

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome

Hilger E, Fischer P

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (3), 32-40

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome

E. Hilger, P. Fischer

Unterschiedliche ätiologische Faktoren können zu strukturellen oder physiologischen Veränderungen innerhalb des Gehirns führen und so Delirien induzieren. Während zu Epidemiologie und Ätiologie des Delirs zahlreiche Forschungsergebnisse vorliegen, ist über die neuropathogenetischen Grundlagen dieses Krankheitsbildes vergleichsweise wenig bekannt. Befunde aus Läsionsstudien und bildgebenden Verfahren deuten auf eine pathogenetische Beteiligung des präfrontalen, posterio-parietalen und temporo-okzipitalen Kortex sowie des anteromedialen Thalamus und der Basalganglien hin. Vermutlich stellt die Dysfunktion dieser Hirnareale eine gemeinsame Endstrecke von Noxen unterschiedlicher Ätiologie dar. Darüber hinaus scheinen Strukturen der rechten Hemisphäre eine besondere Rolle in der Pathogenese des Delirs zu spielen. Die neurochemischen Korrelate deliranter Syndrome werden vornehmlich in einer Defizienz cholinergischer Systeme und/oder einer Überaktivität dopaminerger Systeme vermutet, jedoch dürfte es in Abhängigkeit der regionalen Dichte und Verteilung einzelner Rezeptorsubtypen innerhalb des Gehirns zu komplexen, teils unaufgeklärten Interaktionen zwischen verschiedenen Transmittersystemen kommen. Der vorliegende Artikel faßt den gegenwärtigen Wissensstand der neuroanatomischen und neurochemischen Korrelate deliranter Syndrome zusammen. Die Dokumentation von Art und Auftretenshäufigkeit einzelner Symptome oder Symptomkonstellationen in homogenen Patientenpopulationen wird auch künftig die Grundlage für die Erforschung der pathophysiologischen Korrelate des Delirs darstellen. Eine Intensivierung der Forschung auf neurochemischem Gebiet könnte neue Ansatzpunkte für die pharmakotherapeutische Beeinflussung deliranter Syndrome liefern.

Schlüsselwörter: Delirium, akuter Verwirrheitszustand, Neuropathogenese, Dopamin, Acetylcholin

Pathophysiological Aspects of Delirium. A great variety of structural and functional alterations may affect the central nervous system, resulting in the syndrome of delirium (acute confusion). Research has focused on aetiology and epidemiology of delirium, but little is known about the underlying neuropathogenetic mechanisms. Data from lesion reports and neuroimaging studies reveal changes in brain areas serving consciousness and cognition, including the prefrontal cortex, posterior parietal cortex, temporo-occipital cortex, anteromedial thalamus, and basal ganglia. A dysfunction of these areas may constitute a final common pathway in the pathogenesis of delirium. There is also some evidence supporting lateralization of dysfunctional circuitry to the right hemisphere, leading to a hypofunction of left-sided pathways or a distorted expression of left-sided activity. Deficiency of acetylcholine and dopamine excess appear to be a common neurochemical pathway in delirium. Depending on receptor subtype and distribution of receptors among cortex layers, dopaminergic and cholinergic systems interact closely, often reciprocally, with each other in the brain. Based on lesion and imaging information, this article reviews the current findings of neuroanatomical and neurochemical abnormalities that may underly delirious states. Research that carefully documents the type, frequency, and clustering of delirium symptoms in homogenous patient populations may provide further insight into the neuropathogenesis of delirium. Neurochemistry studies need to be integrated with phenomenological and imaging studies in order to improve treatment of delirium beyond the current clinical standard of using antipsychotics. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; **3** (3): 32–40.

Key words: delirium, acute confusional state, neuropathogenesis, dopamine, acetylcholine

Delirien (akute Verwirrheitszustände) zählen zu den häufigsten neuropsychiatrischen Störungen. Delirante Syndrome umfassen ein Kontinuum psychopathologischer Phänomene unterschiedlichen Schweregrades. Gemeinsame Merkmale deliranter Syndrome sind die Bewußtseinsstörung, die Veränderung kognitiver Funktionen, der akute Beginn und das Fluktuieren der Symptomatik. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zählen mit einer Prävalenz von etwa 90 % ebenfalls zu den Kernsymptomen. Die theoretisch angeführte Reversibilität der Symptome ist dann gegeben, wenn die zentrale Funktionsstörung nicht auch zu strukturellen Läsionen im ZNS geführt hat [1] (Tabelle 1).

Das Delir stellt ein ernstzunehmendes Krankheitsbild dar, das mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität und erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert ist [2]. Während Risikofaktoren, Epidemiologie und Ätiologie deliranter Syndrome relativ gut untersucht sind [3, 4], ist über die pathophysiologischen Grundlagen dieses Krankheitsbildes vergleichsweise wenig bekannt. Insbesondere ist unklar, warum so viele nach Art und Lokalisation unterschiedliche strukturelle Läsionen alle im gemeinsamen fluktuierenden Bild des akuten Verwirrheitszustands enden. Schon Bonhoeffer postulierte 1912 die Existenz einer unbekannten gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke in der Genese akuter exogener Reaktionstypen. Diese kann, wie später detailliert ausgeführt werden wird, nach heutigem Wissensstand entweder neuroanatomisch oder neurochemisch, also auf Neurotransmitterniveau, gesucht werden.

Als häufige, aber nicht regelhaft auftretende Delirsymptome sind Wahnvorstellungen, Halluzinationen, illusorische Verknüpfungen oder affektive Auffälligkeiten zu nennen. In Abhängigkeit der Ätiologie und der individuellen Vulnerabilität eines Patienten sind also unter bestimmten Umständen weitere Hirnstrukturen oder Transmittersysteme pathogenetisch bedeutsam, was das fakultative Auftreten von psychotischen oder affektiven Symptomen und vielleicht auch von Ausschweifungen der Psychomotorik erklären könnte.

Neuroanatomische Korrelate des Delirs

Die klinische Symptomatik deliranter Syndrome läßt die pathogenetische Beteiligung von Hirnstrukturen vermuten, die für Bewußtsein und kognitive Funktionen verantwortlich sind. Sensomotorische Ausfälle können in

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Delirs nach DSM-IV

- A. Bewußtseinsstörung (d. h. reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung) mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrecht zu erhalten oder zu verlagern
- B. Veränderung kognitiver Funktionen (Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung und Sprache) oder Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann
- C. Entwicklung des Störungsbildes innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden oder Tage) und Fluktuation der Symptomatik im Tagesverlauf
- D. Verursachung des Störungsbildes durch einen medizinischen Krankheitsfaktor

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Eva Hilger, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: eva.assem-hilger@akh-wien.ac.at

Abhängigkeit der Grunderkrankung (z. B. Insult, Trauma, Neoplasma oder Leberinsuffizienz) das klinische Bild begleiten. Das Fehlen neurologischer Herdzeichen beim Delir macht jedoch deutlich, daß an der Neuropathogenese andere Hirnstrukturen involviert sein müssen als solche, die primäre sensorische und motorische Funktionen ermöglichen. Die moderne Bildgebung hat zur Erforschung der Zusammenhänge zwischen strukturellen und/oder physiologischen Alterationen bestimmter Hirnareale und der Inzidenz und Phänomenologie neuropsychiatrischer Zustandsbilder beigetragen [5].

