

Aus der Spur geraten

# Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Delirs



Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc

Delirium bezeichnet multifaktorielle, organisch bedingte psychische Störungen, die als Kernsymptom eine Bewusstseinsveränderung aufweisen, mit einer exzessiven Häufung mit zunehmendem Alter und Multimorbidität vergesellschaftet sind und letztendlich als potenziell lebensbedrohliche Zustandsbilder einen besonderen Stellenwert in der Medizin verlangen<sup>1,2</sup>.

## Begriffsdefinition

Das Delir ist einer der ältesten Krankheitsbegriffe des psychiatrischen Fachgebietes. Schon Hippokrates hat das Zustandsbild Delir beschrieben, die Bezeichnung Delir wurde erstmals von Celsus im ersten Jahrhundert in Verwendung gebracht. Im Corpus Hippocraticum stellte es neben Manie, Melancholie und Paranoia eine der Hauptkategorien psychischen Krankseins dar (Berrios, 1981). Als Hauptmerkmal des Delirs galt in der antiken Medizin, etwa bei Galen, jedoch die Störung des Gedankengangs (Siegel, 1973). Diese Auffassung findet sich noch bei Esquirol (Esquirol, 1968). Die Bewusstseinstörung taucht als Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Delir und anderen psychischen Störungen erstmals um 1830 in der französischen Psychiatrie auf (Dupuytren, 1834) und wurde später bei Karl Bonhoeffer (Bonhoeffer, 1908, 1917) zum Achsen-symptom der „exogenen Reaktionstypen“. Im Vergleich zum traditionellen Sprachgebrauch hat sich in den heutigen Klassifikationssystemen (ICD-10, DSM-IV) der Begriff des Delirs in einer ähnlichen Weise erweitert wie die Definition der Demenz. Die diagnostische Kategorie des Delirs umfasst jetzt alle akuten,

organisch bedingten, psychischen Syndrome, die mit einer Bewusstseinsveränderung einhergehen. Dazu gehören auch leichtgradige Dämmer- und Verwirrheitszustände (Lauter, 1988)<sup>3,4,5,6,7,8</sup>.

## Epidemiologie

Die höchsten Häufigkeitsraten für Delirien finden sich bei hospitalisierten, älteren Patienten und variieren je nach Patientencharakteristik, Pflege- und Betreuungsform sowie in Abhängigkeit der verwendeten diagnostischen Methodik. Die Prävalenz bei Spitalsaufnahme bewegt sich zwischen 14% und 24%, die Inzidenz während eines stationären Aufenthaltes variiert zwischen 6% und 56% innerhalb der Populationen in allgemeinen Krankenhäusern<sup>9</sup>. Postoperativ erhöht sich das Risiko, ein Delirium zu erleiden auf 15–53%, auf Intensivstationen finden sich Delirien bei älteren Patienten in bis 87%<sup>10</sup> Delirante Zustandsbilder werden aber auch in Pflegeheimen in bis zu zwei Drittel aller Fälle beobachtet, präterminal findet sich bei nahezu

90% aller Patienten ein delirantes Zustandsbild<sup>9</sup>. Demgegenüber beträgt die Delir-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung lediglich 1–2%<sup>11</sup> und steigt bei über 85-Jährigen auf 14%. Insgesamt führen Delirien zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie erhöhten Krankenhausaufenthalts- und Betreuungskosten<sup>12</sup>. Nach einem Aufenthalt auf einer Akutstation sind viele ältere Patienten aufgrund anhaltender psychischer oder körperlicher Störungen nicht mehr in der Lage, ihr gewohntes häusliches Leben fortzusetzen. Werden delirante Patienten im Anschluss an einen Akut-Spitalsaufenthalt in ein Pflegeheim transferiert, so verdoppelt sich deren Rehospitalisierungsrisiko, zugleich halbiert sich deren Chance, wieder in die häusliche Betreuung entlassen zu werden. Für diese Patienten besteht ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von etwa 25%. Im Vergleich dazu beträgt das Mortalitätsrisiko bei nichtdeliranten Patienten knapp 6%<sup>12</sup>.

