

Aus der Abteilung für Neurologie am St. Elisabeth-Krankenhaus, Wittlich

**Ursachen akuter Verwirrheitszustände als
Aufnahmegrund in die akutneurologische
Klinik – eine retrospektive Kohortenstudie**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2009

von Vsevolod Shabarin

geboren in Magadan

Dekan:	Prof. Dr. med. Christoph Peters
1. Gutachter:	PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Michael Huell

*„... Die Begriffe Bewusstlosigkeit, Minderung und Veränderung des Bewusstseins entspringen den Eindrücken am Krankenbett ... Wir sprechen ... von Bewusstseinminderung, wenn sich psychisches Leben nur mühsam, dürftig, vereinfacht und primitiv äußert. Der Eindruck der Bewusstseinsveränderung ergibt sich, wenn wir Tun und Lassen, Reden und Denken und emotionelle Äußerungen eines Menschen, der noch vor kurzem einer war, wie wir sind, plötzlich nicht mehr verstehen und nicht mehr nachfüllen können, wenn er selbst einfache Wahrnehmungen nicht wie wir beachtet, Wahrnehmungen und Vorstellungen durcheinander bringt und seine Stellung in Ort, Zeit und Situation kaum mehr berücksichtigt. In der einfachen Verwirrtheit geht der Zusammenhang der psychischen Vorgänge, im Denken, Erinnern und Wahrnehmen, verloren, ohne dass Sinnestäuschungen und wahnhafte Vorstellungen auftreten würden...“
(Eugen Bleuler)*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Historischer Rückblick	3
1.2	Definitionen.....	4
1.3	Pathophysiologie - Übersicht	5
1.4	Ursächliche Erkrankungen.....	5
1.4.1	Septische Enzephalopathie	5
1.4.2	Demenz	7
1.4.3	Transiente globale Amnesie	8
1.4.4	Metabolische und sonstige internistische Ursachen von Verwirrtheitszuständen	9
1.4.5	Pharmakogene Ursachen	13
1.4.6	Schlaganfall.....	14
1.4.7	Herpes-Enzephalitis.....	15
2.	Methodik	16
2.1	Datenbasis.....	16
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3	Datenerhebung.....	17
3.	Ergebnisse	19
3.1	Demographische Daten	19
3.2	Ursachen akuter Verwirrtheitszustände	20
3.2.1	Zahlenmäßige Verteilung.....	20
3.2.2	Demenz	23
3.2.3	Transiente globale Amnesie (TGA).....	24
3.2.4	Medikamentös verursachte Verwirrtheitszustände.....	24
3.2.5	Schlaganfall / TIA.....	26
3.2.6	Tumoren	28
3.2.7	Subduralhämatom	31
3.2.8	Meningitis	32
3.2.9	Enzephalitis	33
3.2.10	Internistische Ursachen.....	34
3.2.11	Alkoholentzugsdelir und akute Alkoholintoxikation	35
4.	Schlussfolgerungen	38
4.1	Diagnostische Wertigkeit von klinischen Zeichen bei akuten Verwirrtheitszuständen.....	38
4.2	Diagnostische Wertigkeit bildgebender Diagnostik (CT, MRT) bei akuten Verwirrtheitszuständen	39
4.3	Konsequenzen für die rationale Diagnostik von akuten Verwirrtheitszuständen	42
4.4	Methodische Einschränkungen	45
4.4.1	Einschlusskriterien	45
4.4.2	Standardisierung der Diagnosen.....	45

4.4.3	Ausschluß morphologischer Läsionen	46
4.4.4	Ausschluß entzündlicher ZNS-Erkrankungen.....	46
5.	Zusammenfassung.....	47
6.	Literatur.....	48
7.	Danksagungen	58

1. Einleitung

1.1 Historischer Rückblick

Globale und akut einsetzende Störungen der kognitiven Funktionen wurden bereits vor über 2000 Jahren beobachtet und zum Teil systematisch untersucht. So finden sich bei *Hippokrates* oder *Celsus* erste Abhandlungen über das Thema in Zusammenhang mit dem damals verwendeten Begriff „Phrenitis“⁷⁷.

Karl Bonhoeffer beschrieb im Jahre 1908 „akute exogene Reaktionstypen“. Dabei handelt es sich nach seiner Definition um akut beginnende, reversible Symptome wie Delir, Halluzinose, Erregungs- bzw. Dämmerzustände und Amentia, die als „gemeinsame Endstrecke zerebraler Reaktionsbereitschaften“ ein unspezifisches Verlaufsmuster aufweisen und als Leitsymptome eine getrübe Bewusstseinslage haben. Die Bezeichnung „exogen“ stammt hier aus der früheren Vorstellung, dass der Körper für die Psyche zur Außenwelt gehöre. Die akuten „exogenen“ psychischen Störungen vor dem Hintergrund einer körperlichen Erkrankung wurden als „symptomatische Psychosen“ zusammengefasst. Karl Bonhoeffer kam im Laufe seiner Beobachtungen zu der Erkenntnis, dass das Erscheinungsbild einer „Begleitpsychose“ für die verursachenden körperlichen Erkrankungen nicht spezifisch ist¹¹.

Die Weiterentwicklung dieser Beobachtungen findet sich bei *Eugen Bleuler* (1916). Er stellte fest, dass das ätiologisch unspezifische akute organische Psychosyndrom (oder das „hirnorganische Psychosyndrom“) in Zusammenhang mit einer chronischen diffusen Hirnschädigung zu sehen ist¹¹.

Manfred Bleuler entwickelte 1951 diese Vorstellung weiter. Er definierte als Leitsymptome dieser Störung

1. eine „allgemeine Minderung psychischen Lebens“ (Bewusstseinsstörungen),
2. eine „Verwirrung psychischen Lebens“ (z.B. Dämmerzustände und Halluzinosen) und
3. eine „Verarmung psychischen Lebens“ (Störungen des Gedächtnisses und der Gedankenabläufe).

Ferner grenzte er die Folgen einer chronischen umschriebenen Hirnschädigung als „hirnlokales Psychosyndrom“ ab.

Von *Kurt Schneider* wurde im Jahre 1948 der Begriff der „körperlich begründbaren Psychose“ als ein hirnorganisches Psychosyndrom, das sich auf dem Hintergrund einer körperlichen Erkrankung entwickelt, eingeführt. Er definierte dafür folgende Kriterien¹²¹:

1. Vorliegen relevanter, eindeutig ursächlicher („belangvoller“) körperlicher Befunde

2. Nachvollziehbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten des körperlichen Befundes und der Entwicklung der Psychose
3. Parallelität der Verläufe der körperlichen Erkrankung und der Psychose
4. Besserung der psychiatrischen Symptome nach hinreichender Behandlung der körperlichen Erkrankung

Von den oben genannten Syndromen wurde von *H.H. Wieck* im Jahre 1961 das „Durchgangssyndrom“ abgehoben – eine Störung, die im Wesentlichen die bereits von *K. Bonhoeffer* postulierten Kriterien erfüllt, jedoch keine Bewusstseinsstörung aufweist.

Schließlich wurde von *Z.J. Lipowski* 1990 die Definition einer „organischen psychischen Störung“ als eine akut einsetzende, prinzipiell reversible, mit Bewusstseinsstörung verbundene und auf eine diffuse beziehungsweise fokale Hirnschädigung oder körperliche Erkrankung zurückzuführende Psychopathologie gegeben. Hierunter werden ferner viele sich als reaktiv auf eine psychische Belastung entwickelnde Krankheiten zusammengefasst⁷⁶.

1.2 Definitionen

Im englischen Sprachraum werden „akute Verwirrtheit“ (acute confusion) und „Delir“ (delirium) synonym behandelt. Dementsprechend bezieht sich die DSM-IV-Definition auf „delirium“.

Delir wird nach DSM-IV-Kriterien wie folgt definiert:

1. Eine Bewusstseinsstörung mit einer Minderung der Aufmerksamkeit bzw. einem Unvermögen, die Aufmerksamkeit auf das gegenwärtige Geschehen zu richten, und diese über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten.
2. Es liegt eine globale Störung der Kognition mit Illusionen, Halluzinationen, Wahn, Orientierungsstörung, Sprachstörung oder Störung der Merkfähigkeit vor. Ausgeschlossen sind die Symptome, die allein durch das Vorliegen einer Demenz erklärt werden können.
3. Ein rascher (Stunden bis wenige Tage) Beginn der Symptomatik, ggf. mit Schwankungen des Zustandes im Verlauf wird vorausgesetzt.
4. Vorliegen einer ursächlichen oder einer entscheidend mitwirkenden systemischen oder cerebralen Erkrankung ist obligat.

Es ist zu ergänzen, dass beim Delir auch weitere Symptome beobachtet werden können. Dazu zählen z.B. produktiv-psychotische Symptome wie Halluzinationen, vegetative Symptome (Hyperhydrosis, Mydriasis, Tachykardie, Tremor) und neurologische Symptome wie Ataxie, Dysarthrie, Apraxie oder Myoklonien⁵².

Im ICD-10 wird Delir definiert als ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom bei dem gleichzeitig

1. Bewusstseinsstörungen

2. Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik und der Emotionalität und
3. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (bis hin zu kompletten Tag-Nacht-Umkehr)

auftreten.

Im deutschen Sprachraum wird der Begriff „Delir“ häufig in einer eingegrenzten Bedeutung verwendet und bezeichnet einen akuten Verwirrheitszustand entweder als Folge einer Entzugssymptomatik (v.a. Alkohol, aber auch Schlaf- und Beruhigungsmittel) oder mit assoziierten vegetativen Symptomen.

1.3 Pathophysiologie - Übersicht

Eine kurze Zusammenstellung der pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer akuten Verwirrtheit führen können, bietet das unten abgebildete Schema (Abb. 1). Die einzelnen pathophysiologischen Mechanismen werden in den entsprechenden Kapiteln diskutiert.

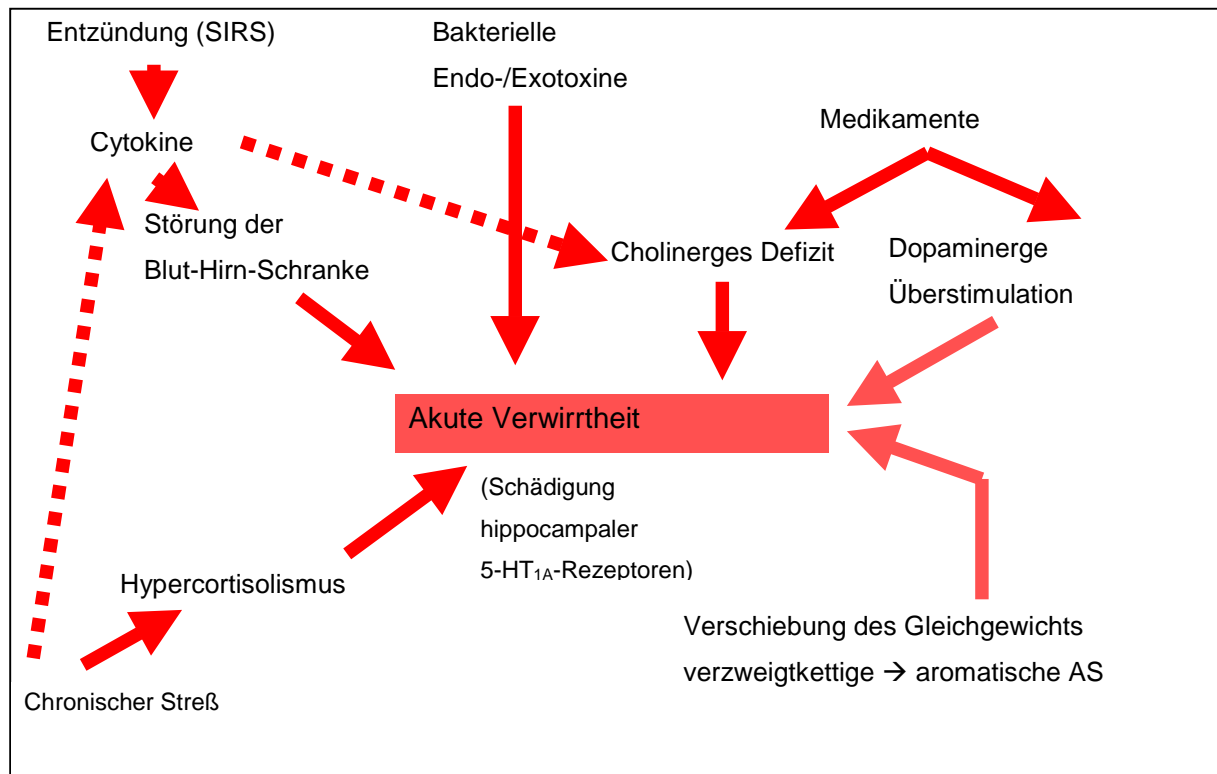


Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten Verwirrtheit

1.4 Ursächliche Erkrankungen

1.4.1 Septische Enzephalopathie

Sepsis ist in 10-50% der Fälle die Todesursache bei Intensivstations-Patienten. Die Häufigkeit der Entwicklung neuropsychologischer Symptome, die von leichter kognitiver Beeinträchtigung

über Delirium bis Koma reichen können, wird mit bis zu 71% angegeben¹²³. Faktoren, die den Verlauf negativ beeinflussen, sind in erste Linie fortgeschrittenes Alter, schwerwiegende zugrundeliegende Erkrankung, Fehlernährung und Alkoholabusus¹⁰⁶. Diejenigen Patienten, die eine akute kognitive Beeinträchtigung erst während der Sepsis entwickeln, zeigen insgesamt eine etwas erhöhte Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit Verwirrtheit auf Basis bereits vorbestehender hirnorganischer Pathologie (Demenz), vermutlich dadurch, daß letztere eine niedrigere Schwelle für die Entwicklung eines Verwirrheitszustandes haben. Patienten ohne jegliche kognitive Beeinträchtigung bei Sepsis haben eine günstigere Prognose¹³².

Die septische Enzephalopathie kann definiert werden als potentiell reversible, diffuse Störung der Funktion des Zentralnervensystems, die nicht durch eine direkte Infektion des Gehirns verursacht wird, sondern sich durch „Fernwirkung“ der Neurotoxine entwickelt²⁴. Die Erkrankung tritt auch auf der Basis eines SIRS nicht-infektiöser Genese (zum Beispiel bei schweren Verbrennungen oder akuter Pankreatitis)¹²³. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose⁸⁶.

Die Pathophysiologie der septischen Enzephalopathie ist nach wie vor nicht lückenfrei geklärt. Die Prozesse umfassen nach^{108 73 43 28}:

- Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren (TNF- α , Interleukine, PAF) und freien Radikalen mit direkter Wirkung auf das cerebrovaskuläre Endothel und Astrozyten
- Zirkulationsstörungen und vasogenes zerebrales Ödem als Folge hiervon
- Neuroinflammation, bei längerem Anhalten Degeneration
- Neurotransmittergleichgewichtsstörungen (z.B. Bildung falscher Neurotransmitter oder erhöhte Permeabilität für GABA)

Aus der diffusen Störung der Gehirnaktivität lassen sich die klinischen Leitsymptome ableiten: progrediente Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörungen, die von Außenstehenden als Verwirrtheit wahrgenommen werden bis hin zu quantitativen Bewusstseinsstörungen (in ca. 17% der Fälle) mit Vigilanzminderung bis hin zum Koma. Ein Delirium kann sogar der Ersymptom einer beginnenden Sepsis sein und den eigentlichen Grund für die Arztkonsultation darstellen. Epileptische Anfälle, Myoklonien oder gar fokale neurologische Ausfälle werden extrem selten beobachtet und sollten stets Anlass zur Überprüfung der Diagnose sein^{24 133}. Wichtiges diagnostisches Instrument für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung ist das EEG. Es zeigen sich eine generalisierte Verlangsamung, die der Schwere der Beeinträchtigung proportional ist¹⁴¹.

Obwohl prinzipiell reversibel, kann die Erkrankung jedoch auch zu dauerhaften kognitiven Defiziten wie Konzentrations-, Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsstörungen bis hin zum globalen Verlust der kognitiven Funktionen führen¹³³.

Im allgemeinmedizinischen Krankengut werden viel häufiger mildere Formen der mit einer infektassoziierten Enzephalopathie beobachtet. Vor allem ältere Patienten, aber auch jüngere Kranke mit vorbestehender neurologischer Erkrankung (zum Beispiel Multiple Sklerose oder

Morbus Parkinson) sind davon betroffen. Die am häufigsten beobachtete auslösende Erkrankung ist ein Harnwegsinfekt. Die Patienten werden dann mit Angabe einer Allgemeinzustandsverschlechterung eingewiesen, die sich nach neurologischer Untersuchung als leichte kognitive Beeinträchtigung oder Delir (nahezu ausschließlich ältere Patienten) herausstellt. Unter antibiotischer Infektbehandlung, Fieberkontrolle und hinreichender Flüssigkeitssubstitution kann in den meisten Fällen rasch eine restitutio ad integrum erreicht werden.

1.4.2 Demenz

Als Demenz bezeichnet man eine erworbene und anhaltende globale geistige Beeinträchtigung, die charakterisiert ist durch eine Gedächtnisstörung verbunden mit Dysfunktion von mindestens einer weiteren Teilleistung des Zentralnervensystems, und die zu einer deutlichen Beeinträchtigung im alltäglichen Leben führt (WHO-Definition). Es werden drei Formen der Erkrankung unterschieden: kortikale, subkortikale und frontale Demenz. Die kortikale Demenz wird durch Hirnwerkzeugstörungen wie Sprachstörungen, Apraxie, Dyskalkulie bestimmt. Das Tempo im Sprechen, Handeln und Denken und der Antrieb sind meist erhalten. Bei der subkortikalen Demenz sind vorrangig zentral-exekutive Funktionen in Mitleidenschaft gezogen, während die Werkzeugleistungen wie Sprache oder Orientierung entweder wesentlich weniger beeinträchtigt oder zunächst ganz intakt bleiben. Die frontale Demenz führt zu einer ausgeprägten Störung des Antriebs, der Persönlichkeit und des abstrakten, zielgerichteten, vorausplanenden und angestregten Denkens. Sprachliche und visuell-räumliche Leistungen sind bei dieser Form am wenigsten beeinträchtigt.

Die Inzidenz neu-diagnostizierter Demenzen nimmt mit dem Alter zu. Ferner sind Frauen deutlich häufiger betroffen. So beträgt die Inzidenz in der Gruppe der 75-79-jährigen 19.6 bei Frauen und 12.4 bei Männern pro 1.000 Person-Jahre, wohingegen sie in der Gruppe der über 95-jährigen mit bereits 86.7 für Frauen und 15.0 für Männer angegeben wird³⁷. Unterscheidet man die Haupttypen nach ihrer Häufigkeit, so können folgende Zahlen angegeben werden: die Inzidenz-Rate der Alzheimer-Erkrankung beträgt 4.9 pro 1000 Personen-Jahre, während sie für vaskuläre Demenz 2.6 pro 1000 Personen-Jahre beträgt. Die Inzidenz nicht klassifizierter Demenzen beträgt 19 pro 1000 Personen-Jahre²³. Bezogen auf Deutschland lässt sich eine Verdoppelung der Prävalenz der Demenzerkrankungen in den nächsten 20 Jahren vorher-sagen, was die Forderung nach einer verbesserten integrierten Versorgung der Erkrankten unterstreicht⁵⁸.