SPECT- und PET-Befunde

Strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren (SPECT: Single-Photon-Emissions-Computertomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie) ermöglichen die Lokalisation von zentralnervösen Läsionen degenerativer, metabolischer oder struktureller Genese. Mit Ausnahme des Delirium tremens des Alkoholkranken, bei dem es zu einer generellen Zunahme des zerebralen Blutflusses kommt [6], wurden delirante Syndrome bei hepatischer Enzephalopathie, Schädel-Hirn-Traumata oder kardioto-miechirurgischen Eingriffen am offenen Herzen mit einer Verminderung von Perfusion und Metabolismus im frontalen, cingulären oder fronto-temporalen Kortex assoziiert [7–12] (Tabelle 2). Für subkortikale Strukturen (Basalganglien, Thalamus, Caudatum) ist sowohl eine Zu- als auch eine Abnahme des zerebralen Blutflusses beschrieben worden [13]. Retrospektive Studien fanden ferner in der Mehrzahl jener Patienten, die im Zuge eines zerebralen Insultes ein Delir entwickelten, Läsionen im Bereich des parietalen, präfrontalen und temporo-okzipitalen Kortex [14–16]. Delirante Syndrome im Zuge einer antidepressiven Pharmakotherapie oder nach Elektrokrampftherapie wurden mit vorangegangenen Insulten in subkortikalen Arealen, z. B. in den Basalganglien oder im Caudatum, assoziiert [17–19].

Der präfrontale Kortex, der postero-parietale Kortex und der multimodale Assoziationskortex des Temporo-Okzipitallappens dürften somit von besonderer Bedeutung für die Entstehung deliranter Syndrome sein. Als pathogenetisch bedeutsame subkortikale Strukturen sind der antero-mediale Thalamus und die Basalganglien zu nennen [12]. Strukturelle Läsionen und/oder metabolische Alterationen in diesen Hirnarealen werden mit besonders ausgeprägten, prolongierten Delirien in Verbindung gebracht.

Insgesamt ist davon auszugehen, daß das Risiko für die Entwicklung eines Delirs umso größer ist, je ausgedehnter der zentralnervöse Strukturschaden ist, je eher also auch subkortikale Strukturen von der Läsion mitbetroffen sind. So findet sich bei frühen Formen der Alzheimer-Demenz (AD) und der frontotemporalen Demenz eine relativ geringe Inzidenz deliranter Syndrome, während für Patienten

mit vaskulärer Demenz oder Demenz vom Lewykörperchentyp höhere Delirraten belegt sind [20].

Lateralisationsphänomene

Höhere kortikale Funktionen sind nicht auf beiden Hemisphären symmetrisch vertreten (Tabelle 3). Mit zunehmender Kenntnis der pathomorphologischen Substrate wurde deutlich, daß viele der beim Delir relevanten pathophysiologischen Prozesse die rechte Hemisphäre betreffen. Demnach sind Strukturen der rechten Hemisphäre in besonderer Weise an der Pathogenese des Delirs beteiligt [29]. So stellt beispielsweise die Integration neuer Sinesindrücke eine Funktion besonders des rechten Präfrontalkortex dar [30]. Die Schwierigkeiten deliranter Patienten, sich in einer ihnen nicht vertrauten Umgebung zurechtzufinden oder bekannte Gesichter zu erkennen, deuten auf eine Störung rechtshemisphärischer Strukturen hin. Zwei Arbeitsgruppen gelang es, mittels neuropsychologischer Tests, die selektiv die Funktionen der nichtdominanten Hemisphäre erfassen (z. B. visuelles Gedächtnis und räumlich-visuelle Aufmerksamkeit), delirante von dementen Patienten zu differenzieren [24, 25].

Die Existenz von Lateralisationsphänomenen wird durch bildgebende Befunde untermauert (Tabelle 3). Bei Patienten mit Insulten in oberflächlichen, kortikalen Regionen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen

Tabelle 3: Delir und Lateralisationsphänomene

	Delir assoziiert mit:
Dunne et al., 1986 [14]	Insult rechts temporoparietal
Mullally et al., 1982 [15]	Insult rechts temporal oder rechts parietal
Mesulam et al., 1979 [16]	Insult im rechten parietalen, rechten präfrontalen sowie ventromedialen, temporalen und okzipitalen Kortex
Koponen et al., 1989 [18]	Läsion rechts präfrontal und rechts postero-parietal bei Patienten mit Insult und komorbider Demenz
Bogousslavsky et al., 1988 [21]	Insult mit Läsion im rechten paramedianen Thalamus
Nighoghossian et al., 1992 [22]	Insult rechts subkortikal
Ott et al., 1996 [23] Ritchie et al., 1996 [27]	Erhöhte Inzidenz von Delirien bei bipolaren Patienten: Assoziation manischer Zustände mit Läsionen in rechtsseitigen anterioren (sub)kortikalen Arealen
Hart et al., 1997 [24] Mach et al., 1996 [25]	Psychometrische Tests, die selektiv die Funktionen der nichtdominanten Hemisphäre messen (z. B. visuelles Gedächtnis, räumlich-visuelle Aufmerksamkeit) ermöglichen die Unterscheidung zwischen Demenz und Delir
Henon et al., 1999 [26]	Insult rechts kortikal
Glick et al., 1982 [28]	Physiologische laterale Asymmetrie der zentralnervösen Neurotransmission mit höherer DA-Aktivität links präfrontal

Tabelle 2: Befunde aus der Bildgebung

Hemmingsen et al., 1988 [6]	Xenon-SPECT	Delirium tremens	↑ CBF global
Deutsch et al., 1987 [8]	Xenon-SPECT	Schädel-Hirn-Trauma	↓ CBF frontal
Doyle et al., 1996 [9]	Xenon-SPECT	Postkardiotomiepatienten	↓ CBF rechte Hemisphäre
Rodriguez et al., 1987 [10]	Xenon-SPECT	Hepatische Enzephalopathie	↓ CBF global
Lockwood et al., 1991 [11]	FDG-PET	Hepatische Enzephalopathie	↓ CBF kortikal, ↑ CBF/Metabolismus in Caudatum, Thalamus und Cerebellum
Trzepacz et al., 1994 [12]	Spectamin-SPECT	Hepatische Enzephalopathie	↓ CBF frontotemporal, Cerebellum rechts, Basalganglien rechts

CBF = zerebrale Durchblutung (Cerebral Blood Flow), SPECT = Single-Photon-Emissionscomputertomographie, PET = Positronen-Emissionstomographie, FDG = Fluorodeoxyglucose

der Lateralität der Läsion und der Inzidenz deliranter Syndrome belegt werden. Delirante Syndrome waren innerhalb dieser Kohorte vornehmlich mit oberflächlichen Läsionen der rechten Hemisphäre assoziiert [26]. Für subkortikale Regionen wird eine bilaterale pathogenetische Beteiligung vermutet, da sich bei deliranten Patienten für die Häufigkeit tiefer Läsionen keine Seitendifferenz zwischen den Hemisphären zeigen ließ. Auch innerhalb einer Kohorte deliranter Patienten mit komorbider Demenz wurden vorwiegend rechtsseitig lokalisierte Läsionen des präfrontalen und parieto-okzipitalen Kortex sowie ein im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen höheres Ausmaß an generalisierter Atrophie gefunden [19].

Interessanterweise finden sich auch bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung auffallend hohe Delirraten [27]. Während die Depression vornehmlich mit einer Dysfunktion des linken Präfrontalkortex („Hypofrontalität“) assoziiert wird, wird für die Manie ein Zusammenhang mit Veränderungen der rechten Hemisphäre vermutet [31, 32].

Das Phänomen der Hemisphärendominanz findet sich auch auf neurochemischer Ebene. Der linke Kortex weist eine im Vergleich zur rechten Hemisphäre höhere dopaminerge Aktivität auf. Diese physiologische Lateralisation der dopaminergen Transmission könnte dafür verantwortlich sein, daß es bei einer Dysfunktion rechtshemisphärischer Strukturen zu einer relativ erhöhten Seitendifferenz dopaminergener Aktivität kommt [28].