## Syndromatologie des Deliriums

Die Ursachen und Auslöser eines Deliriums sind vielfältig, wobei eine kritische Beeinträchtigung der zerebralen Glukose- und Sauerstoffversorgung als gemeinsamer Nenner in Betracht gezogen werden kann<sup>2</sup>. Als Kernsymptom kann die Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses gewertet werden, die sich für den Betrachter als Aufmerksamkeitsstörung des Patienten darstellt. Die Wahrnehmungs- und Orientierungsstörungen mit der assoziierten Angst oder Aggressivität sind Folgen der Kurzzeitgedächtnisstörung. Ein psychomotorisch verändertes Aktivitätsniveau sowie Stö-

Tabelle 1

### Symptomatik des Delirs

- Störung des Bewusstseins/der Wahrnehmung
- Globale Störung der Kognition/Aufmerksamkeit
- Psychomotorische Störung (Hyper- oder Hypoaktivität)
- Affektive Störungen
- Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen
- Akuter Beginn
- Fluktuierende Symptomatik (Tagesschwankungen)
- Dauer bis zu sechs Monaten (typisch: Tage bis vier Wochen)

rungen des Schlaf-Wach-Rhythmus dagegen haben meist die gleiche Ursache wie die zerebrale Hirnleistungsstörung<sup>2</sup>. Versuche, einer syndromatologischen Zuordnung motorischer, deliranter Symptome haben dazu geführt, dass man heute von einem hyper- bzw. hypoaktiven (jeweils ca. 25%) Delir sowie Mischformen (50%) spricht<sup>13,14</sup>. Im Gegensatz zum klinischen Bild konnten aber in SPECT-, PET- und EEG-Untersuchungen keine einheitlichen, korrespondierenden, pathophysiologischen Veränderungen definiert werden. Ausschließlich beim hyperaktiven Delirium tremens konnte eine Zunahme des zerebralen Blutflusses und eine Zunahme der EEG-Aktivität als Korrelat einer gesteigerten zentralnervösen Aktivierung gefunden werden<sup>15</sup>.

Syndromatologisch müssen vor allem demenzielle Zustandsbilder abgegrenzt werden, die sich durch einen schleichenden und progredienten Verlauf mit Verschlechterung verschiedener psychischer Funktionen, vor allem aber des Neugeächtnisses, präsentieren. Ebenfalls gilt es, amnestische Syndrome abzugrenzen, die sich ebenfalls durch eine Störung des Neugeächtnisses auszeichnen, aber weitgehend isoliert auftreten und nicht mit anderen Symptomen assoziiert sind<sup>2</sup>.

### Diagnostik

Die Diagnostik des Delirs nach ICD-10 bewertet Kernsymptome, in deren Mittelpunkt Störungen der fokussierten Aufmerksamkeit stehen. Infolge werden davon abgeleitete Symptome wie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, globale Kognitionsstörungen, psychomotorische Unruhe, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus aber auch affektive Beeinträchtigungen angeführt (siehe Tab. 2).

Differentialdiagnostisch sollte vor allem eine Abgrenzung gegenüber einem demenziellen Zustandsbild bzw. einer Depression gelingen. Hierfür eignen sich besonders die gründliche Fremdanamnese und der klinische Befund. Ein oft unterschätztes Hilfsmittel ist das EEG. In der Regel besteht beim Delir eine Verlangsamung mit generalisierten Theta- oder Delta-Wellen und Verlust der Reaktivität auf Augenöffnen und Schließen (Ausnahme: Bei Entzugsdelirien auf Alkohol und Sedativa besteht vermehrte schnelle Beta-Aktivität und niedrige Voltagage). Das EEG unterscheidet sonst aber nicht zwischen motorischen Subtypen.

