de verminderde gevoeligheid voor licht kunnen verklaren. Verder hebben ouderen een verhoogd risico voor oculaire aandoeningen zoals cataract (vertroebeling van de ooglens, grijze staar), glaucoma (verhoogde druk in het oog, groene staar), degeneratie van de macula lutea (het geel gekleurde stukje netvlies, met de hoogste concentratie kegeltjes) en retinopathie door diabetes, die de lichttransmissie beperken (Quillen, 1999). Als laatste punt stellen ouderen zich minder aan fel licht (meer dan 1000 lux) blootgesteld. Volgens van Someren et al. (2005) slechts enkele minuten voor dementie en geïnstitutionaliseerde ouderen, vergeleken met 30 tot 60 minuten voor gezonde ouderen en enkele uren voor jong volwassenen.

5.4.1.3 Slaap-waakritme

Ouderen ervaren mogelijk kortere slaapperiode en moeilijkheden om in slaap te vallen, samen met ontwakingen gedurende de nacht en 's ochtend vroeg (Meyers & Badia, 1995). Dit gefragmenteerde slaappatroon bij ouderen komt bij Alzheimer patiënten nog sterker naar voren (Swaab et al., 1996). Bij Alzheimer kan de stoornis in het circadiane ritme zo ernstig zijn dat er wordt verondersteld dat het bijdraagt aan de mentale achteruitgang (Fekete et al., 1985; Moe et al., 1995). Patiënten die in een verder gevorderd stadium van Alzheimer verkeerden kregen steeds ernstigere fragmentatie van de slaap, liepen vaker 's nacht rond en waren overdag agressiever (Ancoli-Israel et al., 1994). Verder wordt er bij ouderen aan de hand van EEG een vlakkere slaapstructuur gevonden met minder slow -wave sleep (diepe slaap, stadium 4 50% en 3 20-50%) (Landolt, Roth, Dijk & Borbely, 1996). Het slaappatroon van ouderen bestaat relatief uit meer tijd in stadium 1 en 2 en minder tijd in stadium 3 en 4 (Myers & Badia, 1995). Een slaapstructuur met toegenomen EEG frequentie wordt geassocieerd met 'wakefulness,' in tegenstelling tot een structuur met minder EEG activiteit en dus meer slow wave slaap (Buckley & Schatzberg, 2005). Het melatonine niveau is 's

nachts lager bij ouderen en overdag hoger, de verschillen worden ook hier kleiner (van Someren et al., 2002).

5.4.1.4 Conclusie

Over het algemeen kan gesteld worden dat de amplitude van circadiane ritmes sterk afneemt bij veroudering (van Someren, Mirmiran & Swaab, 1993). Er is echter ook sprake van toegenomen interindividuele verschillen in amplitude, waardoor bij sommige sterke achteruitgang te zien is, maar bij anderen niets (Li en Satinoff, 1995). Verder is er aanwijzing voor het vervroegen van de fase van lichaamstemperatuur, activiteit, slaap-waakritme en melatonine (van Someren et al., 2002). De plasticiteit van het circadiane systeem neemt af, wat te zien is door een verminderde mogelijkheid tot hersynchroniseren na een verandering in fase (van Someren et al., 2002). Verminderde circadiane ritmes zijn bij ouderdom en dementie geassocieerd met een relatieve toename van infradiane en ultradiane ritmes (van Someren et al., 1996, 1999b; Gubin & Gubin, 1999). De reden hiervoor is nog niet bekend. Verder wordt een verminderde circadiane ritmiek geassocieerd met verminderd functioneren, waaronder verminderde levensverwachting in hamsters, een toename van cardiovasculaire morbiditeit en bij hypertensie mortaliteit, en een verhoogd risico op ischemische hartziekten, minder slow wave slaap, subjectieve slaapklachten, atrofie van de temporale kwab, en cognitieve beperkingen bij mensen die voor lange periode in ploegendienst werken (van Someren et al., 2002). Verminderde synthese, transport en 'release' vasopressine kan mogelijk bijdragen aan hyperactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as die wordt geïmpliceerd bij depressie (Kalsbeek et al., 1992). Deze gevaren voor de gezondheid en zelfs voor vitale functies zijn echter allemaal gerapporteerd na een langdurende stoornis in het circadiane systeem en zijn misschien meer relevant voor dementie dan voor delirium. Ze geven echter wel duidelijk het belang van synchronisatie van circadiane ritmes aan.

6 FLUCTUATIES BIJ DELIRIUM

6.1 Assessment

Fluctuaties bij delirium vertegenwoordigen een zwakke plek in de kennis die in de loop der jaren over delirium is opgedaan. Zoals boven reeds genoemd, is gecontroleerd onderzoek bij delirium een zeer moeilijke zaak. Feit is dat er naar fluctuaties tot op heden geen onderzoek is gedaan. Voor informatie over eventuele fluctuaties in aandacht en cognitie, die samen het voor de diagnose belangrijkste deel vormen, wordt vertrouwd op het observatievermogen van derden. Deze groep bestaat uit familieleden, verplegend personeel of de behandelende arts die consult van een op gebied van psychiatrische ziektebeelden kundige arts heeft aangevraagd. Geen van deze personen is echter opgeleid om deze observaties te verrichten, laat staan gespecialiseerd op het te onderzoeken gebied. Voor sommige onderzoeken wordt het personeel wel opgeleid om meetschalen voor delirium te gebruiken en deze opleidingen zullen waarschijnlijk ook leiden tot beter gebruik. Dit wordt echter niet meegenomen omdat het onderzoeken betreft die de waarde van een meetschaal onderzoeken en daarbij is een extra conditie met onopgeleid personeel niet van belang. De veel gebruikte schalen, zoals de CAM en de DRS-98, hebben echter geen goede operationalisatie voor fluctuaties bij delirium. Dit komt mede doordat deze niet op één tijdstip te meten zijn en dus snelle assessment in de weg staan. Het gemak waarmee de schaal wordt ingevuld wordt door de makers dus van groter belang geacht dan het operationaliseren van het criterium fluctuaties. Ze vertrouwen hiervoor dan ook op informatie van derden. Het individuele oordeel van experts waar deze meetschalen aan gevalideerd worden berust op dezelfde informatie. Op die manier komt het tekort niet

naar voren en blijft deze situatie bestaan. Er is namelijk juist een schaal nodig om op observaties op meerdere punten van de dag te kwantificeren en op die manier tot een beter oordeel te komen dan dat van experts op basis van informatie van derden.

Eerder in deze these is al betoogd dat fluctuaties een belangrijk criterium zijn omdat men aan dit criterium, samen met de onset, de differentiaaldiagnose tussen dementie en delirium het beste kan stellen. Zo kwam ook aan de orde dat er bij Lewy body dementie wel degelijk een poging is gedaan om fluctuaties in aandacht en cognitie te meten met de *The Clinician Assessment of Fluctuation* en de *One Day Fluctuation Assessment Scale* (APA, 1999), om het percentage gemiste diagnoses te verminderen. Ondanks het gebrek aan erkenning van het belang van goede meting waar het fluctuaties bij delirium betreft is recent ook voor delirium een schaal uitgebracht die op een meer continue manier meet. Deze schaal, de Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC), zal nu eerst kort beschreven worden.

6.1.1 Nu-DESC

In 2005 publiceerde Gaudreau, Gagnon, Harel en Roy een studie naar de invloed van het gebruik van een continue en sensitieve delirium schaal op (1) de vermindering van delirium onderrecognitie en (2) de vermindering in tijd tot detectie van delirium. Ze ontwikkelde daartoe een nieuw instrument dat gebaseerd is op de Confusion Rating Scale (CRS). De CRS wordt elke acht uur gescoord en bevat vier items, (1) desoriëntatie, (2) ongepast gedrag, (3) ongepaste communicatie en (4) illusies en hallucinaties. Ze was het enige delirium screening instrument dat geen participatie van de patiënt vereiste en enigszins gepast was voor de fluctuerende aard van delirium (omdat elke acht uur gemeten werd). De Nu-DESC voegt een vijfde item aan toe aan de vier van de CRS, namelijk (5) ongewone fysieke of mentale achteruitgang. Deze is vooral bedoeld om net als de DSM-IV meer aansluiting te vinden met het hypoactieve delirium, waar de eerste vier items in mindere mate aanwezig kunnen zijn.

Features and descriptions	Symptoms Rating (0-2)		
Symptom / Time Period	Midnight - 8 AM	8 AM - 4 PM	4 PM - Midnight
I. Disorientation Verbal or behavioural manifestation of not being oriented to time or place or misperceiving persons in the environment			
II. Inappropriate behaviour Behaviour inappropriate to place and/or for the person; e.g., pulling at tubes or dressings, attempting to get out of bed when that is contraindicated, and the like.			
III. Inappropriate communication Communication inappropriate to place and/or for the person; e.g., incoherence, noncommunicativeness, nonsensical or unintelligible speech.			
IV. Illusions/Hallucinations Seeing or hearing things that are not there; distortions of visual objects.			
V. Psychomotor retardation Delayed responsiveness, few or no spontaneous actions/words; e.g., when the patient is prodded, reaction is deferred and/or the patient is unarousable.			
Total score			

Tabel 2: Bovenstaande betreft het scoringsformulier van de Nu-DESC. Voor elk van de vijf vragen wordt minimaal nul en maximaal twee toegekend. Dat betekent een totaal minimum van nul en een maximum van 10 punten voor elk van de drie meetpunten per dag. De tabel is ontleend aan Gaudreau et al. (2005b).

Verder is de Nu-DESC zo ontwikkeld dat ze vooral een hoge sensitiviteit heeft, omdat het een screening instrument is en de vals-negatieven dus zoveel mogelijk beperkt dienen te worden. Uit de validatiestudie (Gaudreau, Gagnon, Harel, Tremblay, & Roy, 2005) bleek dat een score van twee of hoger, bij een populatie hematologie/oncologie patiënten, 86 procent van de observaties delirium identificeerde, waarvan 13 procent niet door de CAM werd geïdentificeerd. Het verplegend personeel werd gedurende twee maanden voor de studie opgeleid in het gebruik van de Nu-DESC. Met deze sensitiviteit, 86 procent, en een specificiteit van 87 procent heeft het vijfde item een positieve invloed op beiden gehad zonder de afname procedure noemenswaardig langer of gecompliceerder te maken dan die van de CRS. Het blijft echter een screening instrument en daarmee is de sensitiviteit van 86 procent redelijk te noemen. Deze is echter berekend over een beperkte groep patiënten (52), met een relatief hoge prevalentie van delirium (40 procent, 21 van de 52) en zonder dementie patiënten. Juist op het punt waar fluctuaties van belang zijn, en de meer continue assessment tot zijn recht zou moeten komen, blijft dit onderzoek dus in gebreken. De gegevens uit dit validatie onderzoek zijn later samen met de gegevens van 134 oncologie patiënten opnieuw geanalyseerd (Gaudreau et al., 2005a). De prevalentie gebaseerd op de Nu-DESC was 26,1 procent en gebaseerd op de CRS 21,6 procent. De gemiddelde lengte van overleven zonder delirium was 22,6 dagen (SD 1,9) gebaseerd op de Nu-DESC en 30,6 dagen (SD 3,5) voor de CRS. Delirium werd dus in meer gevallen geïdentificeerd en eerder geïdentificeerd door de Nu-DESC. Hier geldt echter weer dat het om een populatie zonder dementie patiënten gaat met een relatief jonge leeftijd van gemiddeld 58,5 jaar.