Elektrophysiologische Befunde

Delirante Syndrome gehen charakteristischerweise mit einer generalisierten Verlangsamung der elektroenzephalographischen (EEG-) Aktivität einher, die mit dem zeitlichen Verlauf des Delirs und, mit Ausnahme des Alkoholdelirs, mit dem Schweregrad der kognitiven Symptomatik korreliert [33–35]. Bei Substanzintoxikations- oder Substanzentzugsdelirien finden sich, insbesondere im Bereich des frontalen Kortex, weniger typische, heterogene EEG-Veränderungen. Im Zusammenhang mit Benzodiazepinentzugssyndromen wurde beispielsweise sowohl über eine Zunahme als auch eine Verlangsamung der EEG-Aktivität berichtet [36].

Polysomnographische Befunde deuten darauf hin, daß die beim Delir gestörte Schlafarchitektur und die Fragmentierung des zirkadianen Rhythmus mit einer Dysfunktion von Kerngebieten des Hirnstammes und des Vorderhirns assoziiert sind. Eine besondere Bedeutung dürfte hierbei dem noradrenergen Locus coeruleus sowie den serotonergen Raphekernen zukommen [37].

Darüber hinaus sind Delirien bei hepatischer Enzephalopathie und Schädelhirntraumata mit deutlichen Verlangsamungen der senso-motorisch evozierten Potentiale des Hirnstammes assoziiert, was einmal mehr die pathogenetische Beteiligung subkortikaler Strukturen unterstreicht [38–40].

Neurochemische Korrelate des Delirs

Die Annahme eines cholinergen Defizits und/oder eines dopaminergen Überschusses gilt als eine der stichhaltigsten Hypothesen zur Neurochemie des Delirs. Bereits die Lokalisation cholinerg und dopaminerg Neurone und der Verlauf cholinerg und dopaminerg Projektionsbahnen innerhalb des ZNS machen deutlich, daß beide Transmittersysteme an der Entstehung höherer kogni-

ver Funktionen und komplexer intrapsychischer Phänomene beteiligt sind [41]. Anticholinergika und Dopaminagonisten bzw. Präkursoren sind gesicherte Auslöser deliranter Syndrome. Neuroleptika und Cholinomimetika beeinflussen delirante Syndrome günstig. Serotonerge oder noradrenerge Systeme modulieren die cholinerge und dopaminerge Transmission.

Acetylcholin

Befunde aus der Demenzforschung unterstreichen die Bedeutung cholinerg Systeme für kognitive Leistungen. Bei der Alzheimer-Demenz (AD) kommt es zur selektiven Degeneration cholinerg Neurone im Ncl. Meynert [42]. Auch die Lewy Body-Demenz geht mit Neuronenverlusten im Bereich des basalen Vorderhirns einher [43]. Das klinische Bild dieser Demenzform ist durch charakteristische Affekt- und Verhaltensauffälligkeiten, delirtypische EEG-Veränderungen, Fluktuationen der Symptomatik sowie das Auftreten optischer Halluzinationen gekennzeichnet, so daß die Lewy Body-Demenz auch als Delir diagnostiziert werden kann. Patienten mit AD oder einer vaskulären Demenz, die cholinerge Projektionsbahnen betrifft, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Delirs [44]. Auch die erhöhte Suszeptibilität älterer Patienten für ein Delir resultiert aus altersphysiologischen Veränderungen der cholinergen Transmission, etwa einer Verminderung von Plastizität und Funktionalität muskariner Rezeptoren [45].

Es ist hinlänglich bekannt, daß Substanzen mit einer anticholinergen Wirkkomponente Delirien induzieren können [46]. Die Serumspiegel anticholinerg Medikamente korrelieren mit dem Ausmaß der kognitiven Defizite und fallen mit zunehmender Remission der deliranten Symptomatik ab [47]. Anticholinerge Effekte von Medikamenten können durch die direkte Blockade postsynaptischer ACh-Rezeptoren, die Wirkung antimuskariner Metaboliten oder über eine Hemmung der präsynaptischen Acetylcholin (ACh)-Freisetzung mediert sein. Anticholinerg wirksame Substanzen, für die die Induktion deliranter Syndrome dokumentiert ist, umfassen u. a. Homatropin, Mefloquin, Meperidin, Diphenhydramin, Benzotropin, Atropin, trizyklische Antidepressiva, Belladonna-Alkaloide, Lorazepam und H2-Blocker [48]. Anticholinerge Delirien gehen mit einer EEG-Verlangsamung, motorischer Hyperaktivität, kognitiven und psychotischen Symptomen einher [35]. Diese Effekte sind bei Verabreichung von Neuroleptika oder Acetylcholinesterase-Hemmern wie Donepezil Physostigmin, Tacrin oder Galanthamin reversibel [49–51].

Auch metabolische Alterationen können die cholinerge Aktivität vermindern. ACh wird im Axoplasma unter Katalyse der Cholin-Acetyl-Transferase aus Cholin und Acetyl-Coenzym A (Acetyl-Co A) synthetisiert. Acetyl-Co A ist ein essentielles Substrat des Zitratzyklus. Ein Thiaminmangel, eine hypoxische oder eine hypoglykämische Stoffwechsellage induzieren somit delirante Syndrome [52].

Dopamin

Die fünf Subtypen von Dopamin (DA)-Rezeptoren, die in die D1-Familie (D1- und D5-Rezeptoren) und D2-Familie (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) unterteilt werden, weisen eine unterschiedliche funktionale Spezialisierung auf [53]. Agonisten an D1- und D2-Rezeptoren führen zu einer Zunahme der motorischen Aktivität sowie zu einer Verlangsamung des EEGs [54]. Dopaminerge Substanzen, wie

L-Dopa, Bupropion oder Kokain, sind in der Lage, Delirien zu induzieren [55, 56]. Mit Ausnahme deliranter Syndrome beim Alkohol- oder Sedativa/Hypnotika-Entzug gelten Neuroleptika mit hoher D2-Affinität, wie Haloperidol, nach wie vor als Standard in der Delirbehandlung [57].

Auch interiktale Delirien im Zuge einer Elektrokrampftherapie (EKT) werden mit einer Erhöhung der dopaminergen Aktivität in Zusammenhang gebracht [58]. Interessanterweise scheint die dopaminerge Überaktivität im gleichen Maß für die EEG-Verlangsamungen, die Entwicklung interiktaler Delirien und einen suffizienten therapeutischen Effekt der EKT verantwortlich zu sein [59]. Während Delirien also Verlauf und Prognose einer Grunderkrankung üblicherweise negativ beeinflussen, könnte die EKT insofern eine einzigartige Situation darstellen, als das Auftreten eines Delirs möglicherweise als positiver Prädiktor für eine zufriedenstellende antidepressive Therapieantwort zu werten ist.

Ebenso wie dies für ACh gezeigt werden konnte, beeinflussen auch metabolische Faktoren die dopaminerge Transmission. Ausgangsstoff der Katecholaminsynthese ist Tyrosin, das zunächst hydroxyliert und in weiterer Folge zu Dopamin decarboxyliert wird. Eine erhöhte Verfügbarkeit von Tyrosin erhöht die Synthese und Freisetzung von Dopamin in präfrontalen Arealen [60]. Patienten mit hepatischer Enzephalopathie weisen erhöhte Liquorspiegel von Tyrosin und Phenylalanin auf, worin ein neurochemischer Mechanismus für die höhere Wahrscheinlichkeit eines Delirs bestehen könnte [61].

Auch adaptive Mechanismen oder genetische Unterschiede auf Rezeptorebene dürften die Vulnerabilität des dopaminergen Systems gegenüber exogenen Noxen bestimmen. So finden sich bei chronischem Kokainabusus kompensatorische Mechanismen in Form einer erniedrigten DA-Rezeptordichte und erhöhten DA-Transporterdichte, was das erhöhte Delirrisiko bei sporadischem, überhöhtem Kokainkonsum erklären könnte [55]. Bei Patienten mit komplikationsreichem Alkoholentzug in Form eines Delirs oder begleitender Anfälle wurde eine spezielle Allelvariante für das Dopamintransporter-Gen gefunden [62]. Auch die altersabhängige Abnahme dopaminergischer Aktivität [63] könnte die Symptomatik von akuten Verwirrheitszuständen altersabhängig beeinflussen.