Die Assoziation zwischen der Entwicklung eines Delirs bei vorbestehender Demenz und Hinzukommen einer akuten Allgemeinerkrankung ist ein bekanntes medizinisches Problem. In Studien, die zwischen 1966 und 2002 publiziert wurden, wird die Prävalenz des Delirs in Assoziation mit Demenz mit 22% bis 89% angegeben³², hingegen ist sie bei Patienten außerhalb eines Krankenhauses unter 0.5%⁵. Die Häufigkeit der Demenz bei deliranten Patienten wird mit bis 70% angegeben⁶⁹. Sowohl fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre) als auch

das weibliche Geschlecht sind Risikofaktoren für Entwicklung von akuten Verwirrheitszuständen, wobei der Ausprägungsgrad mit der Schwere der vorbestehenden kognitiven Beeinträchtigung direkt korreliert^{87 25}. Patienten ohne Demenz entwickeln delirante Zustände wesentlich seltener, die Prognose ist jedoch bei diesem Patientenkollektiv wegen der schwereren zugrunde liegenden Erkrankungen schlechter^{59 5}. Das Auftreten eines Delirs bei einem Patienten mit Demenz ist mit einer 2.65-mal höheren Sterbewahrscheinlichkeit (im Vergleich zu nicht-dementen Patienten ohne Delir) innerhalb der nächsten 5 Jahre verbunden¹³⁷.

1.4.3 Transiente globale Amnesie

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist eine akut einsetzende Störung aller Gedächtnisfunktionen. Während der Attacke besteht vor allem eine Störung des deklarativen Gedächtnisses, wobei die Merkspanne für neue Inhalte 30-180 Sekunden beträgt. Dies führt dazu, dass die Betroffenen zu Zeit und Situation desorientiert sind. Die Orientierung zur Person ist bei einer TGA immer erhalten. Es besteht ferner eine retrograde Amnesie, die die Inhalte der jüngsten Vergangenheit betrifft. Komplexe, zuvor gelernte Inhalte können dagegen wiedergegeben werden. Ferner kann es zu unspezifischen Begleitsymptomen wie leichter Übelkeit und Schwindel oder Kopfschmerzen kommen. In einer Studie mit 57 TGA-Fällen¹²⁰ zeigten 23% der Patienten vegetative Symptome wie Schwitzen, Tachykardie, Hitzegefühl, Blässe, Diarrhoe oder Polyurie. Die durchschnittliche Dauer der Gedächtnisstörung beträgt 6-8 Stunden, wobei die Symptomatik nach den Diagnosekriterien (s.u.) innerhalb von 24 Stunden abgeklungen sein soll. Die Inzidenz beträgt 5-10/100 000 pro Jahr¹¹⁴. 75 % der Patienten mit TGA sind zwischen 50 und 70 Jahre alt, Frauen und Männer sind nach neueren Studien ungefähr gleich häufig betroffen¹⁰⁹; frühere Untersuchungen¹²⁰ zeigten ein Verhältnis M:F von 25:32. Bei 18% der Betroffenen kommt es mehr als ein mal zu einer TGA³⁹.

Die Diagnose wird klinisch an Hand einer neurologischen und einer orientierenden neuropsychologischen Untersuchung gestellt. Von Caplan, Hodges und Warlow^{53 54 19} wurden folgende Diagnosekriterien definiert:

1. Akut beginnende und ausgeprägte Neugedächtnisstörung,
2. Dauer mindestens 1 Stunde, Rückbildung innerhalb von 24 Stunden,
3. Fehlen fokal-neurologischer Symptome und zusätzlicher kognitiver Defizite,
4. Fehlen einer Bewusstseinsstörung oder Desorientierung zur Person,
5. Kein vorangehendes Trauma oder Epilepsie.

Die Pathophysiologie der TGA ist noch nicht vollständig geklärt. Als gemeinsame pathophysiologische Endstrecke wird eine vorübergehende Funktionsstörung mediobasaler Temporallappenanteile unter Beeinflussung des Hippocampus postuliert⁷⁰. Bei 12-30% der Patienten findet sich eine positive Migräneauamnese, bei 10% werden Kopfschmerzen während oder nach der Attacke beobachtet. Dies führte zur Vermutung einer „spreading depression“, die

allerdings bis dato nur tierexperimentell bei Ratten festgestellt werden konnte. Eine transiente globale Amnesie stellt also nach heutiger Auffassung kein Migräne-Äquivalent dar ^{120 42 99}.

Des Weiteren wurden „Valsalva-ähnliche Atemmuster“ (z.B. beim Joggen oder nach Geschlechtsverkehr) vor der TGA Attacke beschrieben – bei 44% der Betroffenen ¹¹⁵. Es wurden auch einige Fälle von TGA nach Einnahme von Sildenafil berichtet ¹¹⁶. Bei Patienten mit TGA findet sich doppler-/duplexsonographisch eine signifikant erhöhte Insuffizienz der V. jugularis-Klappe (75 % versus 37 % in der Nicht-TGA-Kontrollgruppe) ^{97 81 122}. Auch die MRA der V. jugularis zeigte bei über 50% eine venöse Kongestion, während diese in der Kontrollgruppe nicht beobachtet wurde ²¹. Diese Befunde sprechen für das Vorhandensein einer transienten venösen Abflußstörung als Ursache der TGA.

Das Vorliegen einer emotionalen Belastung vor der TGA-Attacke und ein signifikant häufigeres Auftreten der TGA bei Patienten mit phobischen/ängstlichen Persönlichkeitsmerkmalen oder psychiatrischen Vorerkrankungen (39,2 % mit TGA versus 13,7 % mit TIA) führten auch dazu, dass eine mögliche Auslösung durch psychische Faktoren vermutet wurde ^{60 103}.

In wieweit paradoxe Hirnembolien für das Auftreten der TGA verantwortlich sind, bleibt noch offen. Die Betroffenen zeigen eine um 30 % höhere Prävalenz von Vorhofseptumdefekten im Vergleich zur Normalbevölkerung ⁶⁸. Da aber im MRT nachgewiesene Veränderungen bei TGA einem sehr ähnlichen Muster folgen und kein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei TGA-Patienten beobachtet wurde, erscheint diese Hypothese eher unwahrscheinlich.

TGA ist eine klinisch gestellte Diagnose. Jedoch kann auch zerebrale Bildgebung unterstützend oder zum Ausschluss einer schwerwiegenderen Pathologie herangezogen werden. Das MRT-DWI zeigt bei über 50% der Patienten eine Diffusionsstörung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn im Hippocampus ⁷². In T2-Sequenzen lassen sich noch 4-6 Monate später kleine hippocampale Läsionen (vor allem in CA1-Region) nachweisen ⁹⁴. Neuropsychologische Testbatterien zeigen sowohl in Akutphase als auch noch Tage bis Monate nach dem Ereignis Störungen des non-verbale Langzeitgedächtnisses ⁶⁷. Das EEG zeigt bei der TGA keinen richtungweisenden pathologischen Befund, ist jedoch zur Abgrenzung gegen ein amnestisches Syndrom im Rahmen eines komplex-partiellen Anfalls wichtig. In einzelnen Fällen wurde eine Verlangsamung über temporo-frontalen Ableitungen beschrieben ^{61 111}.

1.4.4 Metabolische und sonstige internistische Ursachen von Verwirrheitszuständen

Nahezu jede internistische Erkrankung kann unter ungünstigen Umständen bzw. bei Vorliegen einer erhöhten Vulnerabilität (klassischerweise Demenz oder diffuse Hirnschädigung) mit einem Verwirrheitszustand einhergehen. Eine Übersicht der häufigsten Ursachen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Internistische Ursachen von Verwirrheitszuständen (modifiziert nach ⁹⁶)

Hypoxämie: Lungenembolie COPD Hypoglykämie und Hyperglykämie

Exsikkose
 Anämie
 Elektrolytstörungen:
 Hyponatriämie und Hyponatriämie
 Hyperkalziämie
 Infekte:
 Pneumonien
 Harnwegsinfekte
 Sepsis
 Hypotonie (mit konsekutiver Hypoperfusion)
 Hypertonie (vor allem als akute hypertensive Entgleisung)
 Endokrinopathien (vor allem thyreogene)
 Akute abdominale Pathologie:
 Diverticulitis
 Appendizitis
 Mesenteriale Ischämie/ Mesenterialinfarkt
 Akute Pankreatitis
 Niereninsuffizienz / akutes renales Versagen
 Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom
 Leberfunktionsstörungen / akutes Leberversagen
 Herzerkrankungen
 akutes Koronarsyndrom/ Herzinfarkt
 Herzinsuffizienz, insbesondere im Stadium der akuten Dekompensation
 akute Rhythmusstörungen

1.4.4.1 Hypoxämie

Hypoxämie verursacht eine diffuse Funktionsstörung diverser Organsysteme. Das Gehirn mit seinem relativ hohen Energiebedarf ist auf eine kontinuierlich hohe Sauerstoffkonzentration im Blut angewiesen. Bei Krankheiten, die eine leichte Hypoxämie über längeren Zeitraum verursachen (COPD, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom) tritt langfristig eine subklinische Encephalopathie auf ⁷⁴. Anämie, als ein weiterer zu einer chronischen relativen Hypoxämie führender Faktor, ist besonders bei älteren Patienten ein Risikofaktor sowohl die Entwicklung von akuten Verwirrheitszuständen bzw. eines Delirs ⁶⁴ als auch möglicherweise für eine Demenz ⁶.

Kommt es zu einer akuten Hypoxämie, zum Beispiel in Folge einer Lungenembolie, können besonders bei älteren Patienten akute Verwirrheitszustände beobachtet werden ¹²⁵. Die relative Minderperfusion des Hirngewebes in Rahmen einer akuten und klinisch manifesten Arrhythmie ist für die Entwicklung der postsynkopalen Verwirrtheit mitverantwortlich ³.

1.4.4.2 Hypo- und Hyperglykämie

Hypoglykämie verursacht einen Energiesubstratmangel im Gehirn und kann eine akute Verwirrtheit als eines der Symptome aufweisen (sog. neuroglykopenische Symptome) ⁵¹. Besonders gefährdet sind Patienten, die chronische (z.B. nächtliche) hypoglykämische Episoden über längere Zeit erleben, da dadurch die physiologisch vorhandenen Vorboten der Entwicklung eines gefährlichen Energiesubstratmangels außer Kraft gesetzt werden. Die Ätiologie der Hypoglykämie bei Diabetikern ist in der Mehrzahl der Fälle eine unangepasste Insulin-Therapie ⁴⁸.

Bei einer Hyperglykämie, die meistens bei untertherapierten Diabetikern beobachtet wird, führt die pathologisch erhöhte Glucose-Konzentration im Blut zu einer Störung des Elektrolyt- und Säure-Base-Gleichgewichts mit einer konsekutiven Beeinträchtigung des mentalen Status¹³⁵.

1.4.4.3 *Exsikkose*

Der bei einer Exsikkose beobachtete Volumenmangel und daraus resultierende absolute Hypoperfusion und Zunahme der Blutviskosität ist eine der häufigsten Ursachen des Delirs in klinischer Praxis. Ferner kann eine Dehydratation zu Verschlechterung der vorbestehenden Niereninsuffizienz bis hin zum prärenalen Nierenversagen führen. Die Störung der cerebralen Funktionen, die durch Dehydratation herbeigerufen wird, ist möglicherweise komplexer als nur auf einer Hypoperfusion basierend. Ein Zusammenhang mit NOS-System wurde bis jetzt jedoch nur bei Ratten belegt¹⁴². Eine relative Hypoperfusion liegt bei einer Anämie vor, die ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von akuten Verwirrheitszuständen ist⁶³.

1.4.4.4 *Elektrolytstörungen*

Die am häufigsten in der klinischen Praxis beobachtete Elektrolytstörungen betreffen das Natrium. Leichte Störungen (≥ 130 mmol/l) verursachen üblicherweise keine neurologischen Symptome. Schwere Hypo- und Hybernatriämie kann zu akuten Verwirrheitszuständen führen¹¹⁰.

Weitere Elektrolytstörungen, die seltener akute Verwirrheitszustände auslösen können sind: Hyperkalzämie³⁸ (häufig mit Hyperparathyreoidismus vergesellschaftet⁵⁷); Hypomagnesiämie³⁴; Hypophosphatämie⁹⁵ und Hypokalzämie⁴⁰. Eine länger andauernde Hyperkalzämie kann zu einer hyperkalzämischen Enzephalopathie führen^{65 29}.

1.4.4.5 *Niereninsuffizienz*

Sowohl eine chronische Niereninsuffizienz als auch ein akutes renales Versagen können Verwirrheitszustände auslösen. Sogar eine Harnretention kann bereits zu einem deliranten Bild führen¹³⁹. Pathophysiologische Mechanismen, die bei einer Urämie in Gang gesetzt werden, umfassen chronische systemische Entzündungsreaktion und Hyperparathyreoidismus mit konsekutiver Hyperkalzämie^{14;36}. Im Verlauf kann sich eine urämischen Enzephalopathie entwickeln, die sich klinisch manifestiert in Hypo-/Parasthäsien, Tremor, Myoklonien bzw. Asterix, epileptischen Anfällen und diversen Beeinträchtigungen des mentalen Status, von milder kognitiver Beeinträchtigung bis hin zur Demenz^{83 79}. Bei durch Dialyse behandelten Patienten werden Delirien in Folge des Dialyse-Dysäquilibrium-Syndroms beobachtet, als dessen pathophysiologischer Mechanismus unter anderem die Entwicklung eines cerebralen Ödems bei langsamerer Elimination vom osmotisch wirksamem Kreatinin aus dem Hirngewebe gesehen wird^{33 128}.

1.4.4.6 Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen können Störungen des mentalen Status auslösen. Die Symptome sind mit der entsprechenden Behandlung potenziell reversibel. In der neuropsychologischen Testung (zum Beispiel Zahlenverbindungsaufgabe) können grenzwertige oder pathologische Befunde bereits vor der internistischen Manifestation erhoben werden („Minimal hepatic encephalopathy“) ⁴. Bei Fortbestehen der Erkrankungen entwickelt sich das Vollbild der hepatischen Encephalopathie mit folgenden, allerdings unspezifischen klinischen Charakteristika ^{49 140 28 22}:

1. Störungen des mentalen Status: Konzentrationsstörungen, Ruhelosigkeit, Verstimmtheit; Persönlichkeitsstörungen mit zunehmender Antriebslosigkeit bis hin zu Lethargie; Somnolenz; Koma
2. Extrapyramidale und cerebelläre Bewegungsstörungen: Myoklonien (positive und vor allem negative = Asterixis); Rigor; Hyperreflexie; in seltenen Fällen rasch progrediente spastische Paraparese
3. Epileptische Anfälle (selten) bis hin zum Status epilepticus

EEG-Befunde, die bei der unklaren klinischen Situation herangezogen werden, zeigen eine generalisierte Verlangsamung, die der Schwere der Encephalopathie direkt proportional ist, paroxysmale triphasische Wellen und gegebenenfalls epilepsietypische Graphoelemente. Die pathologischen Befunde sind mit der Stabilisierung der klinischen Situation des Patienten prinzipiell reversibel ^{22; 1 75}.

Die Pathophysiologie der hepatischen Encephalopathie ist multifaktoriell. Verminderte Elimination von im Darm gebildeten potenziell neurotoxischen Substanzen (vor allem Ammoniak) führt direkt zu Störungen der Energiegewinnung im Hirngewebe und zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine ⁴⁶. Weitere an der Entwicklung der hepatischen Encephalopathie beteiligte Mechanismen sind: vermehrtes Übertreten Benzodiazepin-ähnlicher endogener Substanzen, GABA und der Endocannabinoide ins Hirngewebe; Störungen des Aminosäuregleichgewichts im Gehirn mit konsekutiver Bildung „falscher“ Neurotransmitter; eine Astrozytenfunktionsstörungen mit Alzheimer-Typ-II-Astrozytose; eine NMDA-Rezeptor-Überstimulation-induzierte neuronale Apoptose; Hirnödem und Manganassimilation durch Ausfall von hepatobulbären Eliminationswegen ^{46 15 117 12 78 88 126}.

Zu einer akuten Verwirrtheit führen Krankheiten, die zu einer Dekompensation dieser Funktionsstörung führen. Dazu gehören vor allem: gastrointestinale Blutungen, Elektrolytstörungen, Medikamente (zum Beispiel Diuretika, Sedativa, Narkosemittel), Infektionen (insbesondere mit Sepsis als Komplikation), Obstipation oder Alkoholingestion ^{134 80 47}.

1.4.4.7 Blutdruckentgleisung

Eine akute hypertensive Entgleisung wird häufig von uncharakteristischen neurologischen Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen begleitet. Durch

akute Verwirrheitszustände manifestiert sich die bei einer malignen Hypertonie auftretende reversible posteriore Leukencephalopathie. Bei dieser Erkrankung kommt es über eine gestörte kapilläre Permeabilität mit vasogenem Hirnödem (Capillary-Leak-Syndrom) zu einer Hypoperfusion von Hirngewebe, die u.U. auch mit Hirninfarkten vergesellschaftet ist ⁹.

1.4.4.8 Endokrinopathien

Diverse Endokrinopathien können zur Entwicklung eines Delirs führen. Als Beispiele seien genannt: Hyperthyreoidismus ¹¹²; Hypothyreoidismus ⁹¹; Cushing-Syndrom und Hyperprolaktinämie ¹³¹.

1.4.4.9 Sonstige internistische Ursachen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes können klinisch mit akuten Verwirrheitszuständen einhergehen. So kann eine akute Pankreatitis einerseits zu Elektrolytstörungen führen, andererseits ist diese Erkrankung mit einem starken Schmerzsyndrom verbunden, was wiederum einen unabhängigen Risikofaktor für Delir darstellt ^{124 26 100}.

Weitere mögliche abdominell lokalisierte Auslöser für delirante Zustände sind zum Beispiel mesenteriale Ischämie (z.B. als Folge eines Bauchaortenaneurysmas) ⁴¹, Appendizitis, Divertikulitis ⁹⁶ oder Koprostase.

Kardiale Auslöser der akuten Verwirrheitszustände sind akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt ⁶² oder akut einsetzendes Vorhofflimmern ^{13 8}. Auch Herzinsuffizienz mit chronischer Stauung kann zu einem Verwirrheitszustand mit Normaldruck-Hydrozephalus-ähnlichen Begleitsymptomen führen ²⁰.