6.1.2 Conclusie

De assessment van fluctuaties bij delirium wordt zowel door de in de Verenigde Staten geprefereerde CAM als door de in Nederland geprefereerde DRS-98 niet goed geoperationaliseerd. De One Day Fluctuation Assessment Scale voor Lewy body dementie was een stap de goede kant op die echter niet voor delirium is gebruikt en daar ook niet voor bedoeld is. Er werd echter wel erkent dat fluctuaties van belang zijn om het percentage gemiste diagnoses te verminderen. De Nu-DESC is een nieuwe schaal die nog gevalideerd moet worden in een bredere populatie met vooral aandacht voor psychiatrische en dementiele beelden die van delirium moeten worden gescheiden. Verder is het nog interessant om dit screening instrument te onderzoeken bij een populatie met een lagere prevalentie of om in ieder geval te bepalen tot op welke prevalentie het instrument nuttig is.

6.2 Consensus over fluctuaties bij delirium

Bij gebrek aan goed meetinstrumenten, en dus aan onderzoek, is er over het verloop van fluctuaties bij delirium alleen consensus. Om een beeld te geven van deze consensus zal wederom gebruik gemaakt worden van de *Practice guidelines for the treatment of patients with delirium* van de APA (1999). Door de veelheid aan auteurs zullen de meest voorkomende situaties opgenomen zijn. Dat zal hier volstaan, omdat een uitputtende weergave van wat er over fluctuaties bij delirium geschreven is geen noemenswaardige bijdrage levert daar het berust op slecht gedocumenteerde en niet onderzochte gebeurtenissen. Consensus is op het moment hela as het best mogelijke uitgangspunt.

Volgens de APA (1999) gaat delirium samen met fluctuaties binnen een periode van 24 uur. Verder worden slaperigheid overdag, nachtelijke agitatie en een stoornis in de continuïteit van slaap, en soms, complete omkering of fragmentatie van het slaap-waakritme genoemd. Deze, overigens non-specifieke, symptomen kunnen in chronobiologische termen beschreven

worden. Slaperigheid overdag en een stoornis in de continuïteit van slaap kunnen gezien worden als een verminderde amplitude van het slaap-waakritme. Als slechts één van beide voorkomt is de evenwichtsstand van de cyclische beweging verschoven. Nachtelijke agitatie is moeilijker te vatten in chronobiologische termen. Het kan te maken hebben met een verminderde amplitude of fase verschuiving van het slaap-waakritme, met name een fase vervroeging. Bij verminderde amplitude zal slapeloosheid 's nachts en slaperigheid overdag optreden die samen met grotere desoriëntatie tijdens de nacht, in verband met omgevingsfactoren, de agitatie zouden kunnen verklaren. Fase vervroeging zorgt er voor dat de patiënt 's nachts al ontwaakt en kan eveneens samen met grotere desoriëntatie tijdens de nacht de agitatie verklaren. Beide opties, of een combinaties van beide opties, zijn plausibel. Complete omkering van het slaap-waakritme is ook moeilijk te verklaren. Er zijn redenen om aan te nemen dat de synchronisatie bij delirium niet goed verloopt, waardoor de fase kan veranderen. Deze zullen straks besproken worden. Het zou theoretisch dan voor kunnen komen dat het ritme volledig omgedraaid is, maar er is geen aanwijzing voor een mechanisme dat deze omkering in stand houd. De laatste stoornis, fragmentatie van het slaap-waakritme, is te interpreteren als een toename van ultradiane en infradiane ritmes, als gevolg van een afname van circadiane ritmes. Twee andere groepen, ouderen en Alzheimer patiënten, waar fragmentatie van het slaap-waakritme voorkwam zijn al aan de orde geweest.

Samengevat is er eigenlijk zeer weinig bekend over fluctuaties bij delirium. De reden dat fluctuaties bovenstaand omschreven zijn als een stoornis in het circadiane ritme, is dat er wel veel onderzoek is naar de gevolgen van een verminderd of verstoord circadiaan ritme. Deze onderzoeken zijn weliswaar vooral gedaan bij ouderen en dementerenden, maar zijn duidelijk in verband te brengen met delirium. Hieronder zullen enkele pathologische mechanismen besproken worden die fluctuaties bij delirium mogelijk veroorzaken.

6.3 Pathologische mechanismen ten grondslag aan fluctuaties bij delirium

6.3.1 Stoornis in acetylcholinerge mechanismen

Middelen met anticholinerge (bij)werking worden verondersteld het delirium te verergeren. Trzepacz (2000) stelt dat het zou kunnen dat er voor delirium een 'final common neural pathway' is, gekenmerkt door lage cholinerge transmissie en hoge dopaminerge transmissie. Vele verschillende oorzaken zouden dan uiteindelijk dezelfde neurale stoornissen teweeg brengen. Als betrokken structuren worden de bilaterale of rechter prefrontale cortex, de oppervlakkige rechter posterieure cortex, de basale ganglia, fusiforme cortex, linguale cortex en de rechter anterieure thalamus genoemd als meest relevant voor delirium. Trzepacz (2000) noemt bewustzijnsverlaging en fluctuaties echter 'mogelijk epifenomen.' Dit is echter slechts een suggestie. Het eerder beschreven onderzoek bij Lewy body dementie (Ballard et al., 2002) ondersteund de hypothese dat de cholinerge stoornis bij DLB verantwoordelijk is voor de fluctuaties in aandacht en cognitie. Het feit dat vaststelling van deze stoornis differentieert tussen DLB met en zonder fluctuaties toont niet aan dat het niet om een epifenomeen gaat, maar geeft hoe dan ook een relatie tussen acetylcholine en fluctuaties in aandacht en cognitie aan. Samen met de 'final common pathway' theorie van delirium en de overeenkomsten tussen DLB en delirium is er aanwijzing voor een relatie tussen verstoorde cholinerge transmissie en fluctuaties in aandacht en cognitie bij delirium.

6.3.2 Desynchronisatie

Uit het derde hoofdstuk van deze these, over chronobiologie, blijkt dat een stoornis in de relatie tussen het ritme van de omgeving en dat van het organisme pathologie in de hand kan werken. Alleen al de verminderde circadiane ritmes bij veroudering, en in sterkere mate die

bij dementie, worden door van Someren, Riemersma en Swaab (2002 en 2005) in verband gebracht met gezondheid en vitale functies (verminderde levensverwachting bij hamsters, het implanteren van feutaal SCN-weefsel verlengt de levensduur), een toename van cardiovasculaire morbiditeit en bij hypertensie mortaliteit (een vlak circadiaan ritme is met beiden gecorreleerd) en een verhoogd risico op ischemische hartziekten, minder slow wave slaap, subjectieve slaapklachten, atrofie van de temporale kwab, cognitieve beperkingen (vooral van het geheugen) bij mensen die voor lange periode in ploegendienst werken en depressie (afgevlakte circadiane ritmes correleren met depressie, hoe vlakker hoe ernstiger). Deze zullen niet allemaal even relevant voor delirium zijn en voor de cardiovasculaire problemen geld dat ze ook met ouderdom samenhangen. Toch is het de moeite waard om in overweging te nemen dat fluctuaties, ofwel toegenomen infra- en ultradiane componenten bij afname van de kracht van het circadiane ritme, een deel van het delirium kunnen veroorzaken. De associaties tussen verstoord slaap-waakritme en hallucinaties is al heel oud, maar valt in ieder geval te relateren aan hyperactief delirium. Een stoornis in het melatonineritme is al door meerdere auteurs in verband gebracht met postoperatief delirium en zal hier ook aan de orde komen. Eerst zal echter de informatie uit het hoofdstuk 'chronobiologie' gebruikt worden om theoretisch te beschrijven op welke mogelijke manieren desynchronisatie tot stand kan komen.

6.3.2.1 Verminderd functioneren van de SCN

Een stoornis in het circadiane ritme kan ten eerste veroorzaakt worden door een verminderd functioneren van de interne oscillatoren, de SCN. Dit kan komen door een laesie in de SCN, waardoor de interne oscillatoren zelf beschadigd raken en niet meer functioneren. Deze optie is bij delirium echter zeer onwaarschijnlijk, aangezien dit niet samengaat met de tijdelijkheid die in principe aan delirium verbonden is. Het is wel mogelijk dat de amplitude van het gegenereerde ritme bij een grote risicogroep voor delirium, ouderen, lager is. Voor deze groep werd beschreven dat het aantal vasopressine releasing neuronen afneemt en dat het circadiane ritme in vasopressine releasing neuronen verdwijnt of afvlakt, waardoor in ieder geval de respons op licht door de SCN verminderd. Hiermee vermindert de synchronisatie relatief veel omdat licht de primaire entrainment cue is. Bovendien werd beschreven dat een laesie in de SCN die veel vasopressine neuronen treft leidt tot een verstoord circadiaan ritme. Bij ouderen is het gegenereerde ritme dus in eerste instantie al zwakker en is de kans op een stoornis dus groter. Deze verzwakking van het interne signaal is al in de SCN te vinden. Dit uit zich in een afgenomen amplitude van in ieder geval het slaap-waakritme en het melatonine ritme. Ouderen hebben ook vaker last van een gefragmenteerd slaappatroon, iets wat bij delirium ook te zien is. Het is logisch dit in verband te brengen met de verminderde circadiane output, maar dat is nog niet voldoende onderzocht. Het kan ook zijn dat de output goed is maar dat de overbracht naar de rest van het lichaam niet goed verloopt. Bovendien kan de oorzaak van verminderde circadiane output ook elders liggen, bij verminderde respons op Zeitgebers. De twee mogelijke oorzaken hiervoor zijn de volgende twee punten die eens stoornis in het circadiane ritme in de hand werken.