Interaktionen zwischen cholinergem und dopaminergem System

Sowohl eine Unteraktivität cholinergischer Systeme als auch eine Überaktivität dopaminergischer Systeme führen zu Hyperaktivität, kognitiven und verhaltensmäßigen Auffälligkeiten sowie zu einer EEG-Verlangsamung [35]. Dopaminantagonisten führen ebenso wie cholinerge Substanzen zur Remission deliranter Symptome [57]. Zwischen beiden Transmittersystemen bestehen vielfältige, häufig reziproke Interaktionen (Abbildung 1).

D2-Rezeptoren blockieren die Freisetzung von ACh, während D1-Rezeptoren die Freisetzung von ACh stimulieren [64]. Der Antagonismus klassischer Neuroleptika an Dopaminrezeptoren hat somit nicht nur eine Blockade dopaminergischer Rezeptoren, sondern auch eine erhöhte ACh-Freisetzung zur Folge. Dies erklärt, warum bei Alzheimerpatienten sowohl Cholinergika (z. B. Physostigmin) als auch Antidopaminergika (z. B. Haloperidol) zu einer Verbesserung von Wahnsymptomen und Halluzinationen führen [65].

Eine wesentliche Schnittstelle zwischen der dopaminergen und cholinergen Transmission ergibt sich aus der Zytoarchitektur des Neokortex [66]. Die histologische Struktur des Neokortex zeigt einen sechsschichtigen laminaren Aufbau sowie eine senkrecht dazu orientierte Anordnung in Form von Zellsäulen, die die Grundlage für die kortikale somatotopische Repräsentation bilden. Innerhalb der laminaren Schichtung kommt es, insbesondere im präfrontalen Kortex, zu einer anatomischen und funktionellen Überlappung unterschiedlicher Transmittersysteme. Die DA-Rezeptoren weisen innerhalb dieser horizontalen Schichtung eine bilaminare Verteilung auf. In den oberflächlichen Rindenschichten (Lamina I, II und III) findet sich die höchste Dichte an D1-Rezeptoren, während D2-Rezeptoren in höchster Dichte in tiefen Rindenschichten (Lamina V) lokalisiert sind. Auch cholinerge Rezeptoren unterliegen einer regional unterschiedlichen Verteilung und sind in den Lamina I, III und V in höchster Dichte vorhanden [66]. Somit bestehen vielfältige Möglichkeiten für diese beiden Transmitter, innerhalb des Kortex miteinander zu interagieren und den neuronalen Input vom Präfrontalkortex zum Thalamus oder zu anderen Kortexarealen zu modulieren.

Serotonin

In verschiedenen Populationen deliranter Patienten fanden sich delirante Syndrome sowohl mit einer erhöhten serotonergen Aktivität als auch mit einer verminderten Verfügbarkeit des 5-HT-Vorläufers Tryptophan assoziiert [10]. Delirien können im Zuge einer Serotoninintoxikation auftreten, wie das klinische Bild des „Serotonin-Syndroms“ bei Kombinationstherapie aber auch Monotherapie mit serotonergen Antidepressiva beweist [67].

Die Bedeutung serotonerger Systeme für die Pathogenese deliranter Syndrome erklärt sich auch aus Interaktionen des serotonergen mit dem cholinergen und dopaminergen System (Abbildung 1). Serotonerge Neurone der medianen Raphekerne projizieren zum basalen Vorderhirn, das eine cholinerg dicht innervierte Region darstellt. Die dort lokalisierten cholinergen Neurone weisen dendritische 5-HT 2-Rezeptoren auf. Im Tiermodell medieren 5-HT 2- und 5-HT 4-Rezeptoren die Freisetzung von ACh im frontalen Kortex [68]. Antagonisten an 5-HT 6-Rezeptoren erhöhen die cholinerge Transmission [69]. Die Stimulierung von 5-HT 3-Rezeptoren hemmt die ACh-Freisetzung im Hippocampus, während eine Blockade dieser Rezeptoren zu einer erhöhten ACh-Freisetzung führt [70]. Darüber hinaus weist 5-HT auf thalamischer Ebene einen mit ACh synergistischen Effekt auf Lern- und Gedächtnisprozesse sowie auf die EEG-Aktivität auf [71]. Bekannt ist auch, daß

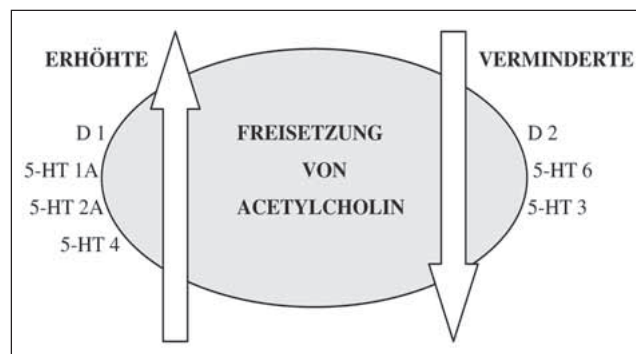


Abbildung 1: Dopaminerge und serotonerge Rezeptorsubtypen und deren Einfluß auf die cholinerge Transmission (D = Dopamin, 5-HT = Serotonin)

5-HT die dopaminerge Aktivität im Striatum, im limbischen System und im präfrontalen Kortex zu modulieren vermag [72].

Noradrenalin

Über die Bedeutung noradrenerger Systeme für die Entstehung des Delirs ist vergleichsweise wenig bekannt. Einiges deutet jedoch darauf hin, daß auch Noradrenalin (NA) an der Pathogenese des Delirs beteiligt ist.

Noradrenalin (NA) dürfte vielfältige, teils unaufgeklärte, Einflüsse auf die dopaminerge Transmission haben. So ist für NA ein exzitatorischer Einfluß auf mesokortikale, nicht aber auf mesolimbische Dopamin-Neurone belegt [73]. Interessant erscheint außerdem, daß die Biosynthese der drei endogenen Katecholamine bis zum Dopamin ident ist. Die Synthese des NA schließt sich unmittelbar an die des Dopamin an, indem Dopamin unter Katalyse der Dopamin- β -Hydroxylase zu NA umgewandelt wird. Es ist nicht auszuschließen, daß Veränderungen der dopaminergen Aktivität konsekutiv auch die NA-Synthese beeinflussen.

Im Zusammenhang mit deliranten Alkoholentzugssyndromen wurde über Erhöhungen der Liquorkonzentrationen von NA und NA-Metaboliten sowie über Aktivitätsänderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse berichtet [74, 75]. Delirante Zustände wurden auch bei Einnahme von Weckaminen (Appetitzüglern) beobachtet [76, 77]. Interessanterweise wurde auch über mirtazapininduzierte delirante Syndrome berichtet [78]. Mirtazapin stellt ein modernes Antidepressivum dar, das über die Blockade präsynaptischer Alpha 2-Rezeptoren auch zu einer Erhöhung der noradrenergen Transmission führt.

Glutamat

Glutamat, wesentlichster erregender Transmitter des ZNS und Überträgerstoff primär-afferenter Neuronen, trägt zur Vermittlung von Sinneswahrnehmungen ebenso wie zu kognitiven und motorischen Funktionen bei. Für die pathogenetische Beteiligung dieses Transmitters am Delir sprechen Befunde, wonach hypoxische Zustände mit einer Erhöhung der Glutamatfreisetzung assoziiert sind [52]. Quinolon-Antibiotika dürften über eine Aktivierung glutamaterger Rezeptoren zur Induktion deliranter Syndrome führen [79].