1.4.5 Pharmakogene Ursachen

Ein akuter Verwirrheitszustand ist eine potenzielle Nebenwirkung vieler in der klinischen Praxis gebräuchlicher Präparate, v. a. Substanzen mit der anticholinergen Wirkung/Nebenwirkung (Biperiden und andere Anti-Parkinson-Präparate, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva), NMDA-Antagonisten, Dopaminergika, Steroide, Diuretika, und Benzodiazepine.

Patienten, die an einem Morbus Parkinson erkrankt sind und L-Dopa oder Dopaminagonisten erhalten, entwickeln abhängig von Alter und Krankheitsdauer in 20-30 % der Behandlungsfälle (Streubreite in diversen Studien: 10-50%) psychotische Symptome, die sich in v. a. in visuellen Halluzinationen mit oder ohne Entwicklung eines Delirs und paranoiden Symptomen äußern. Infektionen und metabolische Störungen provozieren das Auftreten der Verwirrheitszustände.

Die Entwicklung von akuten Verwirrheitszuständen ist in der Mehrzahl der Fälle mit einem cholinergen Defizit assoziiert. Es ist daher naheliegend, dass das Verabreichen von Medikamenten mit anticholinerner Wirkung, besonders bei bereits bestehenden kognitiven Defiziten, das Risiko der Dekompensation der mentalen Funktionen bis hin zur Entstehung von Verwirrheitszuständen erhöht. Substanzen mit direkter bzw. möglicher anticholinerner Wirkung werden relativ häufig gegeben. So wird in Literatur die Häufigkeit der Verordnung dieser Stoffe

mit 20.7% angegeben, wobei die Medikamente mit „möglicher“ anticholinergem Aktivität 62.3% ausmachen versus 37.7% der Präparate mit „definitiver“ anticholinergem Aktivität ⁸⁵.

1.4.6 Schlaganfall

Patienten mit Schlaganfall entwickeln häufig eine mehr oder minder ausgeprägte Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen. 13 % der Patienten mit akutem Schlaganfall und nur 2 % derjenigen mit akutem Herzinfarkt zeigen einen Verwirrheitszustand ¹⁶. Im Laufe der ersten Woche nach dem Schlaganfall entwickeln ca. 74 % der Patienten mit kortikalen Läsionen, 46 % der Patienten mit subkortikalen Läsionen und 43 % der Patienten mit infratentoriellen Läsionen eine akute kognitive Beeinträchtigung (acute cognitive impairment). Die neurologischen Ausfallserscheinungen werden von den exekutiven Dysfunktionen (39 % der Fälle) und visuellen Verkennungen bzw. räumlich-konstruktiver Apraxie (38 %) dominiert. Die Beeinträchtigung ist am deutlichsten, wenn linkshirnige bzw. kortikale Läsionen vorliegen ¹⁰¹.

Die Häufigkeit von schwereren Formen kognitiver Beeinträchtigung bis hin zum Delir wird in diversen Studien zwischen 13 und 48 % angegeben. Die hohe Varianz der Zahlen lässt sich am ehesten mit dem unterschiedlichen Alter der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erklären. So wurden die höchsten Zahlen in den Patientenpopulationen mit höherem Durchschnittsalter ermittelt – 13 % in dem Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 57.3 Jahren versus 48 % in der Gruppe der durchschnittlich 73-jährigen. Außerdem lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Untersuchung feststellen – höchste Inzidenz bei bereits eine Woche lang hospitalisierten Patienten gegenüber niedrigster Zahl bei Untersuchung direkt bei der Aufnahme. Folgende Affektionen werden für die Entwicklung des Delirs am häufigsten verantwortlich gemacht: Intracerebrale Blutung, kompletter Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior, Ischämie im Bereich der A. cerebri posterior (vor allem bei Beteiligung der mittlern linksseitigen occipito-temporalen Regionen) ^{90 129}. Etwas seltener wird über die Entwicklung von akuten Verwirrheitszuständen bei isolierten Infarkten von Thalamus, Nucleus caudatus ⁹⁰, Genu capsulae internaе ¹⁰² und rechtem medialem Temporallappen ^{93 118} berichtet. Weitere Faktoren können das Auftreten deliranter Zustände begünstigen. Hier sind besonders fortgeschrittenes Lebensalter (s.o.), internistische Erkrankungen mit metabolischer Entgleisung (vor allem Diabetes mellitus); vor dem Schlaganfall bereits vorhandene Demenz, psychiatrische Erkrankung oder beschriebene psychische Labilität, männliches Geschlecht, Fehl- und Unterernährung, Alkoholmissbrauch in der Anamnese, Polypharmakotherapie, Nierenfunktionsstörungen und Exsikkose hervorzuheben ^{27 18 90}.

Die Pathophysiologie der akuten Verwirrtheit bei Schlaganfall ist noch nicht vollständig geklärt. Auf der morphologischen Seite lassen sich Affektionen bestimmter Hirnareale mit Ausfällen der integrativen Funktion von komplexen, mit dem Bewusstsein verbundenen Hirnleistungen in Verbindung bringen, z.B. Beeinträchtigung des limbischen Systems durch Ischämie im

Versorgungsbereich der A.cerebri posterior, Störung der „Schaltzentrale“ des Gehirns – Thalamus – mit Beeinträchtigung des Informationsaustausches zwischen diversen Gehirnbereichen.

Das Erkennen und die frühzeitige Behandlung des Delirs sind für die Prognose des Schlaganfall-Patienten von immenser Bedeutung. Delirante Patienten verweilen länger im Krankenhaus, sind häufiger nach dem Überstehen der Akutphase dauerhaft pflegebedürftig und zeigen eine höhere Mortalitätsrate in den ersten 6 bzw. 12 Monaten nach dem Hirninfarkt. Auch Grad der Pflegebedürftigkeit ist bei den Patienten mit der Anamnese eines Delirs nach Schlaganfall durchschnittlich höher. Außerdem zeigen sie in den nachfolgenden 1 und 12 Monaten statistisch signifikant niedrigere Werte bei Beurteilung der kognitiven Funktion im Mini-Mental-State-Test^{50 17 127 44}.

1.4.7 Herpes-Encephalitis

Die Herpes-Encephalitis gehört zu den seltenen Erkrankungen des Nervensystems. Die Inzidenz dieser Erkrankung wird mit 2-4 Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr angegeben². In der Gruppe der viralen Meningo-Encephalitiden sind Herpes-Viren in den Industrieländern die am häufigsten festgestellten Erreger¹³⁶.

Die Klinik ist variabel. Am häufigsten präsentiert sich die Erkrankung im Prodromalstadium mit grippeähnlichen Symptomen und zunehmenden Kopfschmerzen (ca. 48 %). In 52 % der Fälle kommt es zu mehr oder minder ausgeprägtem organischen Psychosyndrom mit (akuter) Verwirrtheit und ggf. Vigilanzminderung. Mutismus oder Aphasie, die häufig als Verwirrtheit wahrgenommen werden, entwickeln sich in bis zu 46 % der Fälle. Die Entwicklung eines amnestischen Syndroms, die bei der Herpes-Encephalitis beobachtet werden kann, lässt sich auf den in der zerebralen Bildgebung häufig beobachteten Befall der Temporalregion¹³⁶, ein- oder beidseitig, zurückführen. Oft kommt es zu fokalen epileptischen Anfällen (ca. 61 %), die, sofern es sich um komplex-partielle Anfälle handelt, klinisch mit einem akuten Verwirrheitszustand verwechselt werden können. Im weiteren Verlauf kann ein deutlich erhöhter Hirndruck (33 %), später gegebenenfalls die Entwicklung eines tiefen Komas (35 %) beobachtet werden⁶⁶.

Eine Herpes-Encephalitis kann sich auch durch eine akute psychotische Episode mit paranoiden Symptomen, Perseveration und Verhaltensauffälligkeiten manifestieren. Die diagnostische Entscheidung kann durch Fehlen von fassbaren neurologischen Defiziten, Fieber und meningistischen Reizungszeichen erschwert sein¹⁴³.

Die Entwicklung des organischen Psychosyndroms im Verlauf bzw. das Vorhandensein von kognitiven Restdefiziten hängt entscheidend von Schnelligkeit der richtigen Diagnosestellung und Einleitung der spezifischen antiviralen Therapie ab⁵⁵. Jedoch auch beim rechtzeitigen Beginn der Therapie, bleibt die Prognose bei ca. 30% der Patienten schlecht (Tod oder schwere Abhängigkeit)⁸⁹.

2. Methodik

2.1 Datenbasis

Die vorgelegte Arbeit basiert auf einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten von Patienten, die zwischen dem 27.9.1999 und dem 31.3.2007 aufgenommen wurden. Alle Patienten wurden in die Neurologische Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Wittlich mit einem Einzugsgebiet von ca. 425 000 Einwohnern aufgenommen.

Mit Hilfe einer digitalen Abfrage aus der Abteilungs-Datenbank (basierend auf Microsoft Access) wurden aus ursprünglichen 10683 Patientenakten (sämtliche stationären Aufnahmen im Studienzeitraum) 607 selektiert (Abb. 2), bei denen Verwirrtheitszustand, Delir oder Desorientiertheit als Diagnose oder im neurologischen bzw. psychischen Befund erschien. Zur Vervollständigung der Patientendaten wurden auch Krankenakten und das Klinik-Informationssystem ORBIS herangezogen.

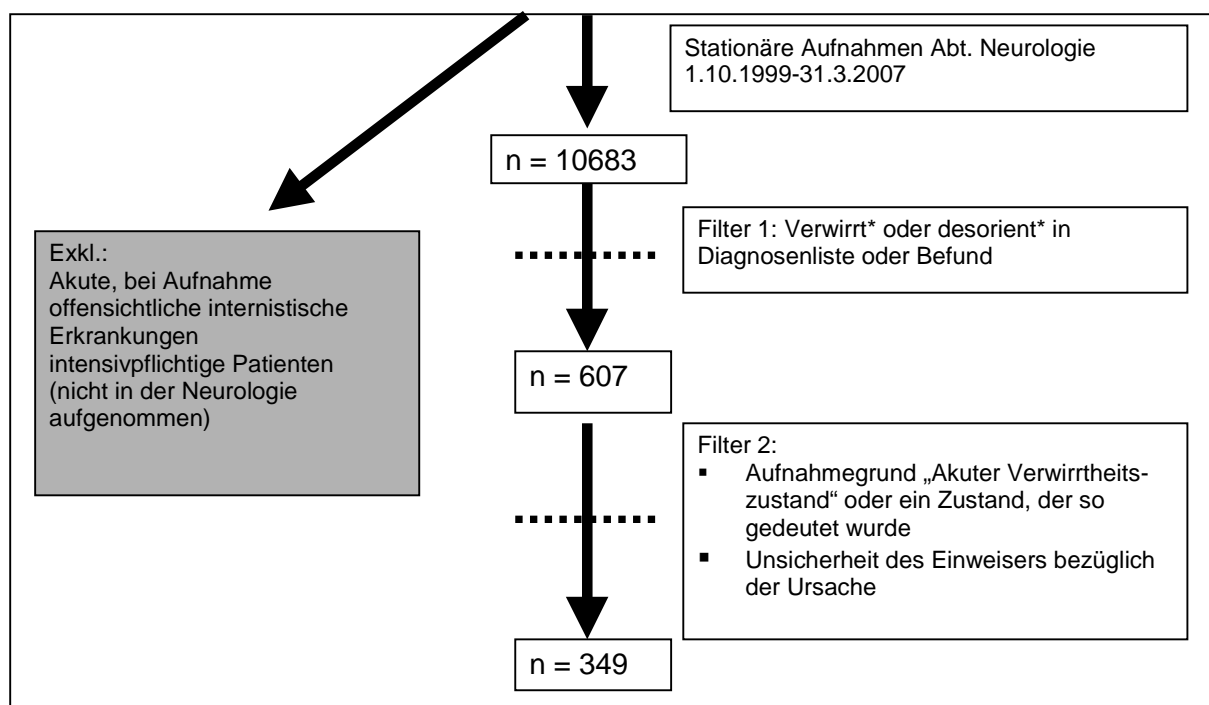


Abbildung 2: Studiendesign

2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Patienten, bei denen bereits vor der Aufnahme eine offensichtliche internistische, chirurgische, neurochirurgische oder psychiatrische Erkrankung als Ursache der akuten Verwirrtheits-symptomatik erkennbar war, wurden nicht erfasst, da sie in andere Abteilungen aufgenommen wurden.

Im zweiten Schritt erfolgte eine Selektion derjenigen Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Aufnahmegrund war ein akuter oder vorbestehender Verwirrheitszustand oder ein Zustand, der bei Veranlassung der Krankenhauseinweisung als solcher gedeutet wurde
2. Die Ursache war für die einweisenden Personen (niedergelassene Ärzte, Rettungsassistenten, Angehörige) nicht erkennbar.

Die Selektion der Patienten erfolgte in zwei Schritten: primäre Auswahl durch dem Assistenten in Weiterbildung (V.S.) und Überprüfung durch einen erfahrenen Neurologen (A.H.). Die Einschlußkriterien wurden von 349 Patienten erfüllt (Abb. 2)

2.3 Datenerhebung

Die Datensätze wurden auf Vorliegen der in Tabelle 2. aufgelisteten Parameter untersucht. In den Fällen mit mehreren angegebenen Kriterien handelt es sich um „Oder“-Kriterien d.h. Vorliegen von nur einem führte war für die Diagnosestellung ausreichend.

Tabelle 2: Erhobene Daten

Parameter	Bemerkungen
Basisparameter	
Alter	18 und älter (Patienten jünger als 18 wurden in Mehrzahl der Fälle von Kinderärzten der Klinik betreut)
Verweildauer	Ermittlung an Hand der Stationsdatenbank
Erkrankungen	
Alkoholabusus	Chronischer Missbrauch oder akute Intoxikation; Kriterien: Foetor alcoholicus ex ore + Sicherung im Blutuntersuchung des Alkoholspiegels Angabe eines schädlichen Alkohol-Gebrauchs in der Eigen-/Fremdanamnese Entwicklung eines behandlungsbedürftigen Alkoholentzugsdelirs
Demenz	Klinische Diagnose (Fremdanamnese, Bestätigung durch neuropsychologische Testung nach dem Abklingen des akuten Verwirrheitszustandes), in einem Teil der Fälle gestützt durch Testergebnisse (MMST, DemTect, CERAD); Angabe der in der jeweiligen neuropsychologischen Testung erreichten Punktwerte s.u.
Diabetes mellitus	Vordiagnostiziert oder Erstdiagnose ohne Unterscheidung Typ I oder II
Herzinsuffizienz	Ohne Unterscheidung kompensiert/dekompensiert; Kriterien: Aus den anamnestischen Angaben eruierbar Klinische Diagnose bei Dekompensation zum Zeitpunkt der Einweisung wie: auskultierbare RGs Nachweis eines Lungenödems in Thorax-Röntgen, nicht auf andere Einflüsse zurückgeführt
Exsikkose	An Hand des klinischen Eindrucks diagnostiziert; Kriterien: „Stehende“ Hautfalten Hypovolämie, verbunden mit dem RR-Abfall Besserung der Symptomatik nach Rehydratation i.v. bereits auf der Aufnahmestation
Hyponatriämie	Auswärts erworben, Sicherung im Aufnahmelabor, ohne primäre Unterscheidung: pharmakogen, iatrogen oder auf internistische Erkrankungen (z.B. SIADH) zurückführbar
Harnwegsinfekt	Nicht im Krankenhaus erworben; symptomatisch (Fieber) oder nicht-symptomatisch (pathologischer U-Status und erhöhte Entzündungsmarker)
Hypertonie	Vorbekannt oder Erstdiagnose im Krankenhaus, ohne Unterscheidung suffizient eingestellt oder entgleist
Morbus Parkinson	Vorbekannt oder Erstdiagnose, unter Ausschluss eines medikamentösen Parkinsonoids

Pneumonie	Nur auswärts erworben, Sicherung an Hand von erhöhten Entzündungszeichen und typischen Röntgen-/Auskultationsbefunden
Hirnfarkt	Nicht vorbestehend
Transiente globale Amnesie	Diagnosestellung i.d.R. nach standardisierten Kriterien von Caplan, Hodges und Warlow (siehe Kapitel über TGA)
Multiple Sklerose	Quelle: Diagnosenliste. Erstdiagnose „MS“ als an der akuten Verwirrtheit beteiligter Faktor kam in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht vor
Befunde	
Kopfschmerzen	Quelle: Aufnahmebefund, ohne Unterscheidung nach Lokalisation
Fieber	Quelle: Aufnahmebefund oder Diagnosenliste (z.B. „fieberhafter Harnwegsinfekt“)
Vigilanzstörung bei der Aufnahme	Ausgenommen vorbestehende, ohne Differenzierung nach Grad der Minderung
Diagnostische Maßnahmen	
Bildgebung durchgeführt	cCT, cMRT oder DWI-MRT
EEG	Durchgeführt J/N, Verlangsamung J/N; bei abweichenden pathologischen Befunden Angabe der Art der Pathologie
Lumbalpunktion	Quelle: Krankenakte. Diagnostische Aussage in dem Bereich „Ursachen der Verwirrtheit“ erfasst.

Die Diagnose einer Demenz konnte, wenn sie nicht durch vorherige Arztkonsultationen (stationär/ambulant) bekannt war, oft nicht in der Aufnahmesituation gestellt werden. Wenn es sich um eine Erstdiagnose handelte, so wurde in den meisten Fällen zunächst an Hand der Fremdanamnese eine Verdachtsdiagnose gestellt, die dann, nach Abklingen der akuten Symptomatik, durch neuropsychologische Testung bestätigt wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Demographische Daten

Zahl der stationären Fälle im Studienzeitraum	10683
Zahl der in die Studie eingeschlossenen Fälle	349 (entsprechend 3.3 %)
Alter	19-97 Jahre, MW 73.5 Jahre, Median 75 Jahre
Verweildauer	0-42 Tage, MW 6.4 Tage, Median 5 Tage
Geschlechterverhältnis F:M	194:155 (= 1.25:1)

Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst rund 3.3 % (349/10683) der stationären Aufnahmen insgesamt im Studienzeitraum. Zieht man in Betracht, dass in der Abteilung nach grober Schätzung 2/3 der stationären Patienten als Notfälle aufgenommen werden, so ergibt sich ein Anteil von unklaren Verwirrheitszuständen an den Notaufnahmen von knapp 5 %.

Die mittlere Verweildauer betrug 6.4 Tage, Streubreite 0 bis 42 Tage. Eine Aufenthaltsdauer von 0 Tagen bedeutete im Allgemeinen die Verlegung der Patienten in eine andere Abteilung bereits am Tag der Aufnahme. Längere Verweildauern sind zum Teil auf medizinische Probleme, die sich erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes entwickelt haben, teilweise auf Probleme mit der Organisation der weiteren poststationären Versorgung, z.B. Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung, zurückzuführen.

Die Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten ist in Abb. 3 dargestellt.