6.3.2.2 Verminderde aanwezigheid van Zeitgebers

De eerste mogelijkheid is dat de synchronisatie mechanismen nog intact zijn maar dat de externe stimuli niet voldoende aanwezig zijn in een ziekenhuis omgeving. Het activiteitsritme verliest bijvoorbeeld aan amplitude omdat de patiënt in bed ligt. Dit zal waarschijnlijk te zien zijn in een verminderde amplitude van de input van de raphe nucleus naar de SCN. Verder kan het verschil in intensiteit van licht overdag en 's nachts te klein zijn om de SCN en daarmee ook het melatonine ritme te synchroniseren. Er moet zoveel mogelijk gedaan worden om in de ziekenhuisomgeving een dag en nacht ritme aanwezig te laten zijn voor de patiënt

(Inouye et al., 1999). Soms is dit echter niet goed mogelijk en is de omgeving dag en nacht onrustig, bijvoorbeeld als de patiënt op de intensive care ligt. Dit zijn moeilijke omstandigheden aangezien ze door de veelheid aan nieuwe personen, de onrust en het moeilijker waar te nemen dag en nachtritme waarschijnlijk desoriëntatie kan verhogen. Een mogelijkheid om onafhankelijk van de omgevingsfactoren kunstmatig een ritme op te leggen is misschien melatonine therapie. Dit onderwerp komt later aan de orde. Factoren die door Inouye et al. (1999) onderzocht zijn bij een interventiestudie voor delirium en, in ieder geval gezamenlijk, het aantal gevallen en de duur van delirium verminderde zijn: een oriëntatie protocol (naambordjes, dagschema, meer communicatie met de patiënt), drie keer per dag cognitieve stimulatie (bespreken van recente gebeurtenissen, woordspelletjes, het structureren van herinneringen), slaaphygiëne (warm drinken, rustgevende muziek en rugmassage voor het slapen en beperking van geluid 's nachts samen met aanpassing van het medicatie schema en andere procedures om slaap te bevorderen), zo snel mogelijk fysieke activiteit initiëren (fysieke oefeningen en minimaal gebruik van immobiliserende middelen), screenen en behandelen van uitdroging en het toepassen van hulpmiddelen voor gehoor (gehoorapparaat, verwijdering oorsmeer en speciale communicatietechnieken) en zicht (visuele hulpmiddelen en aanpassing van de omgeving met onder andere lichtgevende telefoontoetsen, grote letter boeken en fluorescerend tape op de bel) van de patiënt. Het effect van de afzonderlijke interventies is door de enorme hoeveelheid niet goed te bepalen. Factoren die samen zouden kunnen hangen met betere synchronisatie door verhoogde aanwezigheid van Zeitgebers zijn eigenlijk alle factoren behalve het voorkomen van uitdroging. Zowel cognitieve als fysieke activiteit overdag als aandacht voor slaap bevorderende omstandigheden vergroten het contrast tussen dag en nacht. Hetzelfde geld indirect voor betere oriëntatie met de omgeving en aanpassingen voor betere waarneming. Het is jammer dat in de studie van Inouye et al. (1999) niet is gekeken naar het verloop van delirium. Door al deze interventies is namelijk wel te verwachten dat er een sterker circadiaan ritme is, dus dat er minder ultra- en infradiane componenten, ofwel fluctuaties, te zien zijn bij deze patiënten. Voor zo'n tijdsintensieve studie waarbij op zoveel momenten van de dag interactie is met de patiënt zou het mogelijk moeten zijn om het verloop juist wel een keer goed te meten. Een andere mogelijkheid om aan de hand van apparatuur gegevens te verzamelen over de activiteit van de patiënt, zodat het minder tijdsintensief is. Bijvoorbeeld door middel van actografie. Deze methode is niet duur en redelijk gebruiksvriendelijk en de data-analyse is niet arbeidsintensief. Het is dan niet mogelijk om fluctuaties in cognitie en aandacht te meten, maar het moet in ieder geval inzicht geven in het meer basale activiteits- en slaap-waakritme, waarvan de verstoring goed de oorzaak van fluctuaties kan zijn. Samengevat is het in ieder geval van belang dit soort interventie toe te passen, maar is het belang voor fluctuaties niet duidelijk, al is het waarschijnlijk dat deze verminderen.

6.3.2.3 Verminderde waarneming van Zeitgebers

De tweede mogelijkheid is dat de interne klok en de synchronisatiemechanisme adequaat functioneren en dat de externe stimuli op normale wijze aanwezig zijn, maar dat patiënt niet in staat is deze goed waar te nemen. Bij schade aan de zintuigen kan dit het geval zijn. Dit is vooral te zien bij de oudere mensen die vaak verminderd hoor en gezichtsvermogen hebben. Als men hierin ernstig beperkt is wordt de mogelijkheid tot synchronisatie door Zeitgebers ook ernstig beperkt. Het is van belang dat de patiënt over alle hulpmiddelen beschikt om waarneming te bevorderen, zoals beschreven bij het onderzoek van Inouye et al. (1999) in de vorige alinea. Verder is het ook bij test situaties van belang, zoals de APA (1999)ook aangeeft. Vooral bij ouderen is het van belang om goed te controleren of hulpmiddelen nodig zijn als de patiënt niet in staat is dit aan te geven. Eerder is al besproken dat ouderen over het

algemeen een verminderde gevoeligheid hebben voor licht, de primaire Zeitgeber, en een verhoogd risico op allerlei oogaandoeningen.

6.3.2.4 Verminderde overdracht het circadiane signaal

Het laatste punt waar het circadiane ritme verstoord kan worden is bij de overdracht. Het in de SCN gegenereerde ritme moet naar de rest van het lichaam verspreid worden om een fysiologisch effect te hebben. Voor het activiteitsritme zijn humorale signalen genoemd en voor andere ritmes zijn neurale connecties van de SCN met andere hersenkernen waarschijnlijk nodig. De connectie met de subparaventriculaire zone is voorgesteld als versterker en distributeur van signalen van het circadiane systeem. De kennis hierover is echter van onvoldoende niveau om te kunnen zeggen of de distributie via deze zone tijdens delirium verstoord zou kunnen zijn. Er is ook nog niets bekend over de transmitters die hierbij betrokken zouden moeten zijn. Melatonine is wel al genoemd als signaalstof en interne representatie van het circadiane ritme. De pijnappelklier wordt direct door de SCN gereguleerd (de informatie over licht komt ook via de SCN) en de connectie is een relatief goed begrepen en eenvoudige opeenvolging van neurale connecties. Er is geen aanleiding om aan te nemen dat er in de transmissie van de SCN naar de pijnappelklier iets mis gaat tijdens desynchronisatie bij delirium. Er is wel aanwijzing voor een stoornis in het melatonineritme bij postoperatief delirium. Waarschijnlijk brengt deze stoornis in het melatonine ritme verdere stoornissen in het circadiane ritmes met zich mee, omdat de interne hormonale representatie verstoord is. Deze mogelijkheid word verder echter niet besproken, daarom zal het als algemeen voorbeeld van desynchronisatie gebruikt worden en niet direct als voorbeeld van verminderde overdracht.

6.3.2.5 Een stoornis in het melatonineritme

Uchida, Aoki en Ishizuka (1999) presenteren een theorie over de betrokkenheid van serotonine en melatonine in de pathogenese van postoperatief delirium (Fig. 2), die bedoelt is om de 'final common pathway' theorie aan te vullen.

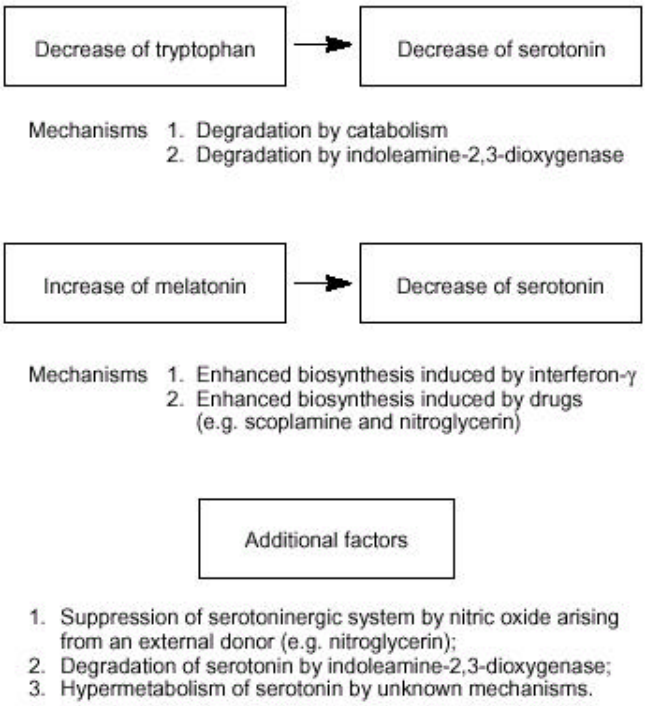

Fig. 2: Mechanismen die het serotonine tekort bewerkstelligen, ontleend aan Uchida et al. (1999).

Ze veronderstellen (1) dat door verminderde aanwezigheid van tryptofaan, een precursor van serotonine, minder serotonine gesynthetiseerd kan worden en (2) dat er tijdens postoperatief delirium een continue synthese van melatonine plaatsvindt die door zijn korte halfwaardetijd grote hoeveelheden serotonine vergt (serotonine is een precursor van melatonine). Delirium zou dan mede veroorzaakt worden door een serotonine tekort. Lewis en Barnett (2004) hebben deze theorie uitgebreid aangezien zij opmerkten dat hyperactief delirium samen ging met een daling van het aantal melatonine metabolieten en hypoactief delirium met een stijging van het aantal melatonine metabolieten in de urine. Dit suggereert dat het melatonine niveau alleen bij hypoactief delirium gestegen is (de wijze waarop melatonine uitgescheiden wordt is beschreven door Cardinali & Pévet, 1998), maar dat bij hyperactief delirium het tegenovergestelde gebeurd. In dat geval zou er bij hyperactief delirium juist minder serotonine nodig zijn en omvat de theorie van Uchida et al. (1999) slechts een deel van de gevallen. Met de volgende modificatie (Fig. 3) passen ze de theorie aan om beide situaties te omvatten.

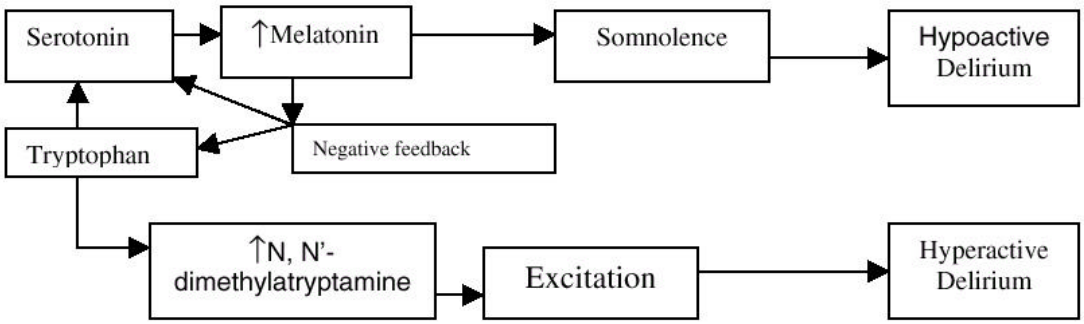

Fig. 3: Uit dit model kan worden afgeleid dat hypoactief delirium samengaat met een verhoogd melatonine niveau en hyperactieve delirium met een verhoogd N,N'-dimethylatryptamine (een sterk hallucinogeen middel) niveau. Beiden veroorzaken dan depletie van de gemeenschappelijke precursor tryptofaan. Ontleend aan Lewis & Barnett, 2004.