GABA

Die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), der wichtigste hemmende Neurotransmitter des ZNS, wird aus Glutamat unter Katalyse der Glutamat-Decarboxylase synthetisiert. Der Thalamus stellt eine dicht GABAerg innervierte Region dar, sodaß sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen der GABA-Aktivität die thalamische Vermittlungsfunktion für ankommende Stimuli verändern dürften. Im Zusammenhang mit Delirien bei hepatischer Enzephalopathie wird eine Erhöhung der GABAergen Aktivität vermutet [80]. Erhöhte Ammoniumserumspiegel dürften hierbei zu Anstiegen von Glutamat und Glutamin, beides GABA-Vorläufer, beitragen. Im Gegensatz dazu dürften Penicillin oder β -Lactam-Antibiotika die Aktivität von GABA A-Rezeptoren reduzieren und auf diese Weise Delirien induzieren [81].

Opioide und Glukokortikoide

Die pathogenetische Bedeutung endogener Hormone und Neuromodulatoren für das Delir ist wenig aufgeklärt. Im Zusammenhang mit deliranten Syndromen wurden un-

terschiedliche Veränderungen der Liquor- und Plasmaspiegel von Beta-Endorphin beobachtet. Auch über eine Störung in der zirkadianen Rhythmik der Kortisol- und Beta-Endorphinsekretion wurde berichtet [82]. Darüber hinaus werden Delirien sowohl mit einer laufenden Therapie als auch mit dem Absetzen von Glukokortikoiden in Zusammenhang gebracht [83].

Von der Phänomenologie zur Pathogenese?

Die exakte Dokumentation von Art und Auftretenshäufigkeit einzelner Delirsymptome oder Symptomkonstellationen ist Voraussetzung für die Erforschung der pathophysiologischen Grundlagen deliranter Zustandsbilder. Das Wissen um die funktionelle Spezialisierung einzelner Hirnregionen ermöglicht dann weitere Rückschlüsse auf die möglichen neuroanatomischen und neurochemischen Korrelate einzelner Symptome (Tabelle 4).

Aufmerksamkeitsstörungen

Störungen der Konzentration, Vigilanz und kognitiven Flexibilität sind Kardinalsymptome des Delirs. Während die selektive Aufmerksamkeit mehr eine Leistung des parietalen Kortex der dominanten (zumeist linken) Hemisphäre darstellt, ist die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit mehr in der nichtdominanten parietalen Hemisphäre lokalisiert [30]. Die große Ablenkbarkeit deliranter Patienten durch nicht relevante Stimuli deutet somit auf eine Dysfunktion des nichtdominanten Parietallappens hin. In Analogie dazu werden auch die Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Patienten mit einer Störung des nichtdominanten Parietalkortex in Zusammenhang gebracht [84]. Das Unvermögen deliranter Patienten, die Aufmerksamkeit bei einem Wechsel der Anforderungen entsprechend zu verlagern, spricht außerdem für eine pathogenetische Beteiligung des präfrontalen Kortex [85].

Die Bedeutung retikulärer und hypothalamischer Strukturen für Vigilanz und Tenazität wird dadurch Befunde untermauert, wonach Thalamusläsionen oder Schädel-Hirn-Traumata mit diffusen Axonschäden im Bereich der

Tabelle 4: Mögliche neuroanatomische und neurochemische Korrelate einzelner Delirsymptome

Symptom	Topographie	Transmitter
Aufmerksamkeitsstörung	Hirnstamm (Formatio reticularis) Präfrontaler Kortex Rechter parietaler Kortex	DA, NA, ACh, GABA, Glutamat
Gedächtnisstörung	Subkortikale Regionen des Temporallappens (Hippocampus) und des Zwischenhirns (vorderer Thalamus, Corpora mamillaria)	ACh, NA, 5-HT, DA, NMDA
Desorientiertheit	Rechter präfrontaler Kortex	DA, NA, ACh
Störung der Exekutivfunktionen	Präfrontaler Kortex	DA, NA, ACh, GABA
Schlafstörungen	Hirnstamm (Formatio reticularis) Subkortikale Regionen (Ncl. supra-chiasmaticus hypothalami)	NA, ACh, 5-HT
Wahnsymptome	Rechter parietaler Kortex Linker temporaler und mesiofrontaler Kortex	DA, 5-HT, Glutamat, ACh
Halluzinationen, Illusionen	Temporal, parietaler, okzipitaler Kortex Pedunculi cerebri mesencephali	DA, NA, 5-HT, ACh

DA = Dopamin, NA = Noradrenalin, ACh = Acetylcholin, 5-HT = Serotonin, GABA = Gamma-Amino-Buttersäure, NMDA = N-Methyl-D-Aspartat

aufsteigenden retikulären Bahnen zu Aufmerksamkeitsstörungen führen [86, 87].

Gedächtnisstörungen

Gedächtnisdefizite sind Ausdruck einer Störung im Bereich temporalen und präfrontalen Kortexareale [88]. Einzelne mnestische Teilfunktionen sind in verschiedenen Hirnstrukturen lokalisiert, so daß auch hier Lokalisation und Lateralität der zentralnervösen Dysfunktion über Art und Ausmaß der Gedächtnisstörung bestimmen. So ist das auf der rechten Hemisphäre des Parietallappens lokalisierte räumliche visuelle Gedächtnis beim Delir zumeist deutlicher beeinträchtigt als das mehr linksseitig lokalisierte verbale Gedächtnis. Auch eine Störung diencephaler Strukturen (Thalamus, limbisches System) wird vermutet, da diese Hirnteile für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Neokortex verantwortlich sind. Basierend auf Befunden aus der Demenzforschung wird auf neurochemischer Ebene eine Störung cholinerg, aber auch noradrenerger Systeme postuliert [89]. Für die Beteiligung glutamaterger Systeme spricht die Tatsache, daß sich glutamaterge NMDA-Rezeptoren in großer Dichte im Thalamus an Stellen finden, die für das Langzeitgedächtnis wichtig sind [90].

Desorientiertheit

Orientierungsstörungen sind regelhafter Bestandteil deliranter Syndrome, jedoch sind nicht alle Qualitäten der Orientierung im selben Maße betroffen. Selten finden sich Orientierungsstörungen zur Person oder solche, die die eigene Identität betreffen. Die überaus häufigen zeitlichen Orientierungsstörungen dürften auf Dysfunktionen des präfrontalen Kortex zurückzuführen sein, was einen engen Zusammenhang mit Störungen des zeitlichen Gedächtnisses vermuten läßt. Auch bei Insulpatienten mit Läsionen in mesialen orbito-frontalen und basalen Vorderhirnarealen wurde über ausgeprägte zeitliche Desorientiertheit berichtet [91]. Das ebenfalls häufige Symptom der örtlichen Desorientiertheit deutet ebenso sowie das Nichterkennen anderer Personen auf eine Störung im Bereich der rechten parietalen Hemisphäre hin [30].

Störungen der Exekutivfunktionen

Die Beeinträchtigung von Exekutivfunktionen bei deliranten Patienten wird in erster Linie mit einer Dysfunktion des präfrontalen Kortex assoziiert [92]. Innerhalb des präfrontalen Kortex sind keine topisch definierbaren spezifischen Funktionen lokalisierbar, seine Bedeutung für komplexe psychische Phänomene und kognitive Funktionen läßt sich jedoch aus reziproken Faserverbindungen zum limbischen System, zur Amygdala sowie zu Assoziationskernen des Thalamus herleiten. Letztere sind an der Entstehung des affektiven Ich-Erlebens, des Sozial- und Impulsverhaltens beteiligt. Die Beobachtung, wonach Neuroleptika mitunter zu einer Verbesserung frontaler Symptome führen, läßt eine dopaminerge Überaktivität auf subkortikaler Ebene annehmen. Vermutlich entfallen bei einem Defizit an Dopamin in präfrontalen Strukturen inhibitorische Feedbackmechanismen, was eine erhöhte dopaminerge Aktivität im Striatum zur Folge haben könnte [92].