### Diagnose nach ICD-10: leichte oder schwere Symptome in jedem der folgenden Bereiche

1. Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit (u.a. reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit auszurichten, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und umzustellen.)
2. Globale Störung der Kognition (Wahrnehmungsstörungen, oft optische Halluzinationen, Auffassungsstörungen, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Orientierung)
3. Psychomotorische Störungen (Hypo- oder Hyperaktivität)
4. Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, fluktuierender Verlauf
5. Affektive Störungen (z. B. Depression, Angst, Reizbarkeit, Apathie, Ratlosigkeit)

Zu den wichtigen Differentialdiagnosen zählt die Lewy-Body-Demenz. Diese zeigt Ähnlichkeiten zu Delirien wie visuelle Halluzinationen, fluktuierende kognitive Störung und Verlangsamung des EEG. Die Lewy-Body-Demenz kann diagnostiziert werden, wenn keine Ursache für ein Delir gefunden wird und extrapyramidale Symptome bestehen. Es ist assoziiert mit schwerer Degeneration von cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn, und die Symptomatik kann sich unter cholinergischer Stimulation mit Donezepil (Aricept®) bessern. Die Unterscheidung zu Delirien ist insbesondere deshalb wichtig, da bei einer LBD eine Intoleranz auf Neuroleptika besteht.

### Ätiologie – delirogene Prädiktionierung

Prädisponierende Faktoren, die ein Delir begünstigen, sind ein höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, zerebrovaskuläre Schädigungen, vorbestehende kognitive Defizite, sensorische Einschränkungen, neurologische und psychiatrische Multimorbidität, kardiovaskuläre Erkrankungen, v.a. Infektionen, substanzabhängige Störungen, wobei eine Polypharmazie ebenfalls das Risiko für das Auftreten eines Delirs steigert. Diese Faktoren können im Sinne einer delirogenen Prädiktionierung Delirzustände begünstigen oder auslösen. Insbesondere im Rahmen von außergewöhnlichen Belastungssituationen wie sie peri- oder postoperativ auftreten (Stress, Hypoxie, Blutzuckerschwankungen, metabolische und kardiopulmonale Spitzenbelastungen etc.), kommt es auch bereits unter geringeren Belastungen zu einer Erschöpfung der a priori eingeschränkten zerebralen Reservekapazität und letztendlich zu einer subkritischen zerebralen Sauerstoff- und Glukoseversorgung. So reichen bei älteren Patienten schon Harnwegsinfekte oder Elektrolytentgleisungen aus, um ein Delir hervorzurufen<sup>16,17</sup>.

### Neuropathophysiologie

Studien, die sich mit der Frage pathophysiologischer Zusammenhänge bei Delir beschäftigen, sind leider nur spärlich vorhanden, auch das Verständnis der Zusammenhänge und der Bedeutung neuroanatomischer bzw. biochemischer Strukturen und Transmittersysteme mit psychopathologischen Zustandsbildern ist bislang nur bruchstückhaft<sup>12</sup>. Die Regulierung und Kontrolle der Aufmerksamkeit wird über zwei neuronale Netzwerke reguliert, wobei das eine eher diffus lokalisiert ist und sich thalamischer und bihemisphärischer Verbindungen bedient. Das zweite zeichnet sich durch eine eher fokale Rekrutierung frontaler, parietaler Areale vorwiegend im Bereich der rechten Hemisphäre aus<sup>18</sup>. Beim Delir kommt es zu einer tiefgreifenden Störung höherer kortikaler aber auch subkortikaler, thalamischer, zerebellärer Funktionen und Hirnstamm-Regionen. Es ist heute bekannt, dass höhere kortikale Funktionen nicht auf beiden Seiten gleich symmetrisch vertreten sind<sup>19</sup>. Im Sinne einer Hemisphärendominanz geht man davon aus, dass insbesondere die nichtdominante Seite (z.B. bei Insulten im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media) eine wichtige Rolle in der Ausbildung spezifischer Symptome einnimmt<sup>20</sup>. Lateralisationsphänomene konnten auch anhand verschiedener Befunde aus der Bildgebung bestätigt werden<sup>21</sup>. So stellt beispielsweise die Integration neuer Sinnesindrücke insbesondere eine Funktion des rechten Präfrontalkortex dar<sup>22</sup>. Die Schwierigkeit für delirante Patienten bei der räumlichen Orientierung in einer nichtvertrauten Umgebung oder das Unvermögen bekannte Gesichter zu erkennen, sind ebenfalls Funktionen der rechten Hirnhälfte und konnten in neuropsychologischen Tests selektiv nachgewiesen werden<sup>23,24</sup>.