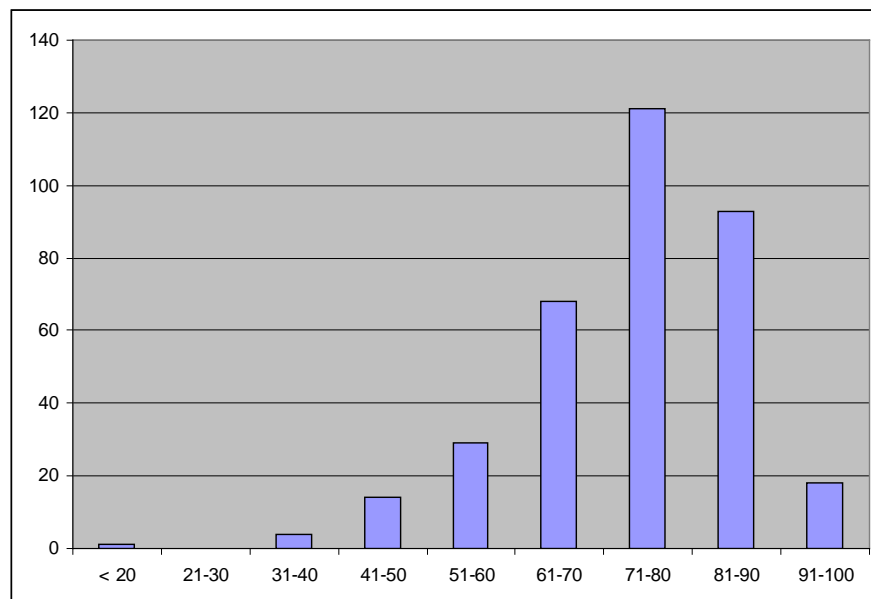


Abbildung 3: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten (n = 349)

Der um 25 % höhere Anteil der Frauen im untersuchten Patientenkollektiv lässt sich zum einen auf eine höhere Prävalenz der Demenz in der vorwiegend betroffenen Altersgruppe^{119, 7, 98}, zum anderen auf das häufigere Auftreten von Harnwegsinfekten bei weiblichen Patienten zurückführen¹⁰. Beides sind, wie weiter unten gezeigt werden wird, häufige disponierende Faktoren von akuten Verwirrheitszuständen.

3.2 Ursachen akuter Verwirrheitszustände

3.2.1 Zahlenmäßige Verteilung

3.2.1.1 Singuläre Ursachen

Die Anzahl der Patienten mit singulären Ursachen im selektierten Patientenkollektiv betrug 206 von 349 entsprechend 59 %. Am häufigsten waren die Patienten mit einer transienten globalen Amnesie (73/349 = 20.9 %) in der Gruppe vertreten. Bei 25/349 Patienten (7.2 %) blieb die definitive Ursache trotz intensiver Suche ungeklärt. Die Fälle mit singulären Ursachen sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: Singuläre Ursachen akuter Verwirrheitszustände

Ursache	Anzahl
Transiente globale Amnesie (TGA)	73
Pharmakogen	21
Schlaganfall	13
Demenz, unbekannt	11
Demenz, bekannt	11
Unklarer fieberhafter Infekt	11
Hyponatriämie	11
Sonstige internistische Erkrankung	6
Exsikkose	5
Alkoholentzugsdelir	5
Korsakow	4
Raumforderung (Hirntumor)	4
Psychiatrische Ursache	4
Subduralhämatom	4
Harnwegsinfekt	4
Bakterielle Meningitis	3
Alkoholintoxikation	3
Normaldruckhydrocephalus	2
Postiktal	2
Hypoglykämie	2
Epilepsie (komplex-partieller Anfall)	2
Herpes-Encephalitis	2
Niereninsuffizienz	2
Herdencephalitis	1
Ursache blieb unklar	25

Die auffallend geringe Zahl von Patienten mit einer Intoxikation erklärt sich aus einem Selektions-Bias. Bei Verdacht auf eine Vergiftung wurden die Betroffenen in der Regel zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt und von der Anästhesiologischen Abteilung der Klinik weiter betreut, weswegen sie dann in der neurologischen Stationsstatistik nicht mehr erschienen. Subarachnoidalblutungen wurden auf Grund des charakteristischen klinischen Bildes mit vernichtungsartigen Kopfschmerzen bei jüngeren Patienten durch sofort eingeleitete Bildgebung abgeklärt; demzufolge fanden sich keine Fälle im Studienkollektiv. Ein Medikamenten-Entzugsdelir wurde in Studienzeitraum als Grund für stationäre Einweisung in die Neurologie nicht beobachtet.

Eine Demenz als singuläre Ursache fand sich lediglich bei 6.3 % der Patienten (bei 11 Patienten vorbekannt, bei 11 neu diagnostiziert, insgesamt 22). Diese geringe Zahl lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Patientengruppe selten nur die Demenz als ausschließliche Ursache für die akute Verwirrtheit identifiziert wurde. Bei den meisten kam es zu einer akuten Dekompensation der bereits vorbestehenden Erkrankung in Rahmen einer anderen, meist allgemein-körperlichen Krankheit.

Einen graphischen Überblick über (singuläre) *neurologische* Ursachen gibt Abb. 4. Eine neurologische Ursache der Verwirrtheit fand sich in dem untersuchten Kollektiv bei 161/349 Patienten entsprechend 46.1 %. Am häufigsten vertreten waren transiente globale Amnesien und medikamentös verursachte Verwirrheitszustände.

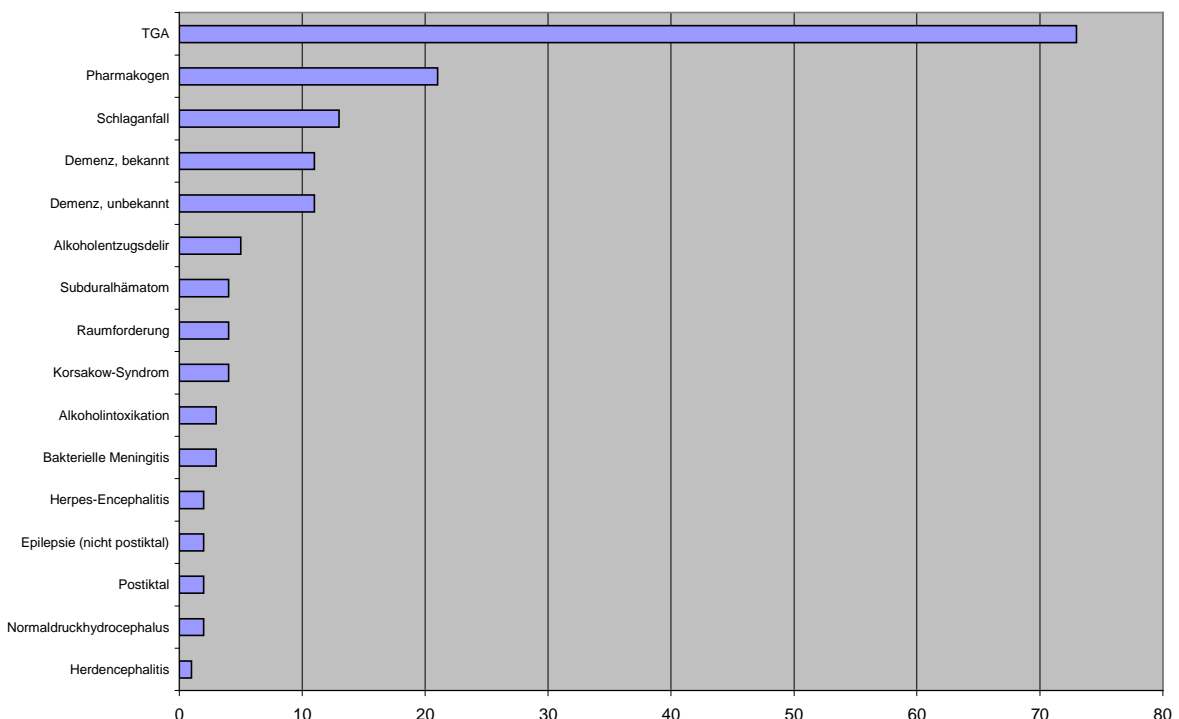


Abbildung 4: Singuläre *neurologische* Ursachen akuter Verwirrheitszustände (n=161)

3.2.1.2 Multiple Ursachen

Bei einem Teil der Patienten fanden sich mehrere Faktoren, die nebeneinander als Ursache für den akuten Verwirrheitszustand in Frage kamen. Die Zahl der Erkrankten mit multiplen in Frage kommenden Ursachen betrug 118/349. In 91 Fällen handelte es sich dabei um eine Demenz in Kombination mit einem weiteren Faktor. Weitere wichtige Faktoren waren Exsikkose, pharmakologischen Ursachen und Harnwegsinfekte (Tabelle 5). Bei Patienten mit der Diagnose „Fieber“ war die Grunderkrankung nicht identifiziert worden: d.h. es handelt sich hier um eine nicht-neurologische, fieberhafte Erkrankung, die in Basissatz (Harnwegsinfekt, Pneumonie) nicht erfasst ist.

Tabelle 5: Fälle mit multiplen in Frage kommenden Ursachen

(Mit-) Ursache	Fallzahl
Demenz	91
Exsikkose	56
Pharmaka	35
Harnwegsinfekt	31
Herzinsuffizienz	27
M. Parkinson	23
Niereninsuffizienz	18
Infekt, unklar	12
Alkoholabusus	8
Hyponatriämie	7
Pneumonie	5
Vaskuläre Enzephalopathie	5
Tumorleiden (nicht ZNS)	4
Hyperglykämie	4
Psychiatrische Ursache	3
Erysipel	3
Vorhofflimmern	3
Harnstau	3
Hirntumor	2
Bakteriämie	2
SAE	2
Dekubitus	2
Hypoglykämie	1
Hyperkalziämie	1
Hypokaliämie	1
Benzodiazepinentzug	1
Gastroenteritis	1
Schlaganfall	1
Subduralhämatom	1
Hyperthyreose	1
Commotio cerebri	1
Respiratorische Insuffizienz	1
Koprostase	1

3.2.2 Demenz

Eine Demenz war bei 113 Patienten für die Entwicklung des akuten Verwirrheitszustandes (mit)verantwortlich. Bei 33 Patienten war Demenz bis dato nicht bekannt. In 22 Fällen war Demenz die einzige aufgefundene Ursache der akuten Verwirrtheit. Zu vermuten ist als akuter Auslöser wohl auch in diesen Fällen ein (nicht entdeckter) somatischer Faktor, z.B. eine transiente metabolische Entgleisung. 91 Patienten hatten neben einer Demenz eine andere Erkrankung als wahrscheinlichen Auslöser der akuten Verwirrtheit. Die Mit-Ursachen bei dementen Patienten sind in Abb. 7 dargestellt. Die Altersgruppe umfasste 65 bis 97-jährige bei einem mittlerem Alter von 80.5 Jahren. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 7 Tage (Streubreite 1 bis 24 Tage). Die Diagnosekriterien waren entsprechend dem retrospektiven Studiendesign nicht standardisiert; die Diagnose „Demenz“ stützte sich auf „klassische“ klinische Kriterien, d.h. in der Untersuchung feststellbare Gedächtnisstörungen plus weitere, zum Teil fremdanamnestisch eruierte Einschränkungen der alltäglichen Fähigkeiten. Zum Teil wurden Mini-Mental-State und DemTect zur Quantifizierung herangezogen. So wurden bei 57 Patienten MMS-Werte dokumentiert, der Mittelwert betrug hier 16.6 Punkte bei einer Streubreite zwischen 1 und 27 Punkte. DemTect-Werte wurden bei 16 Patienten dokumentiert. Hier betrug der Mittelwert 6.1 Punkte bei einer Streubreite von 0 bis 12 Punkten.

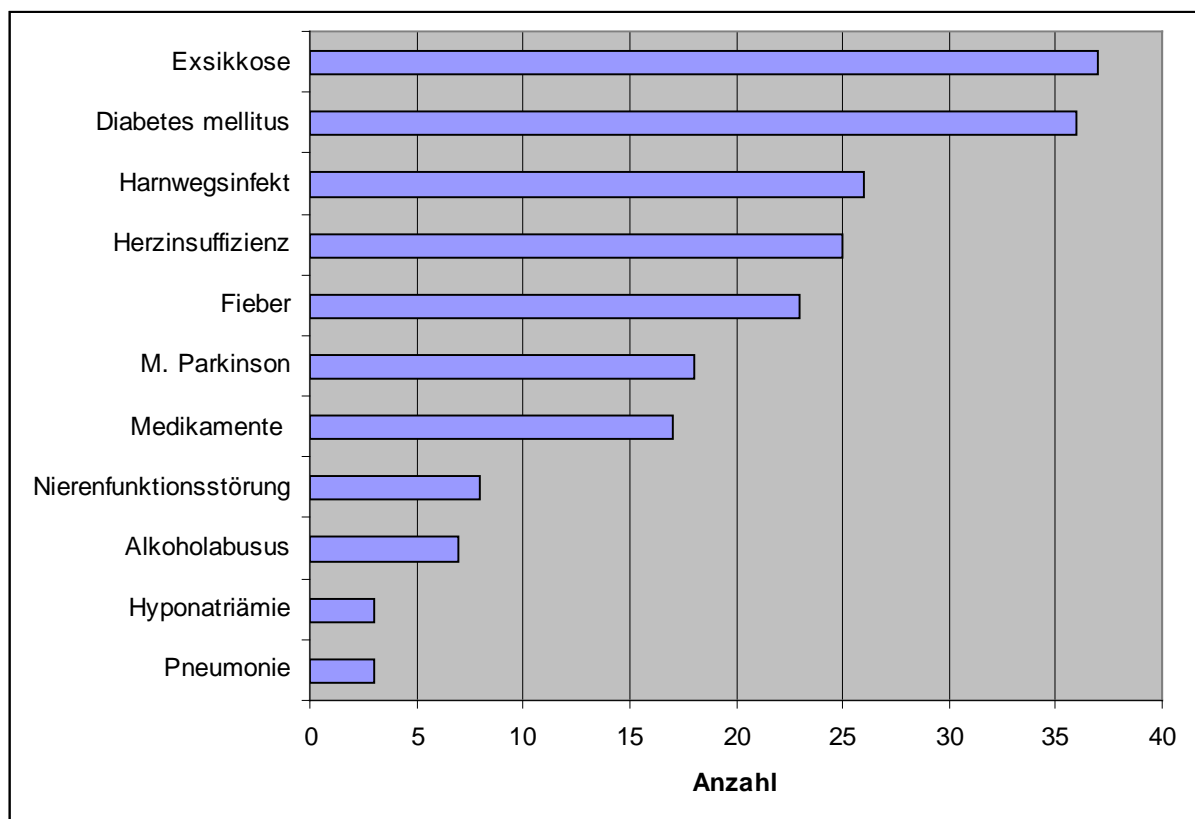


Abbildung 5: Mit-Ursachen akuter Verwirrheitszustände bei dementen Patienten

3.2.3 Transiente globale Amnesie (TGA)

Bei 73 von 349 (21 %) Patienten wurde eine transiente globale Amnesie (TGA) als Ursache der Verwirrtheit diagnostiziert. Das mittlere Alter dieser Patienten lag mit 63.4 (34-81) Jahren unter dem des Gesamtkollektivs (73.5 Jahre), und die Altersverteilung weicht deutlich von derjenigen der dementen Patienten (mittleres Alter 80.5 Jahre) ab (Abb. 6). Die mediane Verweildauer im Krankenhaus war kurz (2 Tage) und lag damit ebenfalls deutlich unter der des Gesamtkollektivs (5 Tage).

Die Erklärung für den hohen Anteil der TGA-Patienten dürfte zum einen in der Organisationsstruktur des Hauses zu suchen sein. Es besteht eine interdisziplinäre Notaufnahme, in der verwirrte Patienten in der Regel von einem Neurologen gesehen werden, und die Ärzte der Abteilung sind mit dem Krankheitsbild der TGA vertraut. Zum anderen sind die einweisenden Kollegen mit der Erkrankung meistens nicht vertraut, was die hohe Zahl der Einweisungen wegen "akuter Verwirrtheit ungeklärter Ätiologie" erklären dürfte.

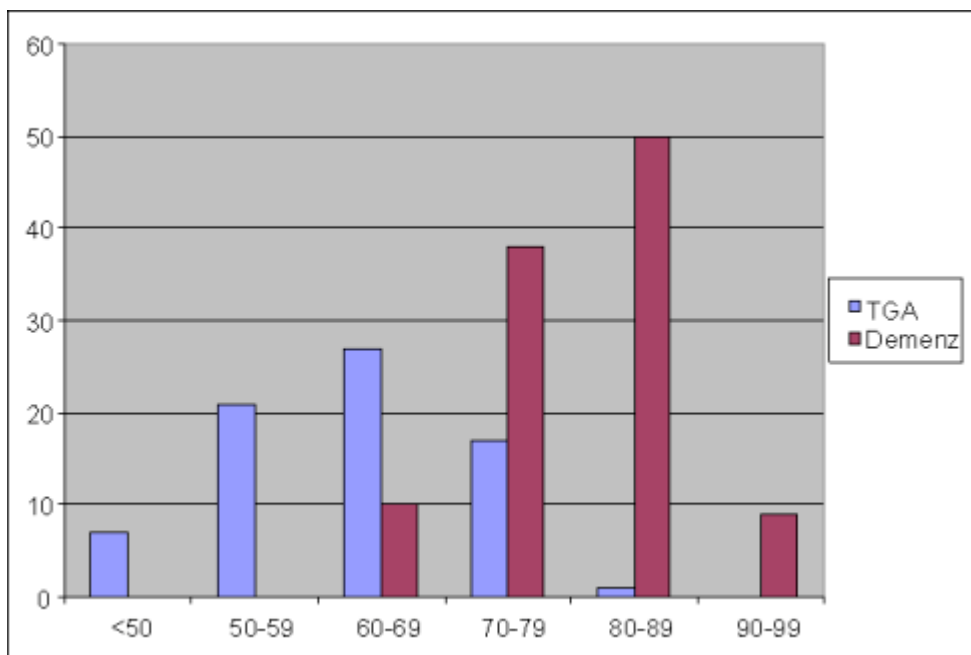


Abbildung 6: Altersverteilung von TGA-Patienten (hellgrau) im Vergleich zu Demenz-Patienten (dunkelgrau)

3.2.4 Medikamentös verursachte Verwirrheitszustände

Im Studienkollektiv wurden unmittelbar und ausschließlich medikamentös bedingte Verwirrheitszustände in 21 Fällen gefunden. In 35 Fällen waren Medikamente als Mitursache beteiligt. In 9 von 11 Fällen mit Hyponatriämie waren Medikamente (Diuretika) als mittelbare Ursache verantwortlich für den Verwirrheitszustand. Für die weitere Betrachtung, die ja auf die Identifikation bestimmter Substanzgruppen als Risikosubstanz zielt, wurden diese drei Untergruppen (21+35+9 Fälle, insgesamt 65 Patienten) gemeinsam betrachtet (Tabelle 6).