Schlafstörungen

Die für delirante Syndrome typische Fragmentierung oder Umkehr zirkadianer Rhythmen weist auf die pathogenetische Beteiligung von Hirnstrukturen hin, die an der Regulation chronobiologischer Rhythmen beteiligt sind. Eine bedeutende Rolle dürfte dem hypothalamischen Ncl. suprachiasmaticus zukommen, der Afferenzen aus der Re-

tina erhält und als wesentlicher endogener Zeitgeber bekannt ist. Die pathogenetische Bedeutung lichtsensitiver zirkadianer Schrittmacher wird auch dadurch unterstützt, daß lichtarme Räumlichkeiten, etwa fensterlose Intensivstationen, mit höheren Delirraten in Zusammenhang gebracht wurden [93]. Auch eine Dysfunktion noradrenerger, cholinerg und serotonerger Hirnstammkerne, die die phasenhafte Abfolge von REM-nonREM-Schlafstadien regulieren, wird postuliert [37]. Dies könnte auch mit den tageszeitlichen Oszillationen der Vigilanz bei deliranten Patienten in Zusammenhang stehen.

Wahnsymptome

In Übereinstimmung mit Läsionsstudien sowie Befunden aus der Schizophrenie- und Demenzforschung wird das Auftreten wahnhafter Symptome beim Delir mit Störungen des präfrontalen Kortex und temporo-limbischen Strukturen assoziiert [94]. Auch subkortikale Läsionen im Bereich des Thalamus und der Basalganglien dürften eine pathogenetische Rolle spielen [95]. Wahnvorstellungen bei Delirpatienten sind häufig persekutorischer oder paranoider Natur, was mit Dysfunktionen im Bereich der linken Hemisphäre in Zusammenhang gebracht wurde [30]. Unklar bleibt, ob Wahnsymptome beim Delir tatsächlich einen psychotischen Prozeß reflektieren oder ob sie Teil der Konfabulationen sind. Auf neurochemischer Ebene dürften vor allem dopaminerge und glutamaterge Systeme von Bedeutung sein. Glutamat und Dopamin sind für die Verarbeitung des sensorischen Inputs auf thalamischer Ebene von Bedeutung. Der Thalamus selbst weist eine hohe glutamerge Aktivität auf. Ein Mangel an Glutamat könnte somit eine Reizüberflutung des Gehirns zur Folge haben, was die wahnhafte Interpretation von Umgebungsreizen bahnen dürfte. Andererseits übt kortikales Glutamat einen inhibitorischen Einfluß auf das mesostriatale dopaminerge System aus, so daß eine glutamaterge Überaktivität zu einer Suppression der thalamischen Arousal-Funktion führen könnte [92]. Auch die bereits erwähnte Hemisphärendominanz der dopaminergen Transmission könnte dazu führen, daß es bei einer Funktionsminderung rechts-hemisphärischer Strukturen zu einer relativ erhöhten linksseitigen Dopaminaktivität und damit zum Auftreten psychotischer Symptome kommt. Für die Beteiligung cholinergischer Systeme sprechen Befunde aus der Demenzforschung, wonach paranoide Wahnsymptome bei der Alzheimer-Demenz mit neuropathologischen Veränderungen im mesialen präfrontalen Kortex und mit einem cholinergen Defizit assoziiert sind [42]. Weniger klar ist die Bedeutung des Serotonins. Serotonerge Dysfunktionen werden in erster Linie mit wahnhaften Depressionen in Verbindung gebracht [96]. Bekannt ist jedoch, daß die Blockade präsynaptischer 5-HT₃-Rezeptoren zu einer Modulation der dopaminergen Aktivität führt, was den antipsychotischen Effekt von 5-HT₃-Antagonisten erklären würde [97].

Halluzinationen

Anders als bei anderen psychiatrischen Erkrankungen sind Halluzinationen bei deliranten Syndromen häufiger optischer als akustischer Natur. In Übereinstimmung mit Befunden aus der Epilepsieforschung werden für das Auftreten optischer Halluzinationen in erster Linie temporo-okzipitale Strukturen verantwortlich gemacht [98, 99]. Art und Qualität der Halluzination werden naturgemäß durch die regionale Spezialisierung des betroffenen Hirnareals bestimmt. Weiße Lichthalluzinationen sind auf pathophysiologische Veränderungen im Bereich des Sulcus calcarinus zurückzuführen, während der okzipitale Assoziations-

kortex typischerweise Halluzinationen in Form von Farbphänomenen oder geometrischen Figuren generiert. Als Ursprungsort lebhafter, szenischer Halluzinationen wird der Parietallappen angenommen, bei Involvierung der eigenen Person in das halluzinatorische Erleben wird eine Beteiligung des temporalen Kortex vermutet. Läsionen in okzipitalen und hippokampalen Regionen als Folge eines Insultes im Bereich der zentralen Sehbahn führen nicht nur zu Sehstörungen, sondern auch zu agitierten Delirien mit ausgeprägten visuellen Halluzinationen [99]. Auch Mittelhirnläsionen, z. B. als Folge eines Insultes im paramedianen Thalamus, können mit lebhaften optischen („pedunkulären“) Halluzinationen einhergehen [100]. Insgesamt werden für optische Halluzinationen und illusorische Verkennungen vorwiegend Störungen im Bereich der linken Hemisphäre vermutet, während bizarr entstellte Trugwahrnehmungen, z. B. Metamorphopsien, auf einen rechtshemisphärischen Ursprung hindeuten. EEG-Befunde zum Alkoholentzugsdelir belegen außerdem eine Kopplung visueller Halluzinationen an pathologische REM-Phänomene, weshalb ein abnorm aktiviertes pontines System als möglicher gemeinsamer Ursprungsort von Halluzinationen und Schlafstörungen vermutet wird [30]. Auf Transmitterebene wird die pathophysiologische Beteiligung cholinerg, serotonerg sowie katecholaminerger Systeme innerhalb der genannten Hirnstrukturen vermutet.

Denk- und Sprachstörungen

Denkstörungen beim Delir präsentieren sich häufig in Form eines von Umständlichkeit, Weitschweifigkeit und Assoziationslockerungen gekennzeichneten Gedankenduktus. Eine topische Zuordnung der Denkstörungen zu bestimmten Hirnregionen ist nicht gelungen, jedoch gilt die Beteiligung präfrontaler und temporo-limbischer Strukturen als wahrscheinlich [92]. Auf neurochemischer Ebene wird eine Dysfunktion der dopaminergen und glutamatergen Transmission vermutet. Auch Wortfindungs- oder Verständnisschwierigkeiten, Paraphasien oder Dysphasien sind häufig Teil deliranter Syndrome. Es ist ungeklärt, ob es sich hierbei um neuropsychologische Defizite im engeren Sinn handelt. Möglicherweise sind diese Sprachstörungen die Folge einer präfrontalen Dysfunktion und somit Ausdruck einer generellen Störung höherer kognitiver Funktionen. Für eine Störung frontaler Funktionen spricht auch die Beobachtung, daß die semantische Kommunikation bei deliranten Patienten auffallend stark gestört ist.

Existieren Subtypen des Delirs?