Aus biochemischer Sicht ist für das Verständnis von Verwirrheitszuständen die Kenntnis der Theorie der cholinerg-

aminergen Gleichgewichtsstörung von grundlegender Bedeutung. Es ist allgemein bekannt, dass Substanzen mit einer anticholinergen Wirkung Delirien auslösen können<sup>25</sup>. Zum einen führen zahlreiche Risikofaktoren des Delirs (höheres Lebensalter, vorbestehende kognitive Defizite, metabolische und strukturelle Hirnschädigungen etc.) zu einem cholinergen Defizit. Zum andern findet sich eine klare Korrelation zwischen einer hohen anticholinergen Serumaktivität mit dem Schweregrad deliranter Zustandsbilder. Darüber hinaus ist es aus vereinzelt Fallberichten bekannt, dass Acetylcholinesterase-Hemmer zu einer Linderung der deliranten Symptomatik beitragen können<sup>26</sup>. Dem cholinergen Defizit steht eine dopaminerge Hyperaktivität gegenüber, sodass sowohl eine cholinerge Hypoaktivität als auch eine dopaminerge Überaktivität zu kognitiven und verhaltensmäßigen Auffälligkeiten führen kann<sup>27</sup>. Beide Transmittersysteme stehen durch eine vielfältige, teilweise reziproke Interaktion miteinander in Verbindung. So blockieren Dopamin-D2-Rezeptoren die Freisetzung von ACh, während D1-Rezeptoren die Freisetzung von ACh fördern. Es ist bekannt, dass eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren durch klassische Neuroleptika nicht nur zu einer Blockade dopaminergere Rezeptoren führt, sondern auch mit einer erhöhten ACh-Freisetzung verbunden ist<sup>19</sup>. Neben diesen beiden Überträgersubstanzen haben auch Serotonin, Noradrenalin, Glutamat sowie GABA einen weiteren modulierenden Effekt auf zerebrale Funktionsstörungen, da sie entweder direkt oder indirekt an der Auslösung von Delirien beteiligt sein können.

## Therapie

Ein Delir sollte immer als potenziell lebensbedrohlicher Zustand interpretiert und entsprechend behandelt werden, da es mehrere Sofortmaßnahmen erfordert. Allen voran sollten nicht unbedingt notwendige Medikamente, insbesondere jene mit einem anticholinergen Potenzial, abgesetzt werden, eine Überwachung der Vitalparameter des Patienten eingesetzt und eine Aufklärung der zugrunde liegenden Ursachen angestrebt werden. Neben der symptomatischen Therapie zur Stabilisierung der Vitalparameter ist die Behandlung ausgeprägter Unruhe, einer Verwirrtheit, Halluzinationen oder psychotischer Zustandsbilder erforderlich<sup>28</sup>.