Am häufigsten trat ein akuter Verwirrheitszustand unter einer dopaminergen Medikation bei M. Parkinson (16 Fälle, 24.6 %) auf, gefolgt von Diuretika (10 Fälle, 15.4 %), Antidepressiva (9 Fälle, 13.9 %), Benzodiazepinen (9 Fälle, 13.9 %) und Amantadin (7 Fälle, 10.8 %). Vergleichsweise gering war die Beteiligung von Anticholinergika (5 Fälle, 7.8 %), was wahrscheinlich auf einen mittlerweile zurückhaltenden Einsatz von Substanzen dieser Gruppe bei Parkinson-Patienten zurückzuführen ist.

Tabelle 6: Ursächliche Substanzen bei medikamentös bedingten Verwirrheitszuständen

Substanz	Anzahl (%)
Dopaminerge Substanzen (L-Dopa, Dopaminagonisten)	16 (24.6)
Diuretika	10 (15.4)
Tricyklische oder tetrazyklische Antidepressiva	9 (13.9)
Benzodiazepine	9 (13.9)
Amantadin	7 (10.8)
Anticholinergika	5 (7.8)
Digitalis-Präparate	3 (4.6)
Gyrasehemmer	2 (3.1)
Antidiabetika	2 (3.1)
Opioide	2 (3.1)
Sonstige Substanzen*	5 (7.8)

*Calcium, Sertralin, Piracetam, Budipine, Oxcarbazepin

Die zu Verwirrtheit geführten Diuretika sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Ursächliche Substanzen bei Diuretika-induzierten Verwirrheitszuständen

Substanz	Anzahl
Schleifendiuretika	4
Thiazide	3
Spironolacton + Schleifendiuretikum	1
Substanz nicht dokumentiert	2

Insgesamt 31 Patienten aus der Gruppe mit medikamentös ausgelösten Verwirrheitszuständen waren dement, in 10 Fällen war Demenz vorher nicht bekannt.

In einer früheren Studie waren Medikamente bei älteren Menschen in 11-30 % der Fälle für Verwirrheitszustände verantwortlich⁹². Die „üblichen Verdächtigen“ sind Substanzen mit anticholinergischer, dopaminergischer oder NMDA-antagonistischer Wirkung. In unsere Studie waren auch Diuretika mit einem signifikanten Anteil vertreten. Diese Wirkung beruht zum einen auf einer Induktion einer Hyponatriämie und Exsikkose, zum anderen wurde bei Furosemid eine leichte anticholinerge Wirkung beschrieben⁸⁴. Selbst wenn Diuretika nur eine geringe direkte Wirkung an das zentrale Nervensystem haben, die indirekte Wirkung über die Induktion von Hyponatriämie und Exsikkose ist jedoch, wie hier gezeigt werden konnte, durchaus relevant und hat klinische Bedeutung wegen der weiten Verbreitung von Diuretika als Basismedikation z.B. bei Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Die Assoziation von Verwirrheitszuständen mit Benzodiazepinen (sowohl Entzug als auch regelmäßiger Einsatz) ^{105 35}, Amantadin ^{71 130}, Digitalis ^{138 107}, Levofloxacin ^{31;45} und auch die Hyponatriämie durch den Einsatz von Carbamazepin ¹¹³ oder Oxcarbazepin ⁵⁶ sind bekannt.

3.2.5 Schlaganfall / TIA

In der Gruppe der akut verwirrten Patienten wurden insgesamt 13 Schlaganfälle als singuläre Ursache identifiziert, was einem Anteil von 3.72 % entspricht. Die Zahl ist in Vergleich mit den Angaben in der Literatur und Datenbanken sehr niedrig, was auf das Studiendesign zurückzuführen ist – es wurden nur Schlaganfälle erfasst, die zur Einweisung unter der Diagnose einer akuten Verwirrtheit ungeklärter Ätiologie führten. Hirninfarkte, die (z.B. aufgrund offensichtlicher fokaler Ausfälle) schon vor der Aufnahme als solche erkannt wurden, tauchen im Studienkollektiv nicht auf. Fünf der 13 Schlaganfälle waren Posteriorinfarkte (3 rechts, 1 links, 1 beidseits), zwei traten im Bereich des Thalamus auf der linken Seite auf, zwei in Mediaversorgungsgebiet links (Tabelle 8).

Tabelle 8: Schlaganfälle als Ursachen akuter Verwirrtheit

Lokalisation	Anzahl		
	rechts	links	beidseits
Posteriorinfarkte	3	1	1
Thalamusinfarkte		2	1
Medianinfarkte/-TIA		2	
Kleinhirnininfarkt mit Aufstau	1		
Intracerebrale Blutungen	1 (temporal)	1 (frontal)	

Posteriorinfarkte wurden in der Gruppe der Schlaganfälle in 38.5 % als Ursache des Verwirrheitszustandes identifiziert, was die Häufigkeit der anderen Typen der Ischämie deutlich übertrifft. Ursache dürfte die vaskuläre Versorgung Gedächtnis-relevanter Strukturen des medialen Temporallappens durch die A. cerebri posterior sein.

Bei einem Kleinhirnininfarkt rechts kam es in Folge eines Liquorstaus zu einem Verwirrheitszustand. Ferner waren in dieser Gruppe 2 Hirnblutungen (eine rechts temporal und eine links frontal, siehe Abb. 7) vertreten.

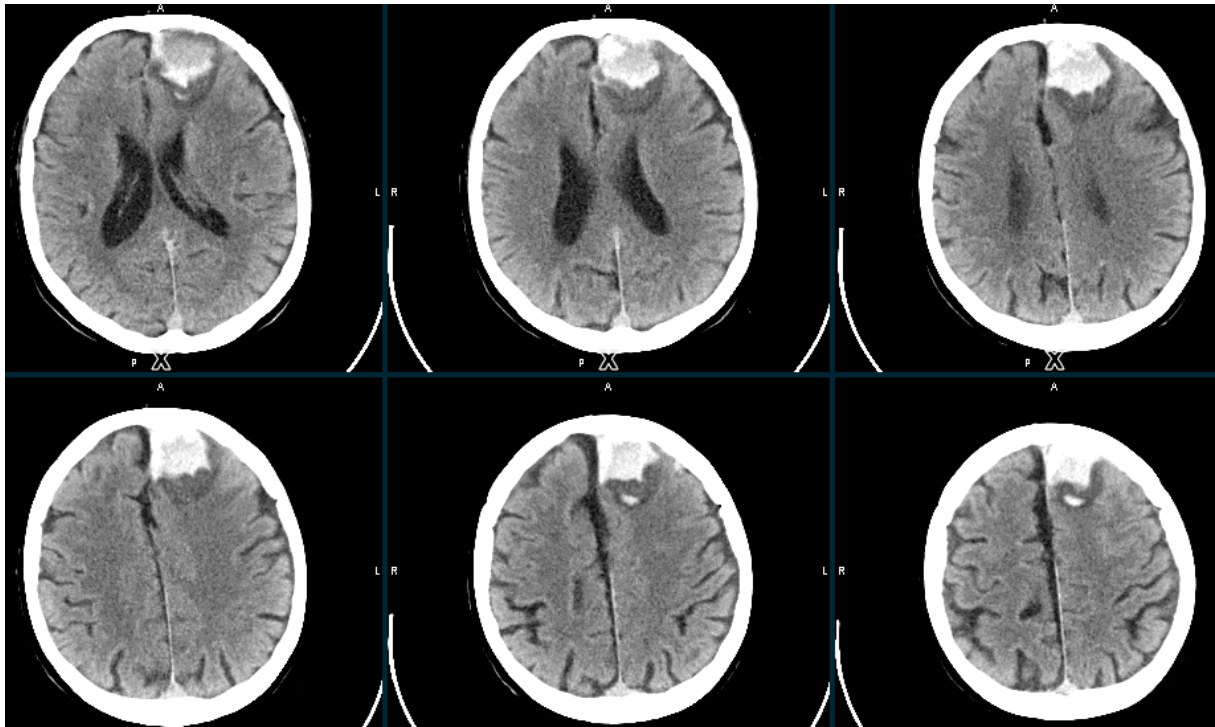


Abbildung 7: Fall Nr. 17691; intracerebrale Blutung links frontal, klinisch: Wesensänderung

Die Mehrzahl der Patienten mit Schlaganfällen (n=8) hatten bei genauerer neurologischer Untersuchung fokale-neurologische Ausfälle, am häufigsten (n = 4) Gesichtsfelddefekte, seltener motorische Ausfälle (n = 3), in einem Fall anamnestisch Wortfindungsstörungen und in einem Fall eine flüssige Aphasie, welche wahrscheinlich als Verwirrtheit verkannt wurde. Der Anteil an unerkannten Gesichtsfelddefekten erklärt sich vermutlich daraus, dass die fingerperimetrische Gesichtsfeldprüfung nur innerhalb der Neurologie zur klinischen Routineuntersuchung gehört.

Tabelle 9: Schlaganfällen mit fokalen Ausfällen (n = 8)

Fall-Nr	Diagnose	Klinik
5541	TIA im Mediastromgebiet links	Wortfindungsstörungen
8384	Posteriorinfarkt links	Verschwommensehen, Gangunsicherheit, Hemianopsie nach rechts
10980	Posteriorinfarkt rechts	Hemianopsie nach links
22424	Posteriorinfarkt rechts	Perseverieren, Quadrantenanopsie nach links
22837	Posteriorinfarkt rechts	Hemianopsie nach links
20615	Thalamusinfarkt links	MER li.betont., Hemiparese li., Gangabweichung nach links
18054	Posteriorinfarkt bds. mit Hirnstamminfarkt links	Gang- und Standunfähigkeit, Aphasie, Horner-Syndrom li., zentrale Facialispause re., Zungendeviation nach re, Fallneigung nach re.
8509	Hinterer Mediateilinfarkt li.	Hemiparese re., flüssige Aphasie, Vigilanzstörung

Diagnostisch problematisch sind diejenigen Schlaganfälle, die nicht durch fokale Ausfälle klinisch identifizierbar waren (Tabelle 10). Hier ist zu berücksichtigen, dass verwirrte Patienten häufig schwer untersuchbar sind, so dass vorhandene diskrete fokale Defizite möglicherweise nicht festgestellt wurden.

Tabelle 10: Schlaganfälle ohne fokale Ausfälle (n = 5)

Fall-Nr	Diagnose	Klinik
18277	Thalamusinfarkt links	Amnestisches Syndrom mit Konfabulationen
4942	Basilaristhrombose	Fluktuierende Vigilanzstörung
5582	Kleinhirnininfarkt rechts	Vigilanzstörung; eingeschränkt untersuchbar
5605	ICB rechts temporal	Somnolenz, eingeschränkt untersuchbar
17691	ICB links frontal	Wesensänderung

Gemeinsame Merkmale dieser Patienten waren Vigilanzstörungen, mnestiche Störungen oder eine Wesensänderung.

3.2.6 Tumoren

Zerebrale Raumforderungen (hirneigene Tumoren oder Metastasen) konnten in 4 Fällen (4/349 entsprechend 1.15 %) als Ursache einer akuten Verwirrtheit identifiziert werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Lokalisation und klinische Zeichen bei Tumoren

Fall-Nr	Diagnose	Klinik
19472	Metastasen (Primärtumor vermutlich Colon-Ca) li. temporal und bds. praecentral	Starke Kopfschmerzen und Übelkeit, einmaliges Erbrechen; Somnolenz, keine fokalen Ausfälle
19671	Lymphom links temporo-occipital / periventriculär und bithalamisch	Seit 2 Monaten zunehmend antriebsarm. Kopfschmerzen, amnestische Aphasie, Sprachverständnisstörung, Gangataxie
20608	Malignes Gliom re. frontal	Wesensänderung, seit ca. 1 Woche Kopfschmerzen, deutliche Wortfindungsstörungen
22092	Malignes Gliom in der oberen Vierhügelplatte mit Verschlusshydrocephalus	Seit 2 Wochen anhaltende Kopfschmerzen, deutliche psychomotorische Verlangsamung, Kurzzeitgedächtnisstörung, Akalkulie, leichte vertikale Blickparese, inkonstante Doppelbilder bei exzentrischer Fixation, Gang etwas breitbasig

Bei einem der Patienten (Fall 19472, Abb. 8) bestanden keinerlei fokale neurologische Ausfälle, lediglich Kopfschmerzen und Somnolenz, so dass die ätiologische Diagnose des Verwirrheitszustandes erst nach cerebraler Bildgebung gestellt werden konnte.

Die anderen drei Patienten (Abb. 9-11) zeigten keine deutlichen Paresen in Bereich der Extremitäten. In der ausführlichen Untersuchung durch einen Neurologen wurden fokale Ausfälle auf der Ebene der Sprachfunktion und des Antriebs festgestellt, die der Untersuchung durch den einweisenden Arzt vermutlich entgangen waren beziehungsweise von ihm nicht zugeordnet werden konnten. Solche Defizite umfassten eine amnestische Aphasie, Wortfindungsstörungen, Sprachverständnisstörungen, Kurzzeitgedächtnisstörungen und Akalkulie. Bei einem der Untersuchten (Fall Nr. 20608) konnte anamnestisch eine Wesensveränderung festgestellt werden.

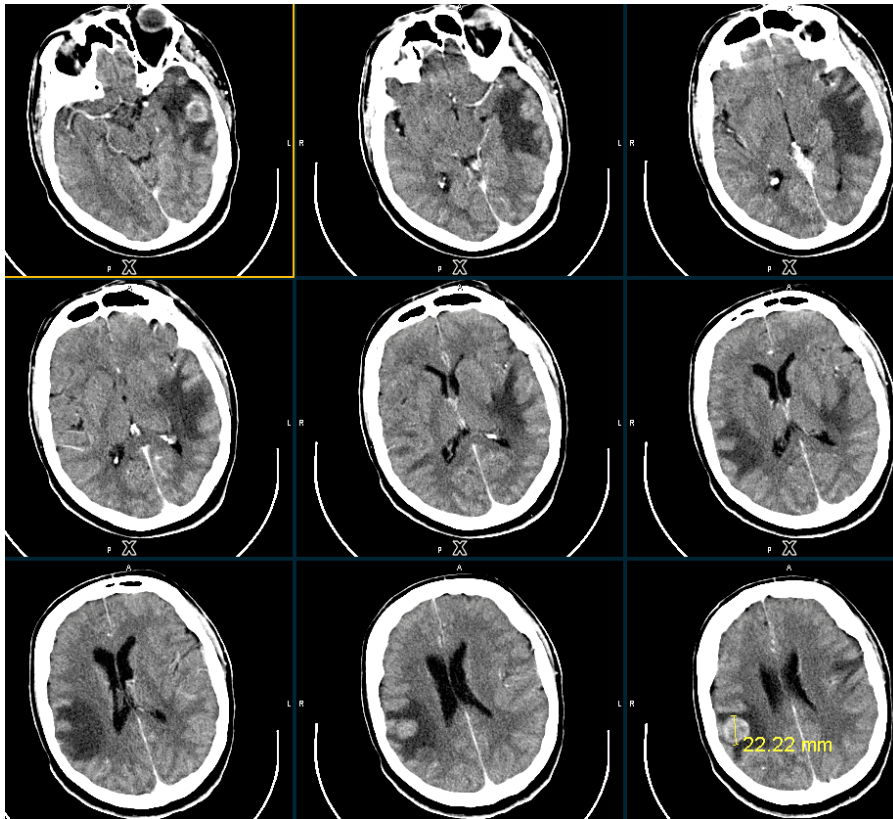


Abbildung 8: Fall Nr. 19472 (Metastasen bds. praecentral und temporal links)

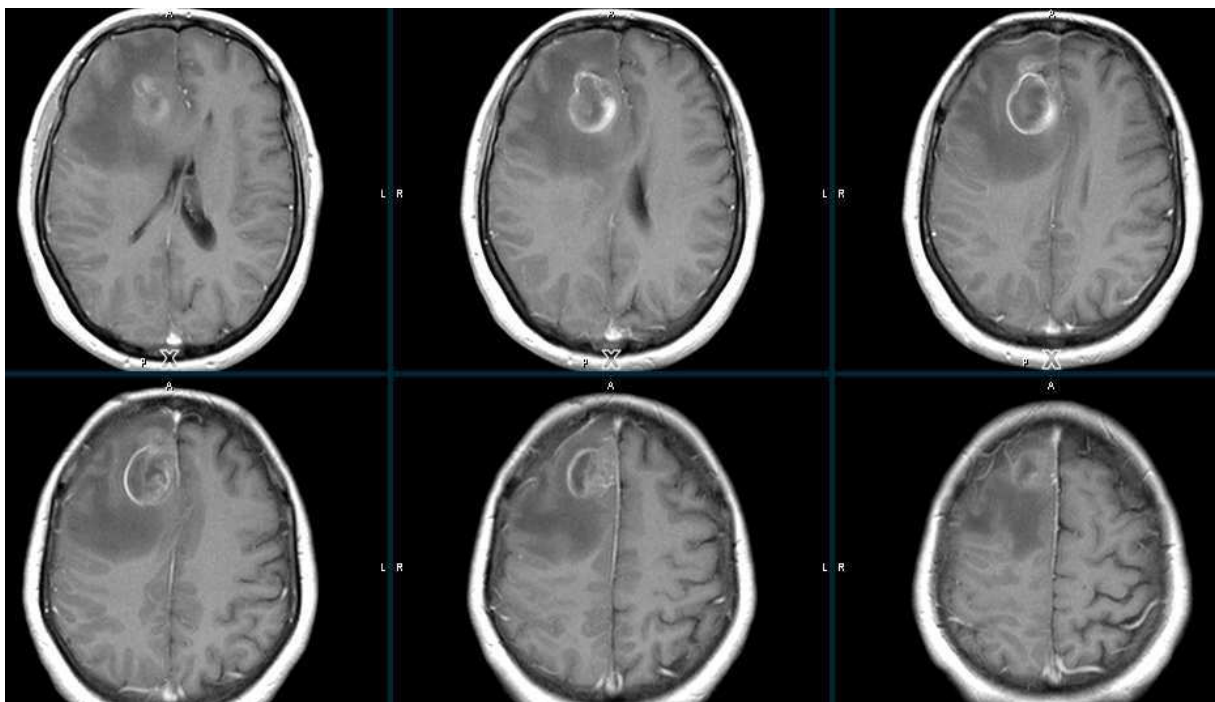


Abbildung 9: Fall Nr. 20608 (malignes Gliom rechts frontal)

Bei einem Patienten mit Raumforderung in der Vierhügelplatte (Fall Nr. 22092) bestand eine latente vertikale Blickparese mit inkonstanten Doppelbildern bei exzentrischer Fixation.