Vor dem Hintergrund der Heterogenität deliranter Symptome haben mehrere Autoren die Existenz von Delir-Subtypen postuliert. In Abhängigkeit der Phänomenologie wurden delirante Syndrome als kortikal/subkortikal, rechts-/linkshemisphärisch oder psychotisch/nichtpsychotisch klassifiziert. Nach heutigem Wissenstand ist diese Kategorisierung problematisch, wenngleich eine Unterscheidung zwischen hyper- und hypoaktivem Delir mit gewissen Einschränkungen als schlüssigster Ansatz gilt [101]. SPECT-, PET- und EEG-Untersuchungen zeigen allerdings bisher, daß dem Symptom der motorischen Hypo- bzw. Hyperaktivität keine einheitlichen pathophysiologischen Veränderungen zugrunde liegen. Hypoaktive Delirien bei hepatischer Enzephalopathie sind mit EEG-Verlangsamungen, einer zerebralen Perfusionsminderung und einer erhöhten Aktivität der inhibitorischen Gamma-Amino-Buttersäure assoziiert [80]. Delirien, die Folge eines cholin-

ergen Defizits oder einer dopaminergen Überaktivität sind, gehen mit EEG-Verlangsamungen einher, imponieren klinisch jedoch häufiger als motorisch hyperaktive Syndrome [35]. Ausschließlich beim hyperaktiven Delirium tremens findet sich als Ausdruck einer generellen zentralnervösen Aktivierung auch eine Zunahme des zerebralen Blutflusses und eine Zunahme der EEG-Aktivität [6].

Anekdotischen Berichten zufolge dürften, mit Ausnahme des Delirium tremens, hyperaktive Delirien mit einer rascheren und vollständigen Remission assoziiert sein und somit den prognostisch günstigeren Delir-Subtyp darstellen [92]. Dennoch sind in der klinischen Praxis viele Patienten nicht eindeutig einem phänomenologischen Subtyp zuordenbar bzw. finden sich hypo- und hyperaktive Delirien abwechselnd bei ein und demselben Patienten. Dies unterstreicht die Annahme, daß unterschiedliche, auf das ZNS einwirkende Noxen zu einer Vielfalt an schwer vorhersagbaren kognitiven und verhaltensmäßigen Auffälligkeiten führen.

Schlußbemerkung

Das Delir kann als akutes Versagen höherer zentralnervöser Funktionen interpretiert werden. Die hohe Prävalenz kognitiver Kernsymptome bei Delirien unterschiedlicher Ätiologie spricht dafür, daß bestimmten Hirnstrukturen eine spezielle Rolle in der gemeinsamen pathogenetischen Endstrecke des Delirs zukommen dürfte. Das fakultative Auftreten von psychotischen oder affektiven Symptomen läßt vermuten, daß in Abhängigkeit der Ätiologie und der individuellen Vulnerabilität des Patienten unter bestimmten Umständen weitere Hirnstrukturen eine pathogenetische Rolle spielen. Bildgebende Befunde deuten auf eine prominente pathogenetische Bedeutung des präfrontalen und postero-parietalen Kortex sowie des temporo-okzipitalen Assoziationskortex hin. Elektrophysiologische Befunde untermauern die Annahme, daß subkortikale Strukturen wie der Thalamus, die Formatio reticularis und die Basalganglien ebenfalls an der Neuropathogenese des Delirs beteiligt sind. Vermutlich stellt die Dysfunktion der genannten Hirngebiete eine gemeinsame Endstrecke von Noxen unterschiedlicher Ätiologie dar. Darüber hinaus scheinen Strukturen der rechten Hemisphäre eine besondere Rolle in der Pathogenese des Delirs zu spielen.

Die Defizienz cholinergischer Systeme und/oder eine Überaktivität dopaminergischer Systeme sind als wesentlichste neurochemische Korrelate deliranter Syndrome anzusehen. Darüber hinaus bestehen komplexe, vielfach ungeklärte Interaktionen zwischen dem cholinergen, dopaminergen, serotonergen und noradrenergen System. Mit Ausnahme deliranter Substanzentzugssyndrome gelten Neuroleptika mit hoher D2-Affinität, in erster Linie Haloperidol, nach wie vor als Standard in der Delirbehandlung. In jüngerer Zeit mehren sich jedoch Berichte über die günstige Beeinflussung deliranter Syndrome durch atypische Neuroleptika [102–105]. Dies läßt einmal mehr darauf schließen, daß abseits des dopaminergen Systems andere Transmittersysteme an der Pathogenese des Delirs beteiligt sein dürften. Es ist zu hoffen, daß eine Intensivierung der Forschung auf dem Gebiet der Neurochemie neue Ergebnisse bringen wird, die zu einer Optimierung der aktuellen Therapiestrategien bei deliranten Syndromen führen werden. Insbesondere könnten hierbei auch cholinomimetische Substanzen in der Therapie und Prävention deliranter Syndrome sinnvoll sein [106]. Entsprechende kontrollierte Untersuchungen fehlen zur Zeit.

Literatur

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. APA, Washington, D. C., 1994.
- Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med* 1998; 14: 745–64.
- Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 393–400.
- Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 64–74.
- Trzepacz PT, Hertweck M, Starratt C, Zimmerman L, Adatepe MH. The relationship of SPECT scans to behavioral dysfunction in neuropsychiatric patients. *Psychosomatics* 1992; 33: 62–71.
- Hemmingsen R, Vorstrup S, Clemmesen L, Holm S, Tfelt-Hansen P, Sorensen AS, Hansen C, Sommer W, Bolwig TG. Cerebral blood flow during delirium tremens and related clinical states studied with xenon-133 inhalation tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1384–90.
- O'Carroll RE, Hayes PC, Elmeier KP. Regional cerebral bloodflow and cognitive function in patients with chronic liver disease. *Lancet* 1982; 1: 1250–3.
- Deutsch G, Eisenberg HM. Frontal blood flow changes in recovery from coma. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 29–34.
- Doyle M, Warden D. Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 838–9.
- Rodriguez G, Testa R, Celle G, Gris A, Marengo S, Nobili F, Novellone G, Rosadini G. Reduction of cerebral blood flow in subclinical hepatic encephalopathy and its correlation with plasma-free tryptophan. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 768–72.
- Lockwood AH, Yap EW, Rhoades HM, Wong WH. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 331–6.
- Trzepacz PT, Tarter RE, Shah A, Tringali R, Faett DG, Van Thiel DH. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 170–5.
- Trzepacz PT, Scabassi RJ, Van Thiel DH. Delirium: a subcortical phenomenon? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 283–90.
- Dunne JW, Leedman PJ, Edis RH. Inobvious stroke: a cause of delirium and dementia. *Aust N Z J Med* 1986; 16: 771–8.
- Mullaly W, Huff K, Ronthal M. Frequency of acute confusional states with lesions of the right hemisphere. *Ann Neurology* 1982; 12: 113.
- Mesulam MM, Waxman SG, Geschwind N. Acute confusional states with right middle cerebral artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 39: 84–9.
- Martin M, Figiel G, Mattingly G, Zorumski CF, Jarvis MR. ECT-induced interictal delirium in patients with a history of a CVA. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 149–55.
- Koponen H, Hurri L, Stenback U, Mattila E, Soininen H, Riekkinen PJ. Computed tomography findings in delirium. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 226–31.
- Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM. Subcortical structural changes in ECT-induced delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 172–6.
- Robertsson B, Blennow K, Gottfries CG, Wallin A. Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988; 13: 49–56.
- Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, Assal G, Tanabe H, Dolaloye-Bischof A. Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 116–9.
- Nighoghossian N, Trouillas P, Vighetto A, Philippon B. Spatial delirium following a right subcortical infarct with frontal deactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 334–5.
- Ott BR, Noto RB, Fogel BS. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 41–6.
- Hart RP, Best AM, Sessler CN, Levenson JL. Abbreviated cognitive test for delirium. *J Psychosom Res* 1997; 43: 417–23.
- Mach JR Jr, Kabat V, Olson D, Kuskowski M. Delirium and right-hemisphere dysfunction in cognitively impaired older persons. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 373–82.
- Henon H, Lebert F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Pasquier F, Leys D. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke* 1999; 30: 773–9.
- Ritchie J, Steiner W, Abrahamowicz M. Incidence of and risk factors for delirium among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 1996; 47: 727–30.
- Glick SD, Ross DA, Hough LB. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Res* 1982; 234: 53–63.
- Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374–91.
- Cutting J. The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders. Oxford University Press, New York, 1990.
- Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1986–8.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085–98.
- Koponen H, Partanen J, Paakkonen A, Mattila E, Riekkinen PJ. EEG spectral analysis in delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 980–5.
- Pro JD, Wells CE. The use of the encephalogram in the diagnosis of delirium. *Diseases of the Nervous System* 1977; 38: 804–8.
- Itil T, Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Ment Dis* 1966; 143: 492–507.
- van Sweden B, Mellerio F. Toxic ictal delirium. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 449–58.
- McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 1975; 189: 58–60.
- Koufen H, Hagel KH. Systematic EEG follow-up study of traumatic psychosis. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237: 2–7.
- Levy LJ, Boltron RP. Visual evoked potentials in hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1986; 3: 7.
- Houlden DA, Li C, Schwartz ML, Katic M. Median nerve somatosensory evoked potentials and the Glasgow Coma Scale as predictors of outcome in comatose patients with head injuries. *Neurosurgery* 1990; 27: 701–7.
- Mesulam MM. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and the thalamus of the human brain. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1995; 135–46.
- Forstl H, Fischer P. Diagnostic confirmation, severity, and subtypes of Alzheimer's disease. A short review on clinico-pathological correlations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 252–60.
- Kaufert DL, Catt KE, Lopez OL, DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology* 1998; 51: 1512.
- Nagasawa H, Araki T, Kogure K. Alteration of muscarinic acetylcholine binding sites in the postschismic brain areas of the rat using in vitro autoradiography. *J Neurol Sci* 1994; 121: 27–31.
- Müller WE, Stoll L, Schubert T. Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 366: 34–9.
- Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 149–53.
- Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 31–41.
- Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 412–5.
- Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ. Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 159–61.
- Baraka A, Harik S. Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *JAMA* 1977; 238: 2293–4.
- Mogelnicki SR, Waller JL, Finlayson DC. Physostigmine reversal of cimetidine-induced mental confusion. *JAMA* 1979; 241: 826–7.
- Gibson GE, Jope R, Blass JP. Decreased synthesis of acetylcholine accompanying impaired oxidation of pyruvic acid in rat brain minces. *Biochem J* 1975; 148: 17–23.
- Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* 1996; 35: 1503–19.
- Ongini E, Caporali MG, Massotti M. Stimulation of dopamine D-1 receptors by SKF 38393 induces EEG desynchronization and behavioral arousal. *Life Sci* 1985; 37: 2327–33.
- Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 425–8.
- Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Bupropion, ECT, and dopaminergic overdrive. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1101–2.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1–20.
- Ishikara K, Sasa M. Mechanisms underlying the therapeutic effects of ECT on depression. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 185–9.
- Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 814–24.
- Tam SY, Roth RH. Mesoprefrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 441–53.
- Knell AJ, Davidson AR, Williams R, Kantamaneni BD, Curzon G. Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. *Br Med J* 1974; 1: 549–51.
- Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolf A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 299–304.
- Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, Hitzemann R, Smith G, Logan J. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 344–9.
- Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H, Arai T, Maruyama Y. Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain Res Bull* 1997; 43: 107–15.