Beide vormen van delirium gaan dus samen met een stoornis in het melatonine ritme en verminderde aanwezigheid van tryptofaan. Van delirium na hartoperaties is al bekend dat het samenhangt met verminderde aanwezigheid van tryptofaan (van der Mast et al., 1991, 2000) en serotonine (Moote, Knill, Skinner & Rose, 1989; Caston, Utley & Fleming, et al., 1989).

Shigeta et al. (2001) deden ook onderzoek naar de relatie tussen delirium en melatonine. Ze onderzochten 19 patiënten zonder en 10 patiënten met delirium door de dag voor en twee dagen na de operatie elke twee uur de plasma concentratie melatonine te meten. Patiënten zonder delirium behielden hun melatonine ritme, ook de patiënten ouder dan 80 jaar. Deze laatste hadden zowel voor als na de operatie een lagere piekwaarde. Patiënten met delirium lieten twee verschillende patronen zien. Patiënten met complicaties (pneumonie, hemorragische shock en hartfalen) waren de melatonine niveaus verhoogd, en bij patiënten zonder complicaties waren de niveaus verlaagd (Fig. 4). De conclusie van Shigeta et al. is dat de abnormale melatonine secretie betrokken was bij de postoperatieve slaapproblemen van alle patiënten met delirium, die op hun beurt het delirium op gang gebracht hebben.

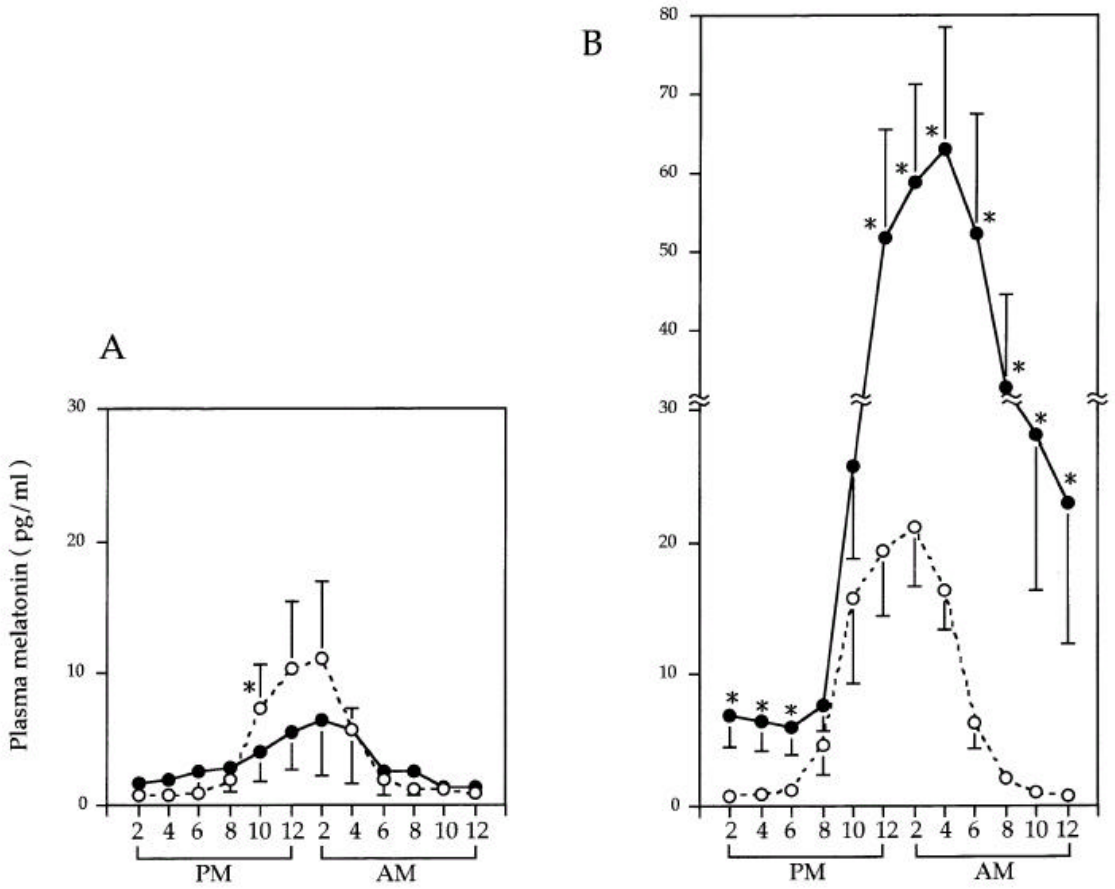

Fig. 4: Plasma melatonine concentraties bij patiënten met postoperatief delirium voor (open cirkels) en na de operatie (dichte cirkels). Figuur A bevat de gegevens van de patiënten zonder extra complicaties en figuur B bevat de gegevens van de patiënten met extra complicaties. Ontleend aan Shigeta et al., 2001.

Nu zijn er twee indelingen gemaakt door de verschillende auteurs. Meer melatonine bij hypoactief delirium en delirium met extra complicaties. Minder melatonine bij hyperactief delirium en delirium zonder complicaties.

Uchida et al. (1999) beschrijven verder dat patiënten na hartoperaties het melatonineritme geheel kunnen verliezen en dat het temperatuurritme verstoord kan raken. Verder schrijven ze dat postoperatief delirium samen gaat met een relatief lange stijging in het circulerend niveau van beta-endorfine en cortisol, samen met het verdwijnen van het circadiane ritme van deze twee hormonen. Ze menen dat er meer aandacht moet zijn voor niet-fysiologische verandering is de bioritmes van patiënten, omdat deze pathologische werking kunnen hebben. Niet fysiologisch betekend buiten het normale fysiologisch bereik van het ritme en komt bijvoorbeeld voor bij postcardiotomie delirium. Uchida et al. beschrijven een continu verhoogd melatonine ritme bij postcardiotomie delirium. Buiten de invloed van melatonine hebben de andere stoornissen, van het temperatuur-, beta-endorfine- en cortisolritme, ook weer hun eigen invloed. Vooral temperatuur- en cortisolritme zijn geassocieerd met het slaap-waakritme (zie Lavie, 2001 voor de relatie temperatuur- en slaap-waakritme en Buckley & Schatzberg, 2005 voor de relatie cortisol- en slaap-waakritme), wat weer terug leidt naar delirium.

Een laatste opmerking in verband met stoornissen in ritmes en delirium is dat delirium zich

meestal over enige dagen ontwikkeld. De incidentie van postoperatief delirium na een heupoperatie met algemene of spinale anesthesie wordt geschat op 16 tot 41 procent en begint meestal één of twee dagen na de operatie en duurt ongeveer 6 dagen in één studie en meer dan een maand in een andere studie (Hirasawa, 1990; Caba, Echevarria, Cruz, et al., 1994), Marcantonio, Flacker, Michaels, et al., 2000). Sirois beschreef in 1988 al dat er meestal een heldere periode was na de operatie, waarna het delirium begon, met daartussen een prodrome fase. Dit gegeven is goed in verband te brengen met een stoornis in biologische ritmes, waaronder het slaap-waakritme. Het is een mogelijkheid dat de prodrome fase een periode is waarin desynchronisatie tot stand komt. Acutere vormen van delirium kunnen hier echter niet goed mee verklaard worden.

6.3.2.6 Conclusie

De complexiteit van het samengaan van stoornissen in verschillende ritmes en alle wederzijdse relaties maakt het tot nu toe onmogelijk om een duidelijk beeld te krijgen van de interacties. Bovendien hebben alle ritmes die niet compleet verstoord zijn maar bijvoorbeeld free-running worden een voortdurend veranderende fase relatie ten opzichte van elkaar. Voor veel ritmes waar hier niet op in is gegaan zijn er ook sterkere ultradiane componenten, bijvoorbeeld hartritmes. Op het moment is het onmogelijk om een overzicht te krijgen van de effecten die met desynchronisatie samengaan. Het bovenstaande is bedoeld om duidelijk te maken dat een stoornis in de circadiane ritmes ernstige gevolgen kan hebben, en mogelijk delirium kan veroorzaken. Om desynchronisatie zoveel mogelijk te beperken kunnen simpele voorzorgsmaatregelen getroffen worden, waaronder het zorgen voor een dag-nachtcyclus en het simpelweg controleren op en eventueel verhelpen van waarnemingsproblemen. Een andere indirecte aanwijzing voor het feit dat een stoornis in bioritmes de pathogenese van delirium bevordert zijn de resultaten met melatonine en lichttherapie. De vormen van therapie staan min of meer in de kinderschoenen als het gaat om delirium, maar aangezien ze duidelijk in verband staan met ritmische stoornissen zullen ze hier kort besproken worden.

6.4 Mogelijke therapeutische mechanismen voor synchronisatie

6.4.1 Lichttherapie

6.4.1.1 Casus

Drooglever Fortuyn en Schoemaker schreven in 1997 al over een case waarin delirium werd behandeld met lichttherapie. Een 68-jarige man werd voor drie maanden opgenomen op de intensive care afdeling en ontwikkelde gedurende de tweede week een staat van delirium met complete absentie van het slaap-waakritme. De patiënt sliep overdag evenveel als 's nachts. Het delirium werd gekarakteriseerd door frequente visuele hallucinaties, een verminderd bewustzijn, en toegenomen motorische activiteit gedurende de nacht, waardoor de armen vastgezet moesten worden. Behandeling met haloperidol had een klein effect op de motorische hyperactiviteit, maar was verder van weinig nut. Door verlaging van het bewustzijn tot het niveau van stupor initieerde de keuze voor een alternatieve behandeling. De behandeling met haloperidol werd gestopt en lichttherapie werd gestart. De patiënt kreeg vijf achtereenvolgende dagen anderhalf uur, van 19.30 tot 21.00 uur, 8.000 Lux extra licht. Na de eerste episode sliep de patiënt veel beter, en na de tweede werd het niet meer noodzakelijk geacht de armen te immobiliseren. De patiënt ontwaakte de volgende ochtend zodanig bij bewustzijn dat voor het eerst in zes weken met hem kon worden gecommuniceerd. Na de derde episode kon hij zelf zijn pyjamajas aantrekken en na de complete behandeling was het slaap-waakritme van de patiënt volledig hersteld en waren alle deliere symptomen verdwenen. Na twee maanden waren de cognitieve functies van de patiënt nog steeds normaal.