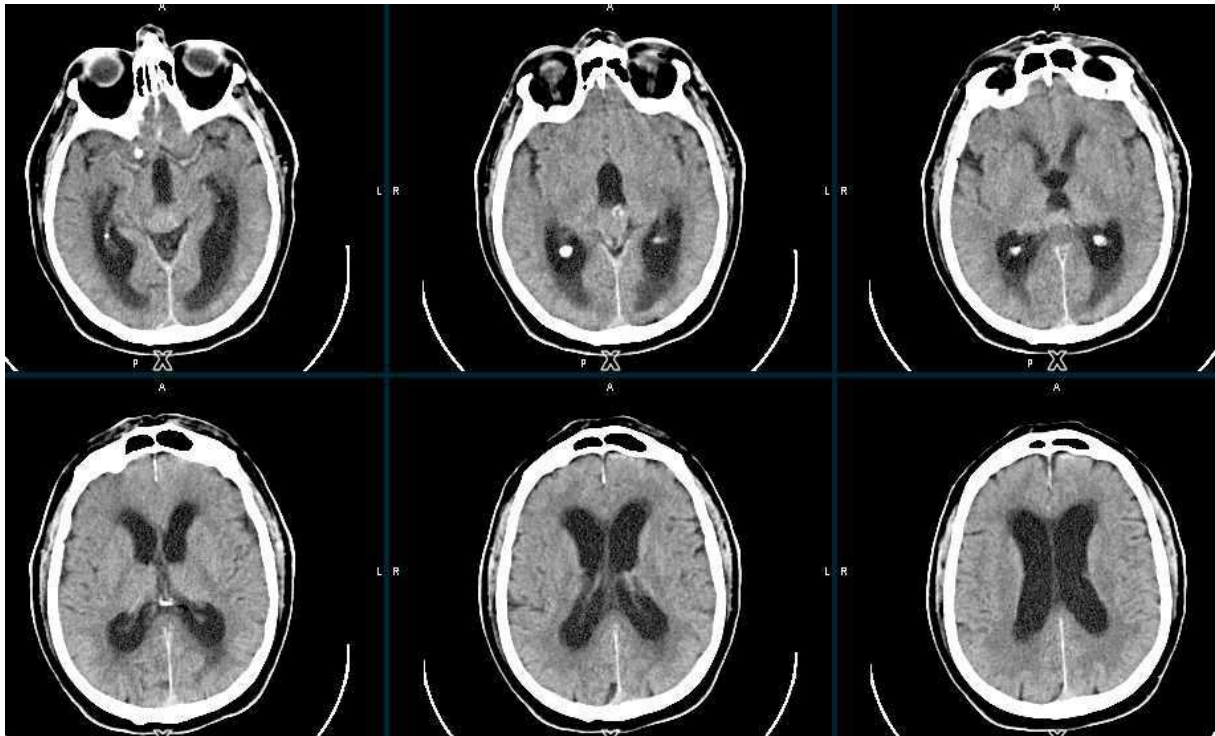


Abbildung 10: Fall Nr. 22092 (malignes Gliom in der oberen Vierhügelplatte mit Verschlusshydrozephalus)

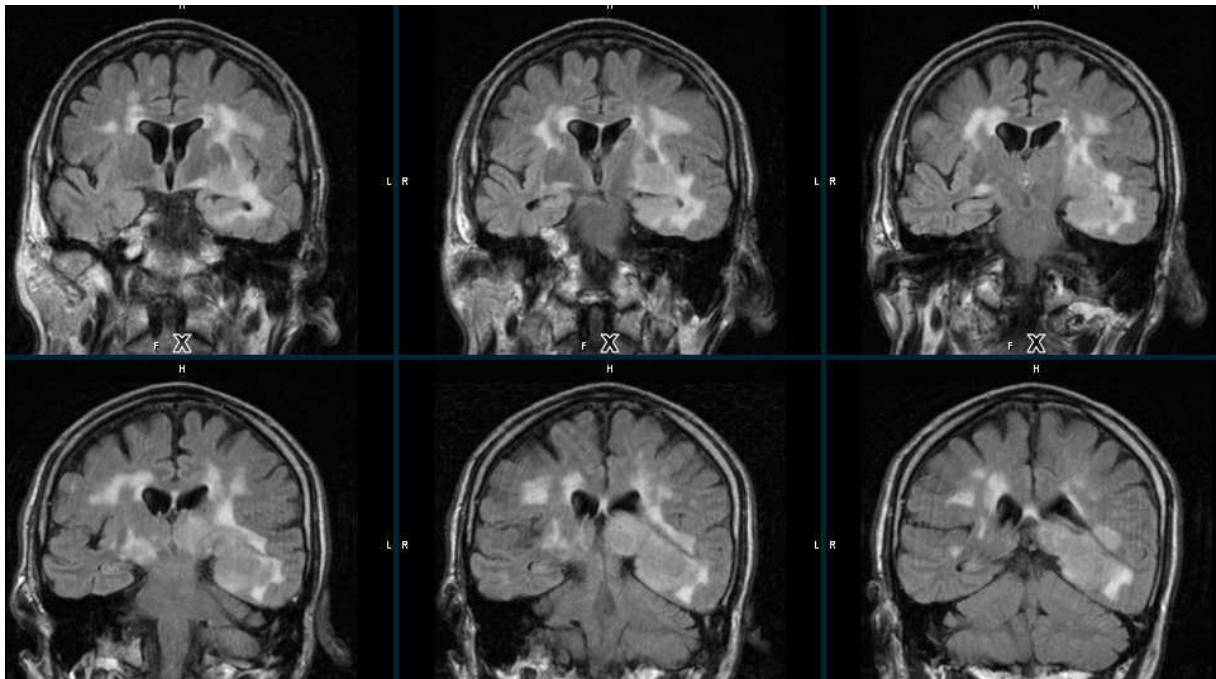


Abbildung 11: Fall Nr. 19671 (cerebrales Lymphom)

Ferner wurde bei 2 Patienten (Abb. 10, 11) eine Ganglataxie diagnostiziert. Bei drei Erkrankten bestanden neuropsychologische Defizite, die von einer psychomotorischen Verlangsamung über Antriebsarmut bis hin zur Somnolenz reichten. Alle Tumorpatienten hatten Kopfschmerzen. Generell sind Kopfschmerzen kein Leitsymptom bei cerebralen Raumforderungen;

wenn diese jedoch eine Größe erreichen, die einen Verwirrheitszustand verursacht, waren sie in diesem Kollektiv ausnahmslos von Kopfschmerzen begleitet.

3.2.7 Subduralhämatom

Bei 4 Betroffenen (4/349 entsprechen 1.15 %) war ein Subduralhämatom der Auslöser eines akuten Verwirrheitszustandes. Nur von einem der Patienten wurden Kopfschmerzen angegeben. Ein Patient war bei der Aufnahme außerdem somnolent und hatte ein positives Babinski-Zeichen. Bei drei der Betroffenen lagen zwar motorische Defizite vor, sie waren aber so diskret ausgeprägt (z.B. als Pronation in Armhalteversuch), dass sie der Untersuchung auswärts offenbar nicht entdeckt wurden.

Tabelle 12: Klinische Zeichen bei Subduralhämatomen (SDH)

Fall-Nr	Diagnose	Klinik
9569	SDH rechts unter Marcumar	Kopfschmerzen, erweiterte rechte Pupille, leichte Hemiparese links, Rumpfataxie, Fallneigung nach rechts
9611	SDH links	Leichte Pronation im AHV
19579	Großes SDH links	diskrete Pronation rechts in AHV, Feinmotorikstörung rechts
22036	Raumfordendes SDH rechts	Somnolenz, Babinski links positiv

Auf der Aufnahme zum Fall 22036 (Abb. 12) zeigt sich ein größtenteils hypodenses Hämatom mit minimalen frischen Blutanteilen, so dass eine langsame Entwicklung der Raumforderung naheliegt.

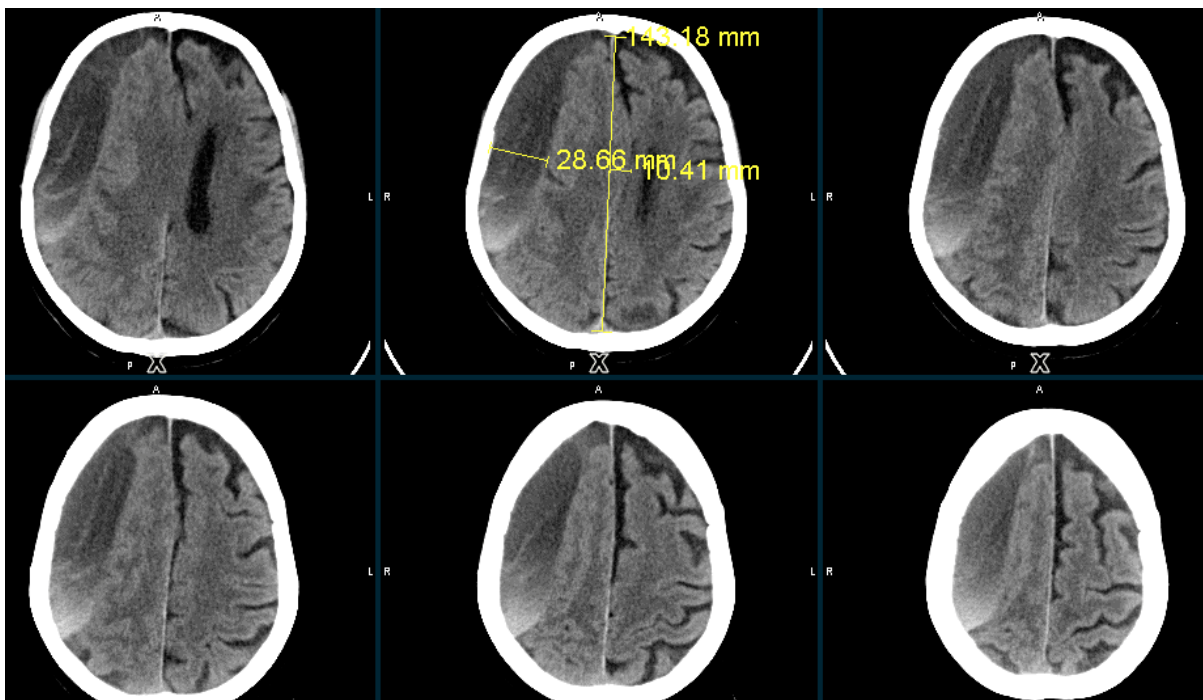


Abbildung 12: Fall Nr. 22036 (raumfordendes Subduralhämatom rechts)

In Fall 19579 (Abb. 13) liegt nach dem CT vermutlich ebenfalls eine subakute Entwicklung der Raumforderung vor, da sich das Blutanteil isodens darstellt. Ein solcher Verlauf ermöglicht durch ein langsames Fortschreiten eine funktionelle Anpassung der Hirnsubstanz, so dass speziell die motorische Funktion ausgeglichen werden kann.

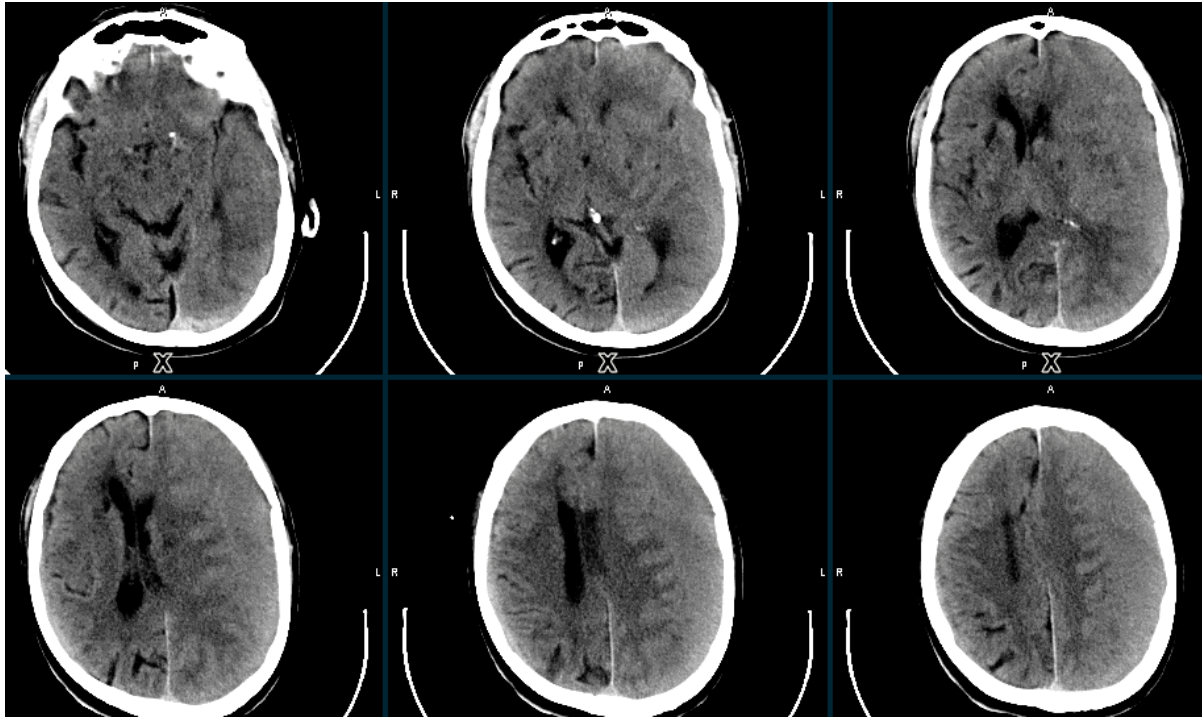


Abbildung 13: Fall Nr. 19579 (großes Subduralhämatom links)

3.2.8 Meningitis

Eine Meningitis wurde in 3 Fällen (3/349 entsprechend 0.86 %) als Ursache der akuten Verwirrtheit initial ungeklärter Ätiologie festgestellt.

Tabelle 13: Anamnese und klinische Zeichen bei Meningitiden

Fall-Nr	Anamnese	Klinik
9468	Initial schlapp, wesensverändert, verwirrt, nach 2 Tagen akut delirant, zunehmend somnolent; Fieber	Sopor, Blickdeviation nach rechts, Beuge-synergismen, Babinski links fraglich positiv, mäßig ausgeprägter Meningismus
14158	Initial Kopfschmerzen, im Verlauf des Tages Fieber, am nächsten Morgen verwirrt und sehr schläfrig	Kein Meningismus, Fieber 40.7°C, leicht somnolent, ausgeprägte nicht-flüssige Aphasie und schwere Sprachverständnisstörung
16502	Initial „grippaler Infekt“, Verwirrtheit mit Halluzinationen, starke Ohren- und Kopfschmerzen rechts, mnestiche Defizite	Unschärf orientiert, starke mnestiche Defizite, in der auswärtigen Untersuchung: Rechtsdrall.

Alle drei Patienten wurden noch vor der Einrichtung einer zentralen Patientenaufnahme in unserem Krankenhaus vorstellig. Wegen der Relevanz der Diagnose „Meningitis“ wurden sie in das Studienkollektiv aufgenommen, obwohl die Einweisung nicht primär in die Neurologische

Abteilung erfolgte. Einer der Betroffenen (Fall 9468) wurde initial in der psychiatrischen Abteilung auf Grund einer Wesensveränderung aufgenommen und entwickelte nach 2 Tagen das Bild eines Delirs, später Somnolenz und Fieber. Der konsiliarisch hinzugezogene Neurologe stellte eine Vigilanzstörung (Sopor), eine Blickdeviation, einen fraglich positiven Babinskireflex, Beugesynergismen und einen mäßig ausgeprägten Meningismus fest. Zwei weitere Patienten wurden in der internistischen Abteilung des Krankenhauses aufgenommen. Der eine (Fall 16502) wurde mit Verdacht auf einen grippalen Infekt mit starken Kopf- und Ohrenscherzen, Verwirrtheit, Halluzinationen und mnestischen Defiziten eingewiesen. Der andere (Fall 14158) zeigte initial Kopfschmerzen und Fieber, im Verlauf Somnolenz und Verwirrtheit, was dann die Hinzuziehung eines Neurologen veranlasste, der keinen Meningismus, jedoch eine ausgeprägte nicht-flüssige Aphasie und eine schwere Sprachverständnisstörung feststellte. In allen drei Fällen wurde der ursprüngliche Verdacht auf Meningitis durch den charakteristischen Liquorbefund bestätigt.

3.2.9 Encephalitis

Ein akuter Verwirrheitszustand war bei 3 Patienten (3/349 Fälle entsprechend 0.86 %) mit Encephalitis das Initialsymptom, das zur Aufnahme im Krankenhaus führte.

Tabelle 14: Anamnese und klinische Zeichen bei Encephalitiden

Fall-Nr	Diagnose	Anamnese	Klinik
5025	Herpes-Encephalitis	Zwei Tage vor Aufnahme sehr müde und abgeschlagen, Fieber bis 39°; zeitweise verwirrt	Somnolent, erhebliche Aufmerksamkeits-, Auffassungs- und Konzentrationsstörung, Babinski bds. positiv
10518	Herpes-Encephalitis	Zweimal „kollabiert“ (GM?), danach wesensverändert, verwirrt, erkannte Angehörige nicht; auf dem Weg ins Krankenhaus generalisierter Anfall	Aufmerksamkeitsstörung, Babinski rechts fraglich positiv
20791	Septisch-embolische Herdencephalitis	Seit 3 Tagen verhaltensauffällig, „unsinnige Sachen geantwortet“, nächtliche Unruhe, leichte Kopfschmerzen, Übelkeit ohne Erbrechen	Aufmerksamkeitsstörung, inadäquater Affekt, Perseverationstendenz. Petechien am Oberkörper und Rachen, lautes Systolikum mit PM über der Aortenklappe

Alle drei Betroffenen zeigten bereits auswärts eine Wesensänderung. Nur bei einem der Patienten wurde Fieber dokumentiert. Bei einem der Erkrankten kam es zu einem gesicherten und zwei wahrscheinlichen generalisierten Krampfanfällen. Bei zwei der Betroffenen wurde durch den Liquorbefund eine Herpes-Encephalitis gesichert. Ein Patient (Fall Nr. 20791), bei dem die Diagnose einer von einer Endokarditis ausgehenden septisch-embolischen Herdencephalitis gestellt wurde, zeigte einen schleichenden Verlauf mit Verhaltensauffälligkeiten, wobei der Patient zeitweise situativ nicht adäquat geantwortet hat, nächtlich unruhig wurde und leichte von Übelkeit begleitete Kopfschmerzen beklagte. Hier war die entscheidende diagnose-

weisende Untersuchung die cerebrale Bildgebung. Beide Patienten mit Herpes-Encephalitis zeigten einen positiven Babinski-Reflex, einmal nur rechtseitig, einmal beidseitig.

Allen Betroffenen gemein war die Abwesenheit von Paresen und das Vorliegen einer relativ unspezifischen Klinik mit Aufmerksamkeits-, Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, in einem der Fälle begleitet von Perseverationstendenz und inadäquaten Affekt.