65. Cummings JL, Gorman DG, Shapira J. Physostigmine ameliorates the delusions of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 536-41.
66. Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Gallager DW. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 1990; 10: 2125-38.
67. Fischer P. Serotonin syndrome in the elderly after antidepressive monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 440-2.
68. Hirano H, Day J, Fibiger HC. Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal cortex. *J Neurochem* 1995; 65: 1139-45.
69. Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Some general anesthetics reduce serotonergic neocortical activation and enhance the action of serotonergic antagonists. *Brain Res Bull* 1995; 36: 285-92.
70. Ramirez MJ, Cenarruzabeitia E, Lasheras B, Del Rio J. Involvement of GABA systems in acetylcholine release induced by 5-HT₃ receptor blockade in slices from rat entorhinal cortex. *Brain Res* 1996; 712: 274-80.
71. Sleight AJ, Boess FG, Bos M, Bourson A. The putative 5-HT₆ receptor: localization and function. *Ann NY Acad Sci* 1998; 861: 91-6.
72. Meltzer HY. Serotonin and dopamine interactions and atypical antipsychotic drugs. *Psychiatric Ann* 1993; 23: 193-200.
73. Tassin JP. Norepinephrine-dopamine interactions in the prefrontal cortex and the ventral tegmental area: Relevance to mental diseases. *Adv Pharmacol* 1998; 2: 712-6.
74. Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1312-6.
75. Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 345-9.
76. Nakatani Y, Hara T. Disturbance of consciousness due to methamphetamine abuse. A study of 2 patients. *Psychopathology* 1998; 31: 131-7.
77. Bagri S, Reddy G. Delirium with manic symptoms induced by diet pills. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 83.
78. Bailer U, Fischer P, Kufferle B, Stastny J, Kasper S. Occurrence of mirtazapine-induced delirium in organic brain disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 239-43.
79. Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T. Quinolones and fenbuten interact with GABA_A receptor in dissociated hippocampal cells of rat. *J Neurophysiol* 1991; 66: 497-504.
80. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982; 1: 18-20.
81. Hopkins MH, Silverman RB. Beta-lactams: a new class of conformationally-rigid inhibitors of gamma-aminobutyric acid aminotransferase. *J Enzyme Inhib* 1992; 6: 125-9.
82. McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, Grasberger R, Palter M, Aun F, Egdahl RH. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 303-13.
83. Campbell KM, Schubert DS. Delirium after cessation of glucocorticoid therapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1991; 13: 270-2.
84. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52.
85. Posner MI, Walker JA, Friedrich FA, Rafal RD. How do the parietal lobes direct covert attention? *Neuropsychologia* 1987; 25: 135-45.
86. Santamaria J, Blesa R, Tolosa ES. Confusional syndrome in thalamic stroke. *Neurology* 1984; 34: 1618.
87. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982; 12: 557-63.
88. Squire LR. Mechanisms of memory. *Science* 1986; 232: 1612-9.
89. Francis J. Delusions, delirium, and cognitive impairment: the challenge of clinical heterogeneity. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 848-9.
90. Morris RG. Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci* 1989; 9: 3040-57.
91. Schneider A, von Daniken C, Gutbrod K. Disorientation in amnesia. A confusion of memory traces. *Brain* 1996; 119: 1627-32.
92. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 132-48.
93. Wilson LM. Intensive care delirium. *Arch Intern Med* 1972; 130: 225-6.
94. Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 330-4.
95. Benson DF, Stuss DT. Frontal lobe influences on delusions: a clinical perspective. *Schizophr Bull* 1990; 16: 403-11.
96. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Serotonin activity in psychotic (delusional) major depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl): 52-5.
97. Palfreyman MG, Sorensen SM, Baron BM. Antipsychotic potential of 5HT₃ antagonists. In: Meltzer HY (ed). *Novel antipsychotic drugs*. Raven Press, New York, 1992; 211-23.
98. Taylor DC. Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy. *Psychol Med* 1975; 5: 249-54.
99. Norton JW, Corbett JJ. Visual perceptual abnormalities: hallucinations and illusions. *Semin Neurol* 2000; 20: 111-21.
100. Feinberg WM, Rapcsak SZ. 'Peduncular hallucinosis' following paramedian thalamic infarction. *Neurology* 1989; 39: 1535-6.
101. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 75-85.
102. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39: 422-30.
103. Zhang W, Bymaster FP. The in vivo effects of olanzapine and other antipsychotic agents on receptor occupancy and antagonism of dopamine D₁, D₂, D₃, 5-HT_{2A} and muscarinic receptors. *Psychopharmacol* 1999; 141: 267-78.
104. Sipahimalani A, Masand PS. Use of risperidone in delirium: case reports. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 105-7.
105. Torres R, Mittal D, Kennedy R. Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics* 2001; 42: 347-9.
106. Fischer P. Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 118.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)