De positieve effecten van lichttherapie worden door Drooglever Fortuyn en Schoemaker (1997) vergeleken met die bij dementie patiënten. Bij deze patiënten zijn soortgelijke effecten al langer bekend. Na aanbieding van extra licht aan Alzheimer patiënten verdwenen 'wandering' agitatie en delirium bijna helemaal en verbeterde het slaap-waakritme (Hozumi, Okawa, Mishims, Hishikawa, Hori & Takahashi et al., 1990; Okawa, Mishima, Hishikawa, Hozumi, Hori & Takahashi et al., 1991; Satlin, Volicer, Ross, Herz & Campbell et al., 1992; Mishima, Okawa, Hishikawa, Hozumi, Hori & Takahashi et al., 1994). Het bevorderen van sociale interactie was ook effectief in het bevorderen van ritme (Okawa et al., 1991). Drooglever Fortuyn en Schoemaker (1997) stellen dat de interne temporele volgorde van het circadiane ritme verstoord, wat leidde tot sundowning gedrag. Dit is een andere manier om te zeggen dat de interne synchronisatie verstoord was, aangezien er niet één circadiaan ritme is, maar zeer veel verschillende. Er is steeds meer onderzoek naar de interactie tussen deze ritmes, maar de interactie tijdens interne desynchronisatie ligt nog een stap te ver weg. Waar het om gaat is dat het herstellen van het circadiane ritme, dus het synchroniseren van de verschillende interne ritmes die in gezonde toestand een circadiaan ritme hebben, leidde tot het herstel van de patiënt. Drooglever Fortuyn en Schoemaker (1997) suggereren, net als in deze these wordt gedaan, dat een stoornis in het slaap-waakritme één van de fundamentele defecten is bij delirium. Ze geven het belang van goede Zeitgebers voor synchronisatie van het slaap-waakritme met verschillende andere ritmische variabelen, waaronder temperatuur- en corticosteroïdenritme, door de SCN. De beredenering om lichttherapie te gebruiken bij deze patiënt berustte op het feit dat een sterke Zeitgeber, in dit geval sterke aanbieding van de primaire Zeitgeber licht, zou moeten leiden tot synchronisatie. De timing werd afgeleid uit de gedachte dat het sundowning gedrag een fase vervroeging vertegenwoordigde. Een laatste voorzichtige opmerking van Fortyun en Schoemaker (1997) is dat voor het succes van de behandeling niet uitgesloten kan worden dat haloperidol geen effect heeft gehad, rekeninghoudend met de mogelijke opslag in het lichaam na vier weken gebruik.

6.4.1.2 Het nut en de toepassing van lichttherapie

Van Someren et al. (2005) schrijven dat nagenoeg elk fysiologisch proces een circadiaan ritme heeft en dat deze ritmes bij ouderen en vooral mensen met dementie onstabieler worden en een verminderde amplitude hebben. De gevolgen van het verminderd functioneren van de interne klok bij veroudering zijn al aan de orde geweest. Van Someren et al. (2005) noemen bovendien de associatie tussen een stoornis in het circadiane ritme en geheugenproblematiek. Ze focussen in hun artikel voornamelijk op de nadelige gevolgen van een verminderde exposure aan fel licht en benaderen dit als 'use it or lose it,' wat zoveel wil zeggen als: de mechanismen die niet gebruikt worden bij een verminderde blootstelling aan fel licht als gevolg hiervan degenereren. De invloed van andere factoren op de biologische klok, zoals melatonine, temperatuur en fysieke activiteit, zijn besproken in andere overzichtsartikelen (Riemersma et al., 2004; van Someren, 2000; van Someren 2003; van Someren, Lijzenga & Mirmiran, 1994; van Someren, Raymann & Scherder, 2002). Licht met een golflengte van 456 nm ($456 * 10^{-9}$ m) heeft het grootste effect op de SCN. Bij gezonde ouderen werkt extra licht vergrotend op de amplitude van het melatonine- en temperatuurritme. De relatie tussen extra licht en vermindering van geagiteerd gedrag bij is door Luijpen et al. (2003) en verloopt gelijktijdig met het herstel van het slaap-waakritme. Deze bevinding valt ook in verband te brengen met de beschreven casus waar het geagiteerde gedrag van de deliere patiënt ook verminderde. Verder vonden zij dat lichttherapie gecombineerd met cholineesteraseremmers een iets groter effect had. Een effect dat mogelijk van belang is voor DLB en delirium en te maken kan hebben met de eerder besproken acetylcholinerge projecties van de retina naar het voorbrein en uiteindelijk de SCN. Over de toepassing van lichttherapie schrijven van Someren

et al. (2005) de volgende voor delirium relevante punten: (1) de tijd van de dag lijkt niet uit te maken, (2) met een sterkte van tussen de 1.000 en 10.000 lux zijn positieve effecten gevonden en (3) de meeste onderzoekresultaten zijn verkregen met een populatie van dementerende ouderen. In Fig. 5 is een voorbeeld van de effecten van lichttherapie op het slaap-waakritme bij een Alzheimer patiënt te zien.

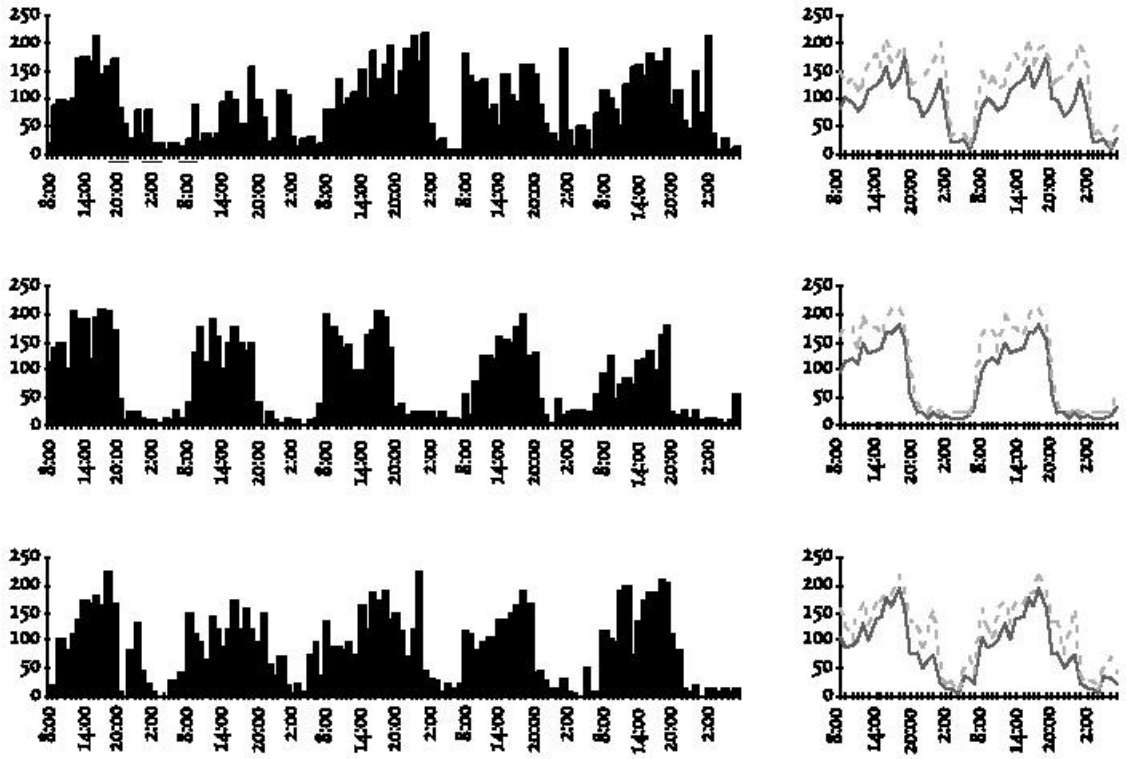

Fig. 5: Op de X-as is het tijdstip te zien, op de Y-as het activiteit niveau op een arbitraire as van 0 tot 255. Links zijn de gegevens van het activiteitsniveau van een Alzheimer patiënt gedurende vijf dagen te zien, met rechts een dubbelplot met de SD. Van boven naar onder is respectievelijk voor, tijdens en na de behandeling. Ontleend aan van Someren et al. 2005.

6.4.1.3 Conclusie

Aangezien de onderzoeken vooral bij ouderen en dementerenden is gedaan is effect van lichttherapie bij delirium zeker niet gegarandeerd, maar de beschreven casus biedt wel hoop. Het ging echter wel om een patiënt die volledig leek te voldoen aan het hyperactieve subtype. Het is mogelijk dat hyper- en hypoactieve patiënten verschillen in de fysiologische mechanismen die ten grondslag aan de stoornissen in de ritmes. Denk bijvoorbeeld aan de hierboven beschreven verschillen in melatonine metabolieten, respectievelijk minder en meer metabolieten. Dan nog kan het effect voor beide blijkbaar gelijk zijn, zoals bijvoorbeeld te zien was bij het model van Lewis en Barnett (2004), maar dat hoeft absoluut niet zo te zijn. Er is duidelijk nog meer onderzoek nodig naar de effecten van lichttherapie bij delirium, maar er zijn geen ernstige schadelijke gevolgen bekend. Het lijkt een relatief onschuldig middel om te proberen als medicatie faalt.

6.4.2 Melatoninetherapie

6.4.2.1 Casussen

Hanania en Kitain (2002) beschrijven twee casussen waarbij succesvol werd behandeld met melatonine. Voor de exacte doseringen en peri-operatieve medicatie en medische

geschiedenis van de patiënten wordt verwezen naar het artikel van Hanania en Kitain. De eerste betreft post-operatief delirium niet responsief op antipsychotica en benzodiazepinen. De patiënt, een 53-jarige man, onderging gehele anesthesie voor behandeling van een heupbreuk. Twee dagen na de operatie werd hij gedesoriënteerd, slapeloos en geagiteerd tijdens de nacht, wat immobilisatie noodzakelijk maakte. Zowel lorazepam als haloperidol werden zonder succes geprobeerd. Melatonine werd de vierde nacht na de operatie toegediend, 2 mg slow-release, waarna de patiënt beter sliep en de volgende dag weer georiënteerd was. De drie volgende nachten kreeg de patiënt om 21.00 melatonine waarna geen episodes van delirium meer optraden.

De tweede casus betreft een 78-jarige man die dezelfde operatieprocedure onderging. De dag na de operatie raakte de patiënt verward. Dit duurde nog vier dagen, samen met verwardheid en milde agitatie tijdens de nacht. De slaap was verstoord en immobilisatie soms noodzakelijk. Na zeven dagen begon de patiënt weer beter te slapen. Drie jaar later was orthopedische operatie noodzakelijk en werd de nacht na de operatie melatonine toegediend om delirium te voorkomen. De volgende drie nachten werd ook 2mg melatonine toegediend. Verder werd tot twee dagen na de operatie Oxycodone toegediend. De patiënt sliep goed en bleef alert na deze tweede operatie.

6.4.2.2 Conclusie

Hanania en Kitain (2002) stellen dat melatonine therapie het slaap-waakritme dat na de operatie is veranderd corrigeert en zo delirium tegengaat of voorkomt bij ontvankelijke patiënten. Ze beloven dat er dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek naar de preventieve waarde van melatonine therapie bij delirium bezig is. Verder verwijzen ze naar onderzoeksresultaten die ondersteunen dat extra licht of melatonine het circadiane ritme kunnen synchroniseren of resetten (Lewy, Whehr, Goodwin, et al., 1980). Voor melatoninetherapie geldt eigenlijk hetzelfde als voor lichttherapie. Het is een vorm van therapie die in relatie tot delirium zijn nut nog zal moeten bewijzen, maar heeft relatief weinig schadelijke gevolgen. Het kan dus niet veel kwaad om deze vorm van therapie uit te proberen als doorsnee medicatie niet werkt. Uiteindelijk berusten lichttherapie en melatoninetherapie op hetzelfde principe, het hersynchroniseren van de biologische ritmes. Ze bereiken dit alleen op een andere manier. De werking van één van de twee pleit echter wel voor de werking van de ander. Beiden verwijderen ze de pathologische werking van een stoornis in het circadiane ritme en daarmee het slaap-waakritme.