3.2.10 Internistische Ursachen

Internistische Erkrankungen sind im klinischen Alltag zu einem bedeutenden Anteil an der Verursachung akuter Verwirrheitszustände beteiligt. So wurden in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv internistische Erkrankungen als vermutlich alleinige Ursache in nahezu 10 % der Fälle (35/349) festgestellt. Die einzelnen Erkrankungen sind in der Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Singuläre Internistische Ursachen

Ursache	Anzahl
Fieberhafter Infekt (außer Harnwegsinfekt)	11
Hyponatriämie	11
Exsikkose	5
Harnwegsinfekt	4
Hypoglykämie	2
Niereninsuffizienz	2

Fieberhafte Infekte sind der häufigste Anlaß, der zu einer Vorstellung im Akutkrankenhaus führt. Neben typischen „internistischen“ Befunden wie z.B. Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie gehören auch neurologische Symptome wie Kopfschmerz und akute Verwirrtheit häufig dazu³⁰. Eine Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytentgleisung bei älteren Patienten. In einem Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 81.4 Jahren, betrug die Prävalenz 9.4 %, wobei die Zahl bei den Personen, die in einer betreuten Einrichtung wohnen, eher höher anzusetzen ist¹⁰⁴. Risikofaktoren einer Hyponatriämie sind fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Kombination von mehreren Medikamenten und Multimorbidität⁸².

Weitere internistische Ursachen einer Verwirrtheit waren Exsikkose, Harnwegsinfekt, Hypoglykämie und Niereninsuffizienz. Diese krankhaften Zustände zeigen als *singuläre* Faktoren eine relativ geringe Häufigkeit in unserem Patientenkollektiv. Das liegt zum einen an einem Selektions-Bias der Arbeit: Diese Erkrankungen wurden wegen Möglichkeit einer schnellen Diagnosestellung oft bereits nach bei Aufnahme erkannt, und die Patienten wurden demzufolge nicht in der neurologischen Abteilung aufgenommen. Zum anderen sind sie häufig mit anderen, für die Verursachung eines Verwirrheitszustandes potentiell relevanten Erkrankungen assoziiert. Die mit-verantwortlichen internistischen Ursachen sind in der Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Mitverantwortliche internistische Ursachen

Ursache	Anzahl
Exsikkose	56
Harnwegsinfekt	31
Herzinsuffizienz	27
Niereninsuffizienz	18
Infekt, unklar	13
Hyponatriämie	7
Pneumonie	5
Tumorleiden (nicht ZNS)	5
Hyperglykämie	5
Erysipel	3
Vorhofflimmern	3
Harnstau	3
Hyperthyreose	2
Bakteriämie	2
Dekubitus	2
Hypoglykämie	1
Hyperkalziämie	1
Hypokaliämie	1
Gastroenteritis	1
Respiratorische Insuffizienz	1
Koprostase	1
Elektrolytverschiebungen nach Dialyse	1
Unterkühlung (27.3°C bei Aufnahme)	1

Internistische Erkrankungen waren in nahezu 46% (190/349) der Fälle als Ko-Faktoren für die Entwicklung der akuten Verwirrtheit mit-verantwortlich. Die häufigsten Faktoren waren Exsikkose, Harnwegsinfekt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Infekte unklaren Ursprungs (in dem Falle nicht Harnwegsinfekt oder Pneumonie). Die damit assoziierten neurologischen Erkrankungen waren vor allem Demenz und Morbus Parkinson.

3.2.11 Alkoholentzugsdelir und akute Alkoholintoxikation

Folgen eines schädlichen Alkoholkonsums waren bei 8 (8/349 entsprechend 2.30 %) Patienten die Ursache eines akuten Verwirrheitszustandes, dessen Ätiologie in der Prähospitalphase nicht erkannt wurde. Dabei handelte es sich in 3 Fällen um eine akute Intoxikation und in 5 Fällen um ein Entzugsdelir.

Tabelle 15: Akute Alkoholintoxikationen als Ursache eines akuten Verwirrheitszustandes

Fall-Nr	Diagnose	Anamnese	Klinik
21966	akute Alkoholintoxikation	Einweisung wegen Sturzes unklarer Genese bei V.a. Synkope/ Krampfanfall. Bei Aufnahme Verwirrtheit.	Zeitlich, örtlich und situativ desorientiert, Gangbild ataktisch, Foetor alcoholicus ex ore

18373	Akute Alkoholintoxikation bei Alkoholkrankheit	Die Einweisung bei V.a. „Apoplex“. Patient bewusstseinsgestört, auf dem Tisch liegend vorgefunden. Bei Aufnahme wach, gangunfähig .	Örtlich und situativ desorientiert, Dysarthrie, Echolalie, Ataxie. Foetor alcoholicus ex ore
17329	Akuter Verwirrheitszustand bei Alkoholintoxikation	Einweisung wegen Agitiertheit unklarer Genese mit hypertensiver Entgleisung. Auf dem Bauch liegend vorgefunden.	Somnolent, psychomotorisch verlangsamt, Zeitgitterstörung; Blickfolgesakkadierung, Blickrichtungsnystagmus bds.

In den Fällen 21966, 18373 und 17329 konnte bei der klinischen Untersuchung ein Foetor alcoholicus ex ore festgestellt werden. Im Falle 18373 wurde zusätzlich per Alkohol-Atemtest ein Promillenwert von 2.7 gemessen. Im Falle 21966 war der Aufnahmealkoholspiegel nicht dokumentiert worden, im Verlauf konnte der Patient auf der Station große Menge hochprozentiger Spirituosen zu sich nehmen, so dass ein Wert von 1.8 Promille im Blut gemessen wurde.

Tabelle 16: Alkoholentzugsdelir als Ursache eines akuten Verwirrheitszustandes

Fall-Nr	Diagnose	Anamnese	Klinik
20330	Alkoholentzugsdelir mit Krampfanfall bei chronischer Alkoholabhängigkeit	Auf dem Boden liegend vorgefunden, zunächst verlangsamt, während des Transport zunehmend unruhig. Beim Eintreffen in der Notaufnahme verwirrt.	Akut agitiert-unruhiger Patient, stereotype kurze Sätze, zum Teil unverständlich, Echolalie, Perseverationsneigung.
18728	Alkoholentzugsdelir , V.a. Alkoholentzugskrampfanfall	Patient fuhr mit einem PKW gegen Baum, beim Eintreffen des Notarztes desorientiert zu Zeit/Ort, zum Aufnahmezeitpunkt unruhig und agitiert	Verwirrtheit, Unruhe, Konfabulieren, mittelschlägiger Tremor, Dysarthrie, starkes Schwitzen und Tachykardie
17812	Alkoholentzugsdelir bei chronischem Alkoholabusus	Doppeltsehen zusammen mit dem Schwindel, Verfolgungswahn, Erbrechen	Grobschlägiger Tremor, extreme Nervosität, zeitliche Desorientiertheit, Verfolgungswahn
9088	Alkoholentzugsdelir bei chronischem Alkoholabusus	Visuelle und akustische Halluzinationen	szenenhafte Halluzinationen, Beschäftigungsdrang, Nesteln, Ruhetremor, Blickrichtungsnystagmus bds. Stand-, Gang- und Zeigeataxie.
3571	Alkoholentzugsdelir bei chronischem Alkoholabusus	Erinnerungslücke für die letzten 24 Stunden, stellte dass Wasser im Hause aus Angst vor Rohrbruch ab, suchend umhergeirrt	situativ desorientiert, sakkadierte Augenbewegung, Halte- und Ruhetremor, Bradydiadochokinese, breitbasiger Gang

Bei Patienten, die ein Alkoholentzugsdelir entwickelten, war oft die Fremdanamnese der Angehörigen ausschlaggebend. Die Diagnosen wurden durch klinische Untersuchung mit Feststellung der entzugstypischen vegetativen und neurologischen Symptomatik und durch die

Verlaufsbeobachtung mit Besserung der Symptomatik unter Therapie mit Benzodiazepinen gestützt. In den Fällen 20330 und 18728 konnte ein Krampfanfall mit postiktaler Verwirrtheit als Mitursache durch typische klinische Befunde (Zungenbiss, Einnässen) diagnostiziert werden. Im Falle 18728 lag zusätzlich eine Wirbelkörperfraktur vor, ohne dass adäquater Verletzungsmechanismus durch äußerliche Gewalt festgestellt wurde.

4. Schlußfolgerungen

4.1 Diagnostische Wertigkeit von klinischen Zeichen bei akuten Verwirrheitszuständen

Ein Ziel der Studie war die Erhebung von möglichen Prädiktoren „relevanter“, d.h. akut behandlungsbedürftiger Ursachen eines Verwirrheitszustandes. Dazu wurden die verfügbaren Unterlagen auf die Erwähnung von fokalen Ausfällen, einer Vigilanzstörung, von Kopfschmerzen oder Fieber durchsucht (Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Prädiktoren bei Verwirrheitszuständen

Ursache	Anzahl gesamt	Anzahl mit ...			
		fokalen Zeichen	Vigilanz- störung	Kopf- schmerz	Fieber
Demenz plus andere Erkrankung	91	1	13	7	27
Transiente globale Amnesie	73	0	0	24	0
Multiple Ursachen	27	0	9	2	6
Pharmakogen	21	0	5	3	1
Schlaganfall	13	8	3	1	0
Demenz, unbekannt	11	0	1	3	0
Demenz, bekannt	11	0	0	3	0
Hyponatriämie	11	0	3	1	0
Sonstige internistische	6	1	2	0	0
Exsikkose	5	0	1	0	0
Alkoholentzugsdelir	5	0	0	0	0
Korsakow-Syndrom	4	0	2	0	1
Raumforderung	4	1	0	4	0
Psychiatrische Ursache	4	0	0	2	0
Subduralhämatom	4	4	1	1	1
Harnwegsinfekt	4	0	0	0	4
Bakterielle Meningitis	3	3	1	2	2
Alkoholintoxikation	3	0	1	0	0
Normaldruckhydrocephalus	2	0	1	0	0
Postiktal	2	0	0	1	0
Hypoglykämie	2	0	0	0	0
Epilepsie (komplex-partieller Anfall)	2	0	1	1	0
Herpes-Encephalitis	2	1	1	0	2
Niereninsuffizienz	2	0	1	1	0
Herdencephalitis	1	0	0	1	1
Ursache blieb unklar	25	2	8	1	0

Es zeigt sich hier, dass z.B. fokale Zeichen zwar bei 8/13 Patienten mit Schlaganfällen nachweisbar waren, aber durchaus auch gelegentlich bei Verwirrheitszuständen mit nicht-fokalen Ursachen. In diesen Fällen wurde davon ausgegangen, daß die Auffälligkeiten vorbestehend waren. Eine Vigilanzstörung war dagegen eher ein Prädiktor für eine Demenz in

Kombination mit einer Allgemeinerkrankung, fand sich aber auch bei einem der beiden Patienten mit Herpes-Encephalitis. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass einzelne klinische Zeichen für die diagnostische Einordnung nicht hinreichend zuverlässig sind.

4.2 Diagnostische Wertigkeit bildgebender Diagnostik (CT, MRT) bei akuten Verwirrtheitszuständen

Eine weitere Ausgangsfragestellung war, unter welchen Umständen es sinnvoll ist, bei einem Patienten mit einem unklaren Verwirrtheitszustand eine notfallmäßige Bildgebung durchzuführen.

In der Abteilung wird die Indikationsstellung für eine cerebrale Bildgebung bei akut verwirrten Patienten üblicherweise so gehandhabt, dass diejenigen Patienten, bei denen an Hand der klinischen Untersuchung, Anamneseerhebung oder laborchemischen Analyse die Ursache der Verwirrtheit bereits ermittelt werden konnte, in der Regel keine cerebrale Bildgebung erhalten. Ältere Patienten (> 70 Jahre) mit Stürzen in der Anamnese, Patienten mit akut aufgetretenen fokalen Zeichen oder mit einer persistierenden Vigilanzminderung erhalten grundsätzlich eine cerebrale Bildgebung. Bei Patienten, bei denen die oben genannten Kriterien nicht erfüllt sind, wird die Entscheidung über eine Bildgebung zunächst verschoben. Auch die Patienten, bei denen Demenz erstmalig diagnostiziert wurde, erhalten im Rahmen eines abteilungsinternen Abklärungsstandards routinemäßig eine cerebrale Bildgebung. In Einzelfällen, bei Unsicherheit/Unerfahrenheit des aufnehmenden Arztes wurde auch die Entscheidung für ein CCT abweichend von den dargelegten Kriterien getroffen.

Bei 233/349 Patienten der Studie wurde eine Bildgebung durchgeführt (146 CT's, 59 MRT, 26 CT plus MRT). Bei 27 Patienten war die Bildgebung diagnoseweisend („Positive Bildgebung“ in Tabelle 16), bei 206 nicht. Als diagnoseweisend wurden lediglich Befunde klassifiziert, die auf eine akute Schädigung hinwiesen (z.B. Infarkt, Subduralhämatom, Raumforderung), nicht aber der Nachweis einer Atrophie, einer SAE oder eines Normaldruckhydrocephalus.

Tabelle 17: Klinische Zeichen und Anzahl diagnoseweisender Befunde in der Bildgebung

	Gesamt	Positive Bildgebung	Negative Bildgebung	Keine Bildgebung
Vigilanzstörung	54	6	33	15
Fokale Zeichen	21	15	6	0
Kopfschmerz	68	8	41	19
Fieber	62	5	36	21
Exsikkose	79	2	51	26
Hyponatriämie	20	1	14	5
Demenz	141	6	91	44

Betrachtet man die Ausbeute an diagnoseweisenden Befunden in Relation zu den ausgewählten klinischen Prädiktoren (Abb. 14), so zeigt sich erwartungsgemäß, daß diese bei

Patienten mit fokalen Zeichen hoch und bei Patienten mit Hinweisen für eine andersgeartete Ätiologie der Verwirrtheit wie Demenz, Exsikkose oder Hyponatriämie gering ist.

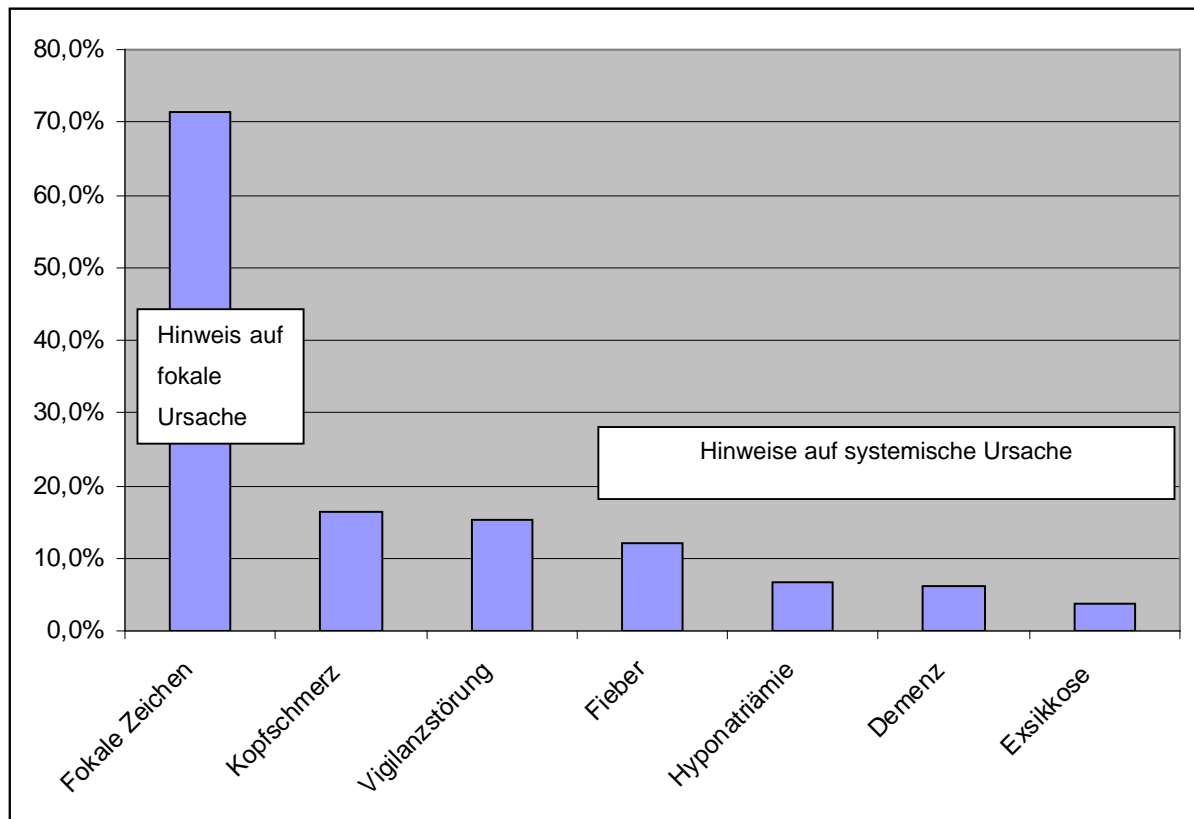


Abbildung 14: Prozentsatz der diagnoseweisenden Befunde in der Bildgebung (in Relation zur Gesamtzahl der bildgebenden Untersuchungen) bei klinischen Hinweisen auf fokale bzw. systemische Ursachen der Verwirrtheit

Eine Verbesserung der Prädiktion für eine unauffällige Bildgebung läßt sich durch Kombination des Merkmals „Keine fokalen Ausfälle“ mit anderen Prädiktoren einer systemischen Ursache erreichen (Tabelle 18). So fand sich bei verwirrten Patienten ohne fokale Ausfälle mit bekannter Demenz nur in 1/62 Fällen eine morphologische Ursache des Verwirrheitszustandes, entsprechend einem positiven prädiktiven Wert von 0.98 für eine nicht-diagnoseweisende Bildgebung. Wenn man in dieser Gruppe zusätzlich Patienten mit einer Vigilanzstörung ausschloß, fand sich bei 52 Patienten kein einziger mit einer „positiven“ Bildgebung. Ebenso war bei der Kombination „Fehlende fokale Ausfälle“ mit Fieber oder Exsikkose und Alter über 65 Jahre in allen 68 Fällen die Bildgebung nicht diagnoseweisend. Naturgemäß werden die Unterkollektive kleiner je enger die Kriterien gefaßt werden.