Am längsten hat sich der Einsatz von Neuroleptika bewährt, obwohl hier eine entsprechend fundierte Datenlage dieses Vorgehen nicht definitiv unterstützt. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für den Einsatz von Haloperidol vor. Es ist parenteral verfügbar, nicht kardiotoxisch, senkt den Blutdruck nicht und wirkt in niedriger Dosierung nur gering anticholinerg. Da es jedoch zu extrapyramidal-motorischen Störungen sowie zu einem malignen neuroleptikainduzierten Syndrom führen kann, ist sein Einsatz bei zerebraler Vorschädigung mit besonderer Vorsicht abzuwägen<sup>19</sup>. Hier gilt heute atypischen Neuroleptika, v.a. Risperidon, besonderes Interesse, da sie sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit auszeichnen. Allerdings ist bislang die Studienlage als sehr begrenzt zu bezeichnen und überwiegend auf Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen beschränkt<sup>29</sup>. In einer rezenten Cochrane-Metaanalyse, die den Einsatz von Haloperidol versus Atypika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Haloperidol in niedriger Dosierung (< 3 mg/Tag) zu keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen führt, in höheren Dosierungen jedoch zu einem gehäuftem Auftreten von Parkinsonsymptomen beitrug<sup>30</sup>. Die üblicherweise in der Literatur angegebenen Dosierungen für Haloperidol (z.B. 5–10 mg alle 6 h) scheinen daher aus heutiger Sicht hinterfragbar<sup>31</sup>. Quetiapin, für das bislang ebenfalls nur einzelne Fallberichte vorliegen<sup>32</sup>, wurde in der Cochrane-Analyse ebenfalls untersucht, jedoch konnten aufgrund der mangelnden Daten keine definitive Aussage oder klinische Empfehlungen abgegeben werden.

Für den Einsatz von Benzodiazepinen ergibt sich derzeit ebenfalls kaum eine begründende Datenlage. Sie sollten immer unter dem Aspekt einer Atemdepression betrachtet werden und nur nach strenger Indikation (z.B. Alkoholdelir) zum Einsatz gelangen. Ebenso gibt es für den Einsatz zur Behandlung vegetativer Symptome mit dem noradrenergen Alpha-Agonisten Clonidin nur begrenzte Evidenz. Einen interessanten Ansatz stellt die Pharmakotherapie deliranter Bilder durch den Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern dar, jedoch rechtfertigt die derzeitige Datenlage keinesfalls ihren routinemäßigen Einsatz<sup>33</sup>.

Unter den nichtpharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten sind vor al-

lem milieutherapeutische Verfahren von Bedeutung. Besonders wichtig sind die Vermittlung von Orientierungshilfen, die Strukturierung des Umfelds und die Förderung der Eigenständigkeit des Patienten. Förderlich sind z.B. eine intensive Kontaktpflege, das Vermeiden einer sensorischen Deprivation, die Unterstützung des physiologischen Biorhythmus sowie eine frühe Mobilisation<sup>34,2</sup>. Bei hospitalisierten Patienten nach einer Hüftfraktur hat sich gezeigt, dass tägliche, proaktive geriatrische Konsiliarbesuche und die enge Überwachung und Behandlung potenziell delirogener Faktoren im Vergleich zu einer regulären Betreuung eine signifikante Reduktion der Delirhäufigkeit, insbesondere aber auch eine Verringerung des Schweregrad eines Delirs ermöglicht. Die number needed to treat belief sich in der Studie auf sechs, d.h. sechs Patienten mussten durch die Intervention behandelt werden, um ein Delirium zu vermeiden<sup>35</sup>. In einer nichtrandomisierten Untersuchung<sup>36</sup> an 852 über 70-jährigen Patienten, die mehrere Tage stationär betreut wurden, wurde ein anhand bekannter und klinisch beobachtbarer Risikofaktoren erstelltes Interventionsprogramm getestet, das zu einer signifikanten Reduktion von Delirien führte: So entwickelten nur noch 10% der so behandelten Patienten ein Delir im Vergleich zu 15% ohne diese Interventionen.

## Literatur beim Verfasser

*Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc  
 Ärztlicher Direktor  
 Kur- und Rehabilitationszentrum  
 Klinik Pirawarth  
 Vorstand der Abteilung  
 für neurologische Rehabilitation  
 Kurhausstraße 100  
 A-2222 Bad Pirawarth  
 Tel.: +43/2574/29 160-515, Fax: Dw -60  
 winkler@klinik-pirawarth.at  
 www.klinik-pirawarth.at*