7 CONCLUSIE

In deze these zijn grofweg drie punten gemaakt: (1) de definitie van delirium berust eigenlijk alleen op consensus en de rol die fluctuaties daarin innemen wisselt per definitie, (2) fluctuaties krijgen bij andere ziektebeelden wel de aandacht die ze verdienen en (3) er is belang bij een beter begrip van fluctuaties bij delirium.

Het eerste punt is gemaakt om duidelijk weer te geven dat de kennis over delirium niet gebaseerd is op degelijk onderzoek, terwijl dat in de literatuur nauwelijks vermeld staat. Misschien betreft het een algemeen bekend punt, en het is zeker een punt waar redenen voor zijn, maar bij deze is het dan beschreven. In verband met deze these os vooral van belang dat de rol van fluctuaties over verschillende diagnostische systemen varieert. Bij de verscheidene DSM edities ze verplicht voor de diagnose, maar bij bijvoorbeeld de ICD-10 niet. Verder is de rol die fluctuaties spelen in verschillende meetinstrumenten op voorhand al verschillend omdat deze geconstrueerd worden aan de hand van deze verschillende diagnostische criteria.

Meer kennis over fluctuaties bij delirium moet hier een einde aan maken.

Het tweede punt is het feit dat er bij andere ziektebeelden, in tegenstelling tot delirium, wel uitgebreid aandacht is voor de invloed van fluctuaties. Er wordt onderzoek naar gedaan en het belang van goede metingen wordt duidelijk aangegeven. Vooral bij DLB is duidelijk weergegeven dat fluctuaties kunnen zorgen voor gemiste diagnoses. Bij delirium is de enige studie naar gemiste diagnoses meer dan tien jaar oud (Inouye et al., 1994). Bij delirium zou meer aandacht moeten zijn voor de fluctuerende aard van het ziektebeeld, in navolging van de dementiele ziektebeelden.

Het laatste punt valt uiteen in het belang van (1) betere assessment, (2) betere behandeling en (3) beter begrip van het ontstaan van delirium. Betere assessment is van belang om gemiste diagnoses als gevolg van fluctuaties te voorkomen en de differentiaaldiagnose dementie versus delirium beter te kunnen maken (er is wel al aanwijzing voor een kwalitatief verschil in fluctuaties tussen DLB en Alzheimer, zie Bradshaw, Saling, Hopwood, Andersson, & Brodtmann, 2004) Betere behandeling is van belang omdat synchronisatie van de biologische ritmes simpelweg beter mogelijk is als bekend is wat er precies fout gaat. De toepassing van lichttherapie en melatoninetherapie, die nu alleen wordt toegepast voor patiënten die geen baat hebben bij standaard medicatie, kan dan toegepast worden bij een beter gedefinieerde groep. Als de mechanismen duidelijk zijn en de fluctuaties gemeten kunnen worden is meteen al duidelijk welke personen in aanmerking komen voor hersynchronisatie. Dat scheelt dagen in een morbiditeit en mortaliteit verhogende toestand omdat niet meer uitsluitend als laatste optie gehandeld hoeft te worden. Een verhoogd begrip over het ontstaan van delirium kan helpen in het voorkomen ervan. Er is nog zeer weinig bekend over de fysiologie van het delirium. De ‘final common neural pathway’ theorie heeft wel aanhang. De genoemde theorieën over stoornissen van het melatonineritme zijn relatief onbekend. In deze these zijn de verschillende raakvlakken tussen delirium en fluctuaties besproken, waar fluctuaties in chronologische termen zijn gevat als ritmestoornissen. Hier wordt niet mee gezegd dat ritmestoornissen de sleutel zijn voor het oplossen en begrijpen van een zeer complexe aandoening, maar slechts een onderbelichte kant van delirium getoond. Moge bij deze duidelijk zijn dat fluctuaties en delirium op een zodanige manier met elkaar verbonden zijn dat het niet meer genegeerd kan worden.

8 APPENDIX

8.1 One Day Fluctuation Assessment Scale

1. **Falls**
   Has the patient fallen today?
   Yes — **(1)** No — **(0)**
   If yes, how many times? —
   Has the patient had any 'near falls' today? (a near fall is when the patient almost fell but was saved by somebody else or objects such as furniture or a walking aid)
   Yes — **(1)** No — **(0)**
   If yes, how many times? —

2. **Fluctuation**
   a. Has the patient had a period or periods today when he/she seemed to be confused and muddled and then a period or periods when he/she seemed to be improved and functioning better?
      Yes — **(1)** No — **(0)**
      If yes, how much of the day was he/she confused?
      i. 25% (¼) of the day or less — **(1)**
      ii. 25-75% (¼-¾) of the day — **(2)**
      iii. 75% (¾) or more of the day — **(3)**

   b. How great was the difference today between the worst period of function and the best period of function?
      i. a slight degree of variation — **(0)**
      ii. a moderate degree of variation which had a clear effect on his/her ability to function at the same level throughout the day — **(1)**
      iii. a marked degree of variation which had a large effect on his/her ability to function at the same level throughout the day — **(2)**

   Give examples of worst period and best period of functioning:
   Worst:
   Best:

3. **Drowsiness**
   Has the patient been excessively drowsy today?
   Yes — **(1)** No — **(0)**
   If yes, for how much of the day was he/she sleeping?
   i. 25% (¼) of today or less — **(1)**
   ii. 25-75% (¼-¾) to today — **(2)**
   iii. 75% (¾) or more to today— **(3)**

   Were there any periods when he/she was unarousable (blackouts) today?
   Yes — **(1)** No — **(0)**

4. **Attention**
   Did the patient have difficulty focusing attention (for example,was he/she easily distractible, or did he/she have difficultykeeping track of what was being said) throughout the day?
   Yes — **(1)** No — **(0)**

5. **Disorganised thinking**
   Was the patient's thinking disorganised or incoherent (for example, with rambling or irrelevant conversation, unclear or illogicalflow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject) throughout the day?
   Yes — **(1)** No — **(0)**

6. **Alteredlevel of consciousness**
   Overall, how would you rate this patient's level of consciousness today?

   i. Alert (normal) — **(0)**
   ii. Lethargic (drowsy, easily aroused) — **(1)**
   iii. Stuporous (difficult to arouse) — **(2)**

7. **Communication**
   . How well does the patient understand what you communicate to him/her (you may use speaking, writing or gesturing)?
      i. Understands almost everything you communicate — **(0)**
      ii. Understands some of what you communicate — **(1)**
      iii. Understands almost nothing of what you communicate — **(2)**

   a. How well does the patient communicate (by speaking, writing or gesturing)?
      i. Well enough to make him/herself easily understood at all times throughout the day — **(0)**
      ii. Can be understood sometimes or with some difficulty — **(1)**
      iii. Can rarely or never be understood for whatever reason — **(2)**

Ontleend aan Walker, Ayre, Cummings, Wesnes, McKeith, O'Brien & Ballard (2000).

9 LITERATUUR

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3de editie, DSM-III. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3de editie, revised, DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4de editie, DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association. *Practice guidelines for the treatment of patients with delirium.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.

Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Gillin, J. C., Campbell, S. S., & Hofstetter, C. R. (1994). Sleep in non-institutionalised Alheimer's disease patients. *Ageing in Clinical Experience and Research*, 6, 451-458. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Arendt, J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. London, Chapman-Hall, 1995 (geciteerd in Lavie, 2001)

Arendt, J. (2003). Importance and Relevance of Melatonin to Human Biological Rhythms. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 427-431.

Aschoff, J. (1981). *Biological rhythms.* Plenum, New York (Handbook of behavioural neurobiology, vol. 4. (geciteerd in Hastings, 1997)

Aschoff, J., Fatranska, M., Giedke, H. (1971). Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science*, 171, 213-215. (geciteerd in Hastings, 1997)

Ballard, C. G., Court, J. A., Piggott, M., Johnson, M., O'Brien, J., McKeith, I., Holmes, C., Lantos, P., Jaros, E., Perry, R., & Perry, E. (2002). Disturbances of consciousness in dementia with Lewy bodie s associated with alteration in nicotinic receptor binding in the temporal cortex. *Consciousness and Cognition*, 11, 461-474.

Becker, J. B. (2002). Hormonal influences on Sensorimotor Function and Cognition. In Becker, J. B., Breedlove, S. M., Crews, D., & McCarthy, M. M. *Behavioral Endocrinology.* (p. 497-526) Cambridge, The MIT Press.

Bliwise, D. L. (1994). Normal aging. In: Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (Ed.), *Principles and Pracrice of Sleep Medicine*, (2de editie, p. 26-39). Philadelphia, W. B. Saunders Company. (geciteerd in Kramer, 1998)

Bos, N. P. A., & Mirmiran, M. (1990). Circadian rhythms in neuronal discharges of cultured suprachiasmatic nucleus. *Brain Research*, 511, 158-162. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Bradshaw, J., Saling, M., Hopwood, M., Andersson, V., & Brodtmann, A. (2004). Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 75, 382-387.

Brown, T. M. & Boyle, M. F. (2002). ABC of psychological medicine: Delirium. *British Medical Journal*, 325, 644-647.

Buijs, R. M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamus integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 521-526. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Buckley, T. M., & Schatzberg A. F. (2005). On the Interactions of the Hypothalamic - Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (5), 3106-3114.

Burns, A., Gallagley, A., & Byrne, J. (2004). Delirium. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 362-367.

Buxton, O. M., Frank, S. A., L'hermite-Baleriax, M., Leproult, R., Turek, F., et al. (1997). Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *American Journal of Physiology*. 36,E 536–42. (geciteerd in Lavie, 2001)

Caba, F., Echevarria, M., Cruz, A., et al. (1994). Postoperative mental confusion in the elderly with hip fracture: perioperative risk factors. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 41, 255– 61. (geciteerd in Hanania & Kitain, 2002)

Cagnacci, A., Elliot, J. A., & Yen, S. S. (1992). Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *Journal of Clinical Metabolism and Endocrinology*, 75, 447-452. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Cardinali, D. P. (1981). Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocrine Reviews*,2, 327-346. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Cardinali, D. P., & Pévet, P. (1998). Basic aspects of melatonin function. *Sleep Medicine Reviews*, 2, 3, 175-190,

Cardinali, D. P., Vacas, M. I. (1987). Cellular and molecular mechanisms controlling melatonin release by mammalian pineal glands. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 7, 323-337. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Carlsson, A., Svennerholm, L., & Winblad, B. (1980). Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 61, 75-85. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Caston, J. C., Utley, J. R., & Fleming, H. E. (1989). Endocrine marker for L-tryptophan response in cardiopulmonary bypass delirium patients: case report. *Advances in Therapy*, 6, 161–79. (geciteerd in Lewis & Barnett, 2004)

Charnes, N. (1985). *Aging and Human Performance*. Chichester, John Wiley and Sons. (geciteerd in Kramer, 1998)

Cohen, R. A., & Albers, H. E. (1991). Disruption of human circadian and cognitive regulation

following a discrete hypothalamus lesion: a case study. *Neurology*, 41, 727-729. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Curcio, C. A., & Drucker, D. N. (1993). Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Annals of Neurology*, 33, 248. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Czeisler, C. A., Shanahan, T. L., Klerman, E. B., Martens, H., Brotman, D. J., Emens, J. S., Klein, T., & Rizzo, J. F. (1995). Suppression of melatonin secretion in some blind patients by expsure to bright light. *New England Journal of Medicine*, 332, 6-11.