Tabelle 18: Anzahl von Patienten mit diagnoseweisender bzw. nicht diagnoseweisender Bildgebung bei verschiedenen Merkmalskombinationen

	Patienten mit unauffälliger Bildgebung	Patienten mit diagnoseweisender Bildgebung	Positiver praediktiver Wert (Konfidenzintervall)
Keine fokalen Ausfälle	200	12	0.94 (0.91-0.97)
Keine fokalen Ausfälle + [Fieber oder Exsikkose]	72	2	0.97 (0.94-1.01)
Keine fokalen Ausfälle + [Fieber oder Exsikkose oder Harnwegsinfekt]	84	3	0.97 (0.93-1.0)
Keine fokalen Ausfälle + [Fieber oder Exsikkose oder Harnwegsinfekt oder Pneumonie]	84	3	0.97 (0.93-1.0)
Keine fokalen Ausfälle + bekannte Demenz	62	1	0.98 (0.95-1.01)
Keine fokalen Ausfälle + bekannte Demenz+ keine Vigilanzstörung	52	0	1.0
Keine fokalen Ausfälle + [Fieber oder Exsikkose] + Alter > 65	68	0	1.0
Keine fokalen Ausfälle + bekannte Demenz + [Fieber oder Exsikkose]	32	0	1.0

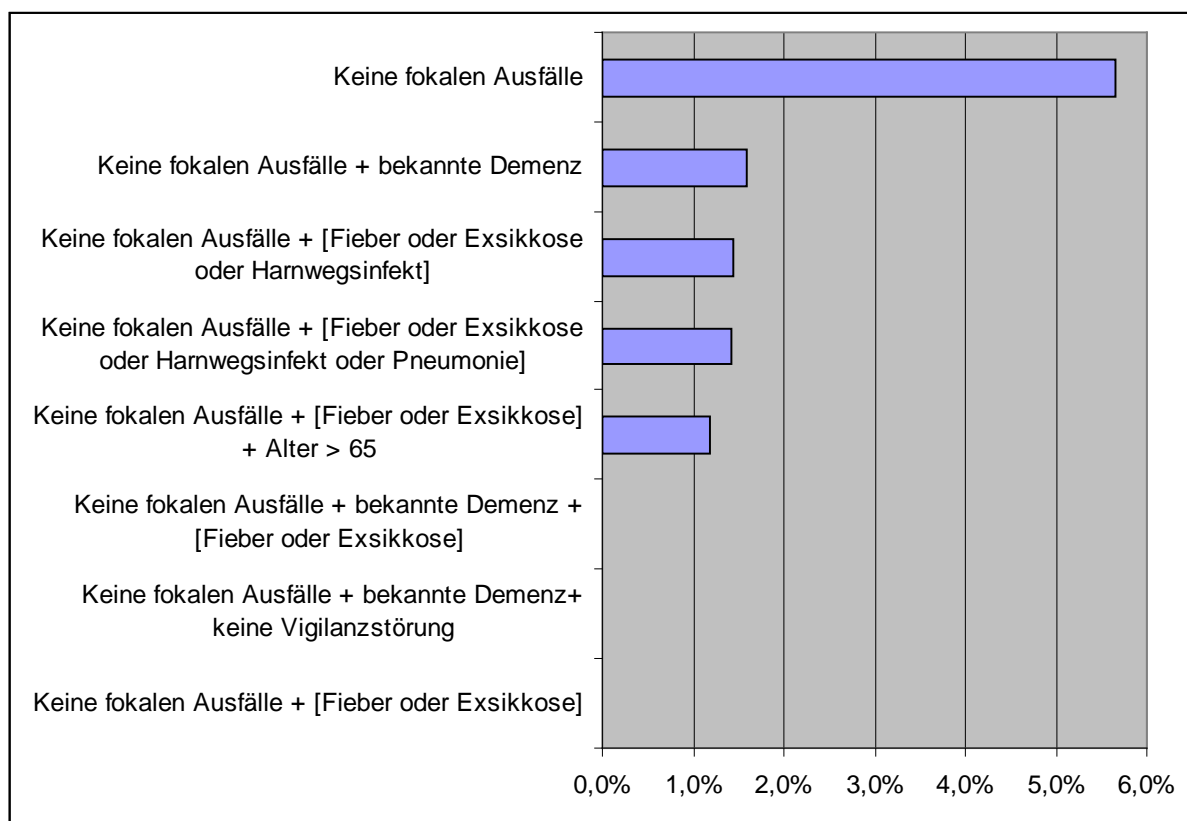


Abbildung 15: Anteil der diagnoseweisenden bildmorphologischen Befunde in Relation zur Gesamtzahl der bildgebenden Untersuchungen bei Abwesenheit fokaler Ausfälle bzw. bei kombinierten Kriterien

Der Anteil der diagnoseweisenden bildmorphologischen Befunde bei den verschiedenen klinischen Merkmalskombinationen ist in Abb. 15 zusammengefaßt.

Schlußfolgernd ist festzuhalten, daß eine cerebrale Bildgebung in aller Regel nicht diagnoseführend war, wenn ein Patient ohne fokale Zeichen zusätzlich positive Hinweise auf eine systemische Ursache des Verwirrheitszustandes wie Demenz, Exsikkose oder einen systemischen Infekt bot.

4.3 Konsequenzen für die rationelle Diagnostik von akuten Verwirrheitszuständen

Das Ziel dieser Studie war in erster Linie, den diensthabenden Neurologen in der Notaufnahme, die mit akuten Verwirrheitszuständen zu tun haben und diese primär nicht einzuordnen wissen, eine praktische Hilfe zum rationellen Vorgehen zu geben. Dazu wurde das Studienkollektiv nochmals retrospektiv daraufhin untersucht, zu welchem Zeitpunkt und mit welchen diagnostischen Schritten die Ursachen akuter Verwirrheitszustände hätten geklärt werden können (Tabelle 19). Nicht berücksichtigt wurden aus methodischen Gründen dabei jene Fälle mit multiplen (i.d.R. internistischen) Ursachen. Die daraus abgeleiteten Ergebnisse und Verfahrensweisen stellen somit einen idealisierten Fall nach, in dem der aufnehmende Arzt von vorneherein über die Erkenntnisse dieser Erhebung verfügen würde und die Möglichkeit hätte, an genügend anamnestische Angaben bereits in der Notaufnahme zu kommen. Gerade das Letztere gestaltet sich natürlich in der klinischen Praxis (zum Beispiel in Situation eines Nachtdienstes) sehr schwierig.

Der erste Schritt zur Klärung der Diagnose wäre die Einholung einer Fremdanamnese. Daraus ließen sich bereits die transiente globale Amnesie, Fälle mit Verwirrtheit durch pharmakogene Einflüsse (Medikamentenanamnese!), bereits vordiagnostizierte Demenzen und ein vorangegangener epileptischer Anfall herausfiltern. Somit hätten von den 231 Fällen mit singulären Ursachen bereits in der Aufnahmesituation 107 geklärt werden können. Im weiteren Schritt würde eine körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Fieber, Exsikkosezeichen, Petechien, pathologischer Herzgeräusche usw. folgen. Durch Anwendung diesen Verfahrens hätten sich Exsikkose, Alkoholentzugsdelir/-intoxikation und fieberhafte Infekte (allgemeinmedizinisch, nicht ZNS) diagnostizieren lassen, entsprechend 25 von 124 verbliebenen Fällen. Bei dem Patienten mit Herdencephalitis hätte man in dem Schritt beim Vorliegen eines neuen Herzgeräusches, hohen Fiebers und Petechien in Verbindung mit akuter Verwirrtheit zumindest eine richtige Verdachtsdiagnose stellen können. Bei der nachfolgenden neurologischen Untersuchung einschließlich neuropsychologischer Kurztestung hätten Fälle mit neu diagnostizierter Demenz, Korsakow-Syndrom und Epilepsie (in beiden Fällen im Kollektiv handelte es sich um komplex-fokale Anfälle) diagnostiziert werden können. Dies entspräche 17 von 99 verbliebenen Fällen. Durch die Ergänzung der neurologischen Untersuchung mit einer psychiatrischen (evtl. konsiliarischen) Untersuchung hätten 4 psychiatrisch erkrankte Patienten

herausgefiltert werden können. Anschließend, durch den Einsatz der laborchemischen Untersuchung mit Bestimmung der Elektrolyten, Kreatinin, Glucose und ferner des Urinstatus wären 19 Fälle mit Hyponatriämie, Harnwegsinfekt, Hypoglykämie und Niereninsuffizienz diagnostiziert worden.

Am Ende dieses ersten Diagnostik-Blocks, der ohne technische Zusatzuntersuchungen (mit Ausnahme Labor) in der Notaufnahme durchgeführt werden kann, wären 172/231 (74 %) der singulären Ursachen identifiziert.

Tabelle 19: Schrittweise Identifikation von Ursachen akuter Verwirrheitszustände, ausgehend von 231 Fällen mit singulärer bzw. letztlich ungeklärter Ursache einer akuten Verwirrtheit.

Rest-Kollektiv	Herausgefilterte Fälle	Diagnose	Verbleibende Fälle nach Filterung
Filter 1: Anamnese – 107 Fälle geklärt			
231	73	Transiente globale Amnesie	158
158	21	Pharmaka	137
137	11	Bekannte Demenz	126
126	2	Epilepsie, postiktaler Zustand	124
Filter 2: Allgemein-körperlicher Befund: Fieber, Exsikkose, Petechien, Herzgeräusch – 25 Fälle geklärt			
124	5	Exsikkose	119
119	5	Alkoholentzugsdelir	114
114	3	Alkoholintoxikation	111
111	1	Herdencephalitis (Petechien und Herzgeräusch)	110
110	11	Anderer fieberhafter Infekt	99
Filter 3: Neurologischer Befund – 17 Fälle geklärt			
99	11	Neu diagnostizierte Demenz	88
88	4	Korsakow-Syndrom	84
84	2	Epilepsie, komplex-partieller Anfall	82
Filter 4: Psychiatrischer Befund – 4 Fälle geklärt			
82	4	Psychiatrische Erkrankung	78
Filter 5: Labor: Natrium, Glucose, Kreatinin, Urinstatus – 19 Fälle geklärt			
78	11	Hyponatriämie	67
67	4	Harnwegsinfekt	63
63	2	Hypoglykämie	61
61	2	Niereninsuffizienz	59
1. Risiko-Filter Kopfschmerzen → cerebrale Bildgebung – 4 Fälle geklärt			
59	4	Raumforderungen	55
2. Risikofilter fokale Ausfälle oder Vigilanzstörung oder Wesensänderung oder amnestisches Syndrom → cerebrale Bildgebung – 22 Fälle geklärt			
55	13	Schlaganfälle	42
42	4	Subduralhämatome	38
38	3	Bakterielle Meningitis	35
35	2	Herpes-Encephalitis	33
33		Rest: Sonstige internistische Erkrankung (n=6) Normaldruckhydrocephalus (n=2) Unklar (n=25)	

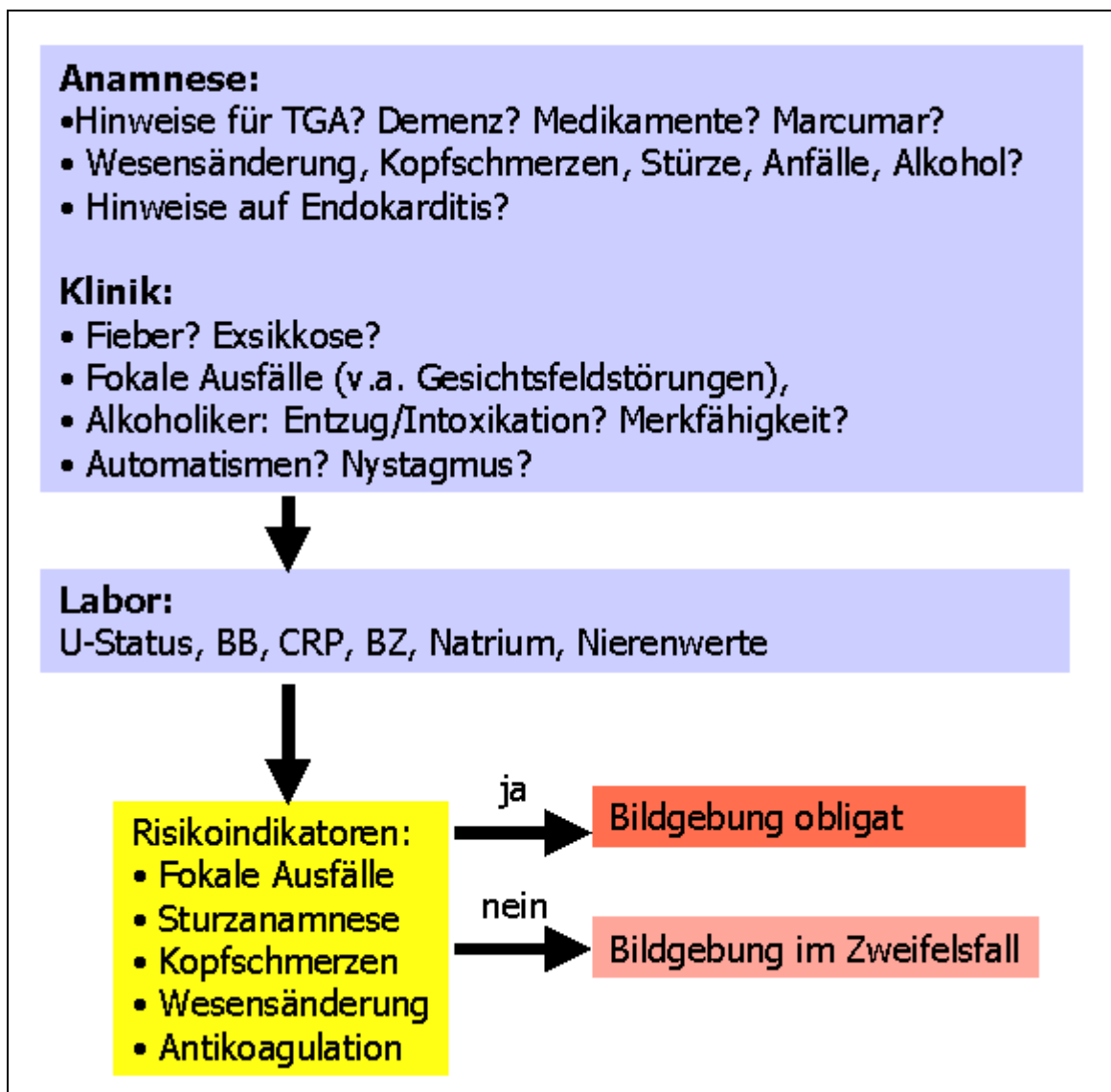
Nach diesen routinemäßigen diagnostischen Schritten wären zwei „Risikofilter“ eingeschaltet worden. Das erste beim Merkmal „Akute Verwirrtheit in Verbindung mit Kopfschmerzen“ hätte bei 4 Patienten zu einer cerebralen Bildgebung und zur Diagnose einer Raumforderung geführt. Im zweiten Risikofilter, bei der Merkmalskombination „Verwirrtheit plus entweder fokale Ausfälle

oder Vigilanzstörung oder Wesensänderung oder amnestisches Syndrom“ wären durch Bildgebung und ggf. Liquordiagnostik diejenigen Schlaganfälle selektiert worden, die keine fokalen Ausfälle hatten, sowie die Patienten mit Subduralhämatomen, bakterieller Meningitis und Herpes-Encephalitis.

Nach Anwendung dieses Rasters wären von ursprünglich 231 Fällen lediglich noch 33 unklar. Von denen waren 6 Patienten internistisch erkrankt, 2 hatten Normaldruckhydrozephus und 25 konnten selbst nach intensiver Suche nicht abgeklärt werden.

Der aus diesen Überlegungen abgeleitete Algorithmus ist in Abb. 16 dargestellt, wobei aus klinischer Erfahrung als zusätzlicher Risikoindikator die orale Antikoagulation mit Marcumar hinzugefügt wurde..

Abbildung 16: Abklärungsalgorithmus für akute Verwirrtheit unklarer Genese



Zusammengefaßt würden danach Patienten zunächst nach einer Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung ein Basisprogramm an Laboruntersuchungen erhalten. Die

Entscheidung für eine Bildgebung würde dann vom Vorliegen von spezifischen Risikoindikatoren abhängig gemacht.

4.4 Methodische Einschränkungen

Für die Studie gilt eine Reihe von methodisch bedingten Einschränkungen, die auf dem retrospektiven Studiendesign beruhen.

4.4.1 Einschlußkriterien

Die Einschlußkriterien der Studie beeinflussen entscheidend die Häufigkeit bestimmter Verwirrtheitsursachen im Studienkollektiv. Eine Reihe von Patientengruppen wurde nicht erfaßt. So wurden zum Beispiel Patienten mit Verdacht auf eine Intoxikation von dem anästhesistischen Ärzteteam primär betreut. Bei den intensivpflichtigen Betroffenen erfolgte eine sofortige Einweisung auf Intensivstation. Bei akut und vorrangig internistisch Erkrankten wurden die Internisten bereits in der Aufnahme eingeschaltet. Bei Patienten mit einem dringenden Verdacht auf intrazerebrale Blutung wurde sofort eine bildgebende Untersuchungen durchgeführt, so dass diese, in Fall einer positiven Bildgebung entweder in die Neurochirurgie oder, bei Unmöglichkeit der operativen Versorgung, auf der Stroke Unit behandelt wurden. All diese Patienten gingen nicht ins Studienkollektiv ein. Die Definition der Einschlußkriterien ist vermutlich auch dafür verantwortlich, daß manche ursächliche Faktoren überhaupt nicht im Kollektiv vertreten sind, z.B. Anämie oder hepatische Encephalopathie. Bei diesen Patienten wurde vermutlich sehr frühzeitig eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt, die dann zur Aufnahme in die Innere Abteilung führte.

Aus diesem Grund ist ein direkter Literaturvergleich der erfaßten Häufigkeiten nicht durchführbar. Es ging in der Studie ja nicht darum, absolute Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen als Ursache von akuten Verwirrtheitszuständen insgesamt zu ermitteln, sondern dies für akute Verwirrtheitszustände primär ungeklärter Ätiologie oder als solche verkannte Erkrankungen zu tun, um den Ärzten in der Notaufnahme eine praktische Entscheidungshilfe zu geben. Ferner kann man einen Zahlenvergleich auch deswegen nicht ohne weiteres durchführen, weil sich die Literatur in der Regel auf „delirium“ bezieht. Das vorgestellte Kollektiv beinhaltet zwar einen Anteil an Patienten, die Diagnosekriterien für diese Erkrankung erfüllen, viele tun dies jedoch nicht. So wäre es zum Beispiel inkorrekt, bei Betroffenen mit TGA oder mit einem komplexpartiellen Anfall von einem Delir zu sprechen.

4.4.2 Standardisierung der Diagnosen

Weder die Diagnose „Akuter Verwirrtheitszustand“ noch die endgültigen ätiologischen Diagnosen wurden nach standardisierten Kriterien, etwa an Hand DSM- oder ICD-Kriterien, gestellt.

4.4.3 Ausschluß morphologischer Läsionen

Für die gestellten Diagnosen gab es keinen „Goldstandard“, an dem sie auf Richtigkeit überprüft wurden. Dies gilt insbesondere für den Ausschluß morphologischer Läsionen (Schlaganfälle, Raumforderungen). Die Indikationen für eine cerebrale Bildgebung wurden nach