Dai, J., van der Vliet, J., Swaab, D.F., et al. (1998b). Human retinohypothalamic tract as revealed by in vitro postmortem tracing. *Journal of Comparative Neurology*, 397, 357-370. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Dewing, J. (2003). Sundowning in older people with dementia: evidence base, nursing assessment and interventions. *Nursing older people*, 15, 24-31.

Drooglever Fortuyn, H. A., & Schoemaker, J. H. (1997). Treatment if delirium with phototherapy: a case report. *European Psychiatry*, 12, 367-368.

Fekete, M., van Ree, J. M., Niesink, R. J. M., & de Wied, D. (1985). Disruption of circadian rhythms induces retrograde amnesia. *Physiology and Bahavior*, 34, 883-887. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Folkard. S., Hume, K. I., Minors, D. S., Waterhoude, J. M., Watson, F. L. (1985). Independence of the circadian rhythm in alertness from the sleep/wake cycle. *Nature*, 313, 678-679. (geciteerd in Hastings, 1997)

Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Harel, F., & Roy, M. A. (2005a). Impact on delirium detection of using a sensitive instrument integrated into clinical practice. *General Hospital Psychiatry*, 27, 194-199.

Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., & Roy, M. A. (2005b). Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29, 4, 368-375.

Gubin, D. G., & Gubin, G. D. (1999). A circadian to extracircadian variance transposition of human body temperature with advancing age. *Chronobiology International*, 16, S41. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Hanania, M., & Kitain, E. (2002). Melatonin for the Treatment and Prevention of Postoperative Delirium. *Anesthesia and Analgesia*, 94, 338-339.

Hastings, M. H.(1997). The vertebrate clock: localisation, connection and entrainment. In Redfern, P. H., & Lemmer, B. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. (chapter 1) Heidelberg, Springer-Verlag.

Hirasawa, H. (1990). Clinical study of postoperative delirium in the elderly. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 92, 391– 410. (geciteerd in Hanania & Kitain, 2002).

Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1993). Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of humans. *Journal of Biological Rhythms*, 8, 4, 283-295. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Hofman, M. A., & Swaab, D. F (1994). Alterations in circadian rhythms of the vasopressine-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus with aging. *Brain Research*, 651, 134-142. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1995). Influence of aging on the seasonal rhythm of the vasopressine-expressing neurons in the human suprachiasmatic nucleus. *Neurobiological Aging*, 16, 965-971. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Hozumi, S., Okawa, M., Mishims, K., Hishikawa, Y., Hori, H., & Takahashi, K. (1990). Phototherapy for elderly patients with dementia and sleep-wake rythm disorders – a comparison between morning and evening light exposure. *Japanese Journal of Psychology and Neurology*, 44, 813-814. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Hughes, P. C., & Neer, R. M. (1981). Lighting for elderly: a psychobiological approach to lichting. *Human Factors*, 23, 65-85. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Inouye, S. K. (1994) The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalised elderly medical patients. *American Journal of Medicine*,97, 278-88. (geciteerd in Meagher, 2001b)

Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegal, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. *Annals of internal medicine*, 113, 941-948.

Inouye, S. K., Bogardus, S. J., Charpentiers, P. A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T. R., & Cooney, L. M. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalised older patients, *New England Journal of Medicine*, 340, 669-676.

Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonine system. *Physiological Reviews*, 72, 167-229. (geciteerd in Hastings, 1997)

Jagota, A., Iglesia, H. O. de la., & Schwartz, W. J. (2000). Morning and evening circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Nature Neuroscience*, 3, 372-376. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Johnson, R. F., Moore, R. Y., & Morin, L. P. (1988). Loss of entraiment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Research*, 460, 297-313. (geciteerd in Hastings, 1997)

Kalsbeek, A., Buijs, R. M., Heerikhuize, J. J. van., Arts, M., & Woude, T. P. van der. (1992). Vasopressine-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research*, 580, 62-67. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Kalsbeek, A., Drijfhout, W. J., Westerink, B. H. C., Heerikhuize, J. J. van, Woude, T. P. van der. Vliet, J. van der, & Buijs, R. M. (1996). GABA receptors in the region of the dorsomedial hypothalamus of rats are implicated in the control of melatonin and corticosterone release.

Neuroendocrinology, 63, 69-78. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Kramer, C. (1998) *Alertness and information processing: diurnal fluctuations in healthy elderly.* Academisch Proefschrift Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Landolt, H. P., Roth, C., Dijk, D. J., & Borbely, A. A. (1996). Late-afternoon ethanol intake affects nocturnal sleep and the sleep EEG in middle-aged man. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 428-436. (geciteerd in Kramer, 1998)

Laurila, J. L., Pitkala, K. H., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2002). Confusion Assessment Method in the diagnostics of delirium aged hospitalised patients: Would it serve better as a screening instrument than as a diagnostic instrument? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 1112-1119.

Laurila, J. V, Pitkala, K. H., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2004). Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 271-277.

Lavie, P. (2001). Sleep-Wake as a Biological Rhythm. *Annual Reviews Psychology*, 52, 277-303.

Lewis, M. C., & Barnett, S. R. (2004). Postoperative delirium: the tryptophan model. *Medical Hypothesis*, 63, 402-406.

Lewy, A. J., Ahmed, S., Jackson, J. M., & Sack, R. L. (1992). Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, 9, 380–92. (geciteerd in Lavie, 2001)

Lewy, A. J., Sack, R. L. (1997). Exogenous melatonin's phase-shifting effects on the endogenous melatonin profile in sighted humans: a brief review and critique of the literature. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 588–94. (geciteerd in Lavie, 2001)

Lewy, A. J., Whehr, T. A., Goodwin, F. K., et al. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210, 1267–9. (geciteerd in Hanania & Kitain, 2002)

Li, H., & Satinoff, E. (1995). Changes in circadiane rhythms of body temperature and sleep in old rats. *American Journal of Physiology*, 269, R 208-214. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Liu, X., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., & Kudo,Y. et al. (2000). Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neuroscience Letters*, 280, 199–202. (geciteerd in Lavie, 2001)

Lu, J., Zhang, Y. H., Chou, T. C., Gaus, S. E., Elmquist, J. K., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2001). Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *Journal of Neuroscience*, 21, 4864-4874. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Luijpen, M.W., Scherder, E.J., van Someren, E.J.W., et al. (2003). Nonpharmacological

interventions in cognitively impaired and demented patients -- a comparison with cholinesterase inhibitors. *Reviews in the Neurosciences*, 14, 343-368. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Marcantonio, E. R., Flacker, J. M., Michaels, M., et al. (2000). Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *Journal of American Geriatry and Sociology*, 48, 618 –24. (geciteerd in Hanania & Kitain, 2002)

Mast, R. C. van der, Broek, W. W. van den, Fekkes, D., Pepplinkhuizen, L., & Habbema, J.F. (2000). Is delirium after cardiac surgery related to plasma amino acids and physical condition? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12, 57–63. (geciteerd in Lewis & Barnett, 2004)

Mast, R. C. van der, Fekkes, D., Moleman, P., Pepplinkhuizen, L. (1991) Is postoperative delirium related to plasma tryptophan? *Lancet*, 338, 851–2. (geciteerd in Lewis & Barnett, 2004)

McArthur, A. J., Gillette, M. U., & Prosser, R. A. (1991). Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Research* , 565, 158-161. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

McKeith, I. G. (2002). Dementia with Lewy bodies. *British Journal of Psychiatry*, 180, 144-147.

McKeith, I.G., Perry, E. K., & Perry, R. H. (1999). Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 53, 902–5. (geciteerd in Mosimann & McKeith, 2003)

Meagher, D. (2001a). Delirium: the role of psychiatry. *Advances in psychiatric treatment*, 7, 433-443.

Meagher, D. J. (2001b). Delirium: optimising management. *British Medical Journal*, 322, 144-149.

Meijer, J. H., Watanabe, K., Détàri, L., & Schaap, J. (1996). Circadian rhythm in light response in suprachiasmatic nucleus neurons of freely moving rats. *Brain Research*, 741, 352-355. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Meijer, J. H., Watanabe, K., Schaap, J., Albus, H., & Détàri, L. (1998). Light responsiveness of the suprachiasmatic nucleus: long-term multi-unit and single-unit recordings in freely moving rats. *Journal of Neuroscience*, 28, 9078-9087. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Meyers, B. L., & Badia, P. B. (1995). Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: mechanisms and interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 4, 553-571. (geciteerd in Kramer, 1998)

Minors, D.S., Waterhouse, J.M., Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters*, 133, 36–40. (geciteerd in Lavie, 2001)

Mishima, K., Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H., & Takahashi, K. (1994). Mornign bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 1-7. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Moe, K. E., Vitiello, M. V., Larsen, L. H., & Prinz, P. N. (1995). Sleep/wake cylce patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of Sleep Research*, 4, 15-20. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Moffat, S. D., & Hampson, E. (1996). A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: Possible role of hand preference. *Psychoneuroendorinology*, 21, 323-337. (geciteerd in Becker, 2002)

Moote, C. A., Knill, R. L., Skinner, M. I., & Rose, E. A. (1989). Morphine disrupts nocturnal sleep in a dose-dependent fashion. *Anesthesia and Analgesia*, 68, S200. (geciteerd in Lewis & Barnett, 2004)

Morse, D., & Sassone-Corsi, P. (2002). Time after time: inputs to and outputs from the mammalian circadian oscillators. *Trends in Neurosciences*, 25, 632-637. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Moore, R. Y. (1992). The organisation of the human timing system. In: Swaab, D. F., Hofman, M. A., Mirmiran, M., Ravid, R., & van Leeuwen, F. W. (Eds). *The Human Hypothalamus in Health and Disease, Progress in Brain Research*, Vol. 93, Elsevier, Amsterdam, p. 99-117. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Moore, R. Y. (1995a). The organization of the human timing system. In: Swaab, D. F., Hofman, M. A., Mirmiran, M., Ravid, R., & Leeuwen, F. W. van. (Eds.) *Progress in Brain Research*, vol. 93, Elsevier Science, Amsterdam (p. 101-115). (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Moore, R. Y. (1995b). Organization of the mammalian circadian system. In: Chadwick., D. J., & Ackrill, K. (Eds.). *Ciba Foundation Symposium 183. Circadian Clocks and their Adjustment.* John Wiley and Sons, Chichester. (p. 88-106). (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Moore, R. Y. (1996a). Entraiment pathways and the functional organization of the circadian system. In: Buijs, R. M., Kalsbeek, A., Romijn, H. J., Pennartz, C. M. A., & Mirmiran, M. (Eds.) *Hypothalamis Integration of Circadian Rhythms. Progress in Brain Research*, vol. 11, Elsevier Science, Amsterdam. (p. 103-119). (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Moore, R. Y. (1996b). Neural control of the pineal gland. *Behavior and Brain* Research, 73, 125–30. (geciteerd in Lavie, 2001)

Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A., & Richardson, G. S. (1983). Circadian time-keeping in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 309, 469-537. (geciteerd in Hastings, 1997)

Morin, L. P. (1994). The circadian visual system. *Brain Research Reviews*, 67, 102-127.

(geciteerd in Hastings, 1997)

Mosimann, U. P. & McKeith, I. G. (2003). Dementia with Lewy bodies – diagnoses and treatment. *Swiss Medicine Weekly*, 133, 131-142.

Murakimi, N., Takahashi, K., & Kawashima, K. (1984). Effect of light on the acetylcholine concentration of the suprachiasmatic nucleus in rats. *Brain Research*, 311, 358-360. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. *Richtlijn Delirium.* Amsterdam. Boom, 2004.

Okawa, M., Mishima, K., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H., & Takahashi, K. (1991). Circadian rhythm disorders in sleep-waking and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment. *Sleep*, 14, 478-485. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Pang, S. F., Lee, P. I., Chan, Y. S., et al. (1993). Melatonin secretion and its rhythms in biological fluids. In: Yu HS, Reiter RJ (eds). *Melatonin. Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications*, Boca Raton: CRC Press 1993: 129-153. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Peng, M. T., Jiang, M. J., & Hsu, H. K. (1980). Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distribution throughout life span of the rat. *Journal of Gerontology*, 35, 339-347. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Pevet, P., Pitrosky, B. The nocturnal melatonin peak and the photoperiodic response. In: Maestroni, G. J. M., Conti, A., & Reiter RJ (eds). *Therupeutic Potential of Melatonin*. Front Horm Res, vol. 23, Basel, Karger, 1997, (p. 14-24). (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Pévet, P., Simonneaux, V., & Vivien-Roels, B. Physiological role of neuropeptides in the mammalian pineal gland: a working hypothesis. In: Moller, M., & Pévet, P. (eds) *Advances in Pineal Research*, Vol. 8, London, John Libbey 1994 (p.143-152) (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Quillen, D. A. (1999). Common causes of vision loss in elderly patients. *American Family Physician*, 60, 99-108. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Ralph, M. R. (1991). Suprachiasmatic nucleus transplant studies using the tau mutaion in golden hamsters. In: Klein, D. C., Moore, R. Y., Reppert, S. M. (Eds.) *The suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Oxford University Press, New York. (p. 349-374). (geciteerd in Hastings, 1997)

Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1989). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247, 975-978. (geciteerd in Hastings, 1997)

Rea, M. A. (1998). Photic entrainment of circadian rhythms in rodents. *Chonobiology International*, 15, 395-423. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Reiter, R. J. (2001). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews*, 12, 151-180. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Redfern, P. H., & Lemmer, B. *Physiobgy and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg. Springer-Verlag, 1997.

Redman, J.R. (1997). Circadian entrainment and phase shifting in mammals with melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 581-587. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Riemersma, R. F., Mattheij, C. A. M., Swaab, D. F., et al. (2004). Melatonin rhythms, melatonin supplementation and sleep in old age. In Straub & E.Mocchegiani (Red.). *The neuroendocrine Immune Network in Ageing*. (p. 195-211). Amstersdam, Elsevier. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Rockwood, K., Cosway, S., Stolee, P., Kydd, D., Carver, D., Jarrett, P., et al. (1994) Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *Journal of American Geriatry and Sociology*, 42, 252-6. (geciteerd in Meagher, 2001b)

Rosenstein, R. E., Chuluyan, H. E., Diaz, M. C. et al. (1990). GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland. Evidence on an intrapineal GABAergic system. *Brain Research Bulletin*, 25, 339-344. (geciteerd in Cardinali & Pévet, 1998)

Rusak, B., Zucker, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 59, 449-526. (geciteerd in Hastings, 1997)

Sack, R. L., Lewy, A. J., Blood, M. L., Keith, L D., & Nakagawa, H. (1992). Circadian Rhythm Abnormalities in totally blind people: incidense and clinical significance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 127-134. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Satlin, A., Volicer, L., Ross, V., Herz, L., & Campbell, S. (1992). Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1028-1032. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Schwartz, W. J., Bosis, N. A., & Hedley-Whyte, E. T. (1986). A discrete lesion of ventral hypothalamus and optic chiasm that disturbed the daily temperature rhythm. *Journal of Neurology*, 233, 1-4. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Shigeta, H., Yasui, A., Nimura, Y., Machida, N., Kageyama, M., Miuara, M., Menjo, M., & Ikeda, K. (2001). Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The American Journal of Surgery*. 182, 449-454.

Shochat, T., Luboshitzky, R., & Lavie, P. (1997). Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *American Journal of Physiolology*, 273, R 364–70. (geciteerd in Lavie, 2001)

Sirois, F. (1988). Delirium: 100 Cases. *Canadian Journal of Psychiatry*, 33, 375-378.

Someren, E. J. W. van. (1997). *Rest-activity rhythms in aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Methodological development and therapeutic interventions*. Dissertatie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Someren, E. J. W. van. (2000). More than a marker: interaction between the circadian

regulation of temperature and sleep, age-related changes, treatment possibilities. *Chronobiology International.* 17, 313-354. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Someren, E. J. W. van. (2003). Thermosensitivity of the circadian timing system. *Sleep and Circadian Rythms*, 1, 55-64. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Someren, E.J.W. van, Hagebeuk, E. E. O., Lijzinga, C., Scheltens, P., Rooij, S. E. J. A. de., Jonker, C., Pot, A. M., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 40, 259-270. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Someren, E.J.W. van, Lijzenga, C., Mirmiran, M., et al. (1994). Effect of physical activity on the circadian system in the elderly. In B.N. Mallick & R. Singh (Red.), *Environment and Physiology* (p. 153-163). New Delhi: Narosa Publishing House. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Someren, E.J.W. van, Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1993). Non-pharmacological treatment of sleep and wake disturbances in aging and Alzheimer's disease: chronobiological perspectives. *Behavior and Brain Research*, 57, 235-253. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Someren, E.J.W. van, Raymann, R.J., Scherder, E.J. et al. (2002). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews*, 1, 721-778. (geciteerd in van Someren et al., 2005)

Someren, E. J. W. van, Riemersma, R. F., & Swaab, D. F. (2002). Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. *Progress in Brain Research*, 138, 205-231.

Someren, E. J. W. van, Riemersma, R. F., & Swaab, D. F. (2005). Licht op het slaap-waakritme bij ouderen en op dementie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 47, 29-38.

Someren, E.J.W. van, Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999b). Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology International*, 16, 505-518. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Starkley, S. J., Walker, M. P., Beresford, I. J. M., & Hagan, R. M. (1995). Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in vitro. *NeuroReport*, 6, 1947-1951. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Swaab, D. F., Slob, A. K., Houtsmuller, E. J., Brand, T., & Zhou, J. N. (1995). Increased number of vasopressine neurons in the suprachiasmatic nucleus of 'bisexual' adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Development in Brain Research*, 85, 273-279. (geciteerd in Swaab et al., 1996)

Swaab, D. F., Someren, E. J. W. van, Zhou, J. N., & Hofman, M. A. (1996). Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus. *Progress in Brain Research*. 111, 349-368.

Trzepacz, P. T. (2000). Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Seminal Clinical Neuropsychiatry*, 5, 132-148. (geciteerd in Yudofsky & Hales, 2004)

Tzischinsky, O., Shlitner, A., & Lavie, P. (1993). The association between the nocturnal sleep gate and nocturnal onset of urinary 6-sulfatoxymelatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 8, 199–209. (geciteerd in Lavie, 2001)

Uchida, K., Aoki, T., & Ishizuka, B. (1999). Postoperative delirium and plasma melatonin. *Medical Hypotheses.* 53(2), 103-106.

Walker, M. P., Ayre, G. A., Cummings, J. L., Wesnes, K., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Ballard, C. G. (2000). The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. *British Journal of Psychiatry*, 177, 252-256.

Wallace, M. (1994). The Sundown Syndrome. *Geriatric Nursing*, 15, 3, 164-171. (geciteerd in Dewing, 2003)

Waterhouse, J., Minors, D., Folkard, S., Owens, D., Atkinson, G., et al. (1998). Light of domestic intensity produces phase shifts of the circadian oscillator in humans. *Neuroscience Letters*, 245, 97–100. (geciteerd in Lavie, 2001)

Watts, A. G. (1991). The efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: anatomical insights into the control of circadian rhythms. In: Klein, D. C., Moore, R. Y., & Reppert, S. M. (Eds.). *Suprachiasmatic Nucleus. The Mind's Clock*. Oxford University Press, New York, NY. (p. 77-106) (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Watts, A. G., & Swanson, L. W. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 258, 230-252. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Watts, A. G., Swanson, L. W., & Sanchez-Watts, G. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 258, 204-229. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Weiland, N. G., & Wise, P. M. (1990). Aging progressively decrease the densities and alters the diurnal rhythms of alpha-1-adrenergic receptors in selected hypothalamus regions. *Endocrinology*, 126, 2392-2397. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Wever, R. A. *The circadian system of man: results of experiments under temporal isolation*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1979. (geciteerd in Hastings, 1997)

Wise, P. M., Cohen, I. R., Weiland, N. G., & London, E. D. (1988). Aging alters the circadian rhythm of glucose utilization in the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America USA*, 85, 5305-5309. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

World Health Organisation. *The International Classification of Disease.* 10de editie, revised,

ICD-10. Geneve, World Health Organisation, 1992.

Yudofsky, S. C., & Hales, R. E. *Essentials of Neuropsychiatry and Clinical* Neurosciences. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2004.

Zatz, M., & Brownstein, M. J. (1979). Intraventricular carbachol mimics the effects of light on the circadian rhythm in the rat pineal gland. *Science*, 203, 358-361. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)

Zee, E. A. van der, Streefland, C., Strosberg, A. D., Schroder, H., & Luiten, P. G. (1991). Colocalization of muscarinic and nicotinic receptors in cholinoreceptive neurons of the suprachiasmatic region in young and aged rats. *Brain Research*, 542, 348-352. (geciteerd in van Someren, Riemersma & Swaab, 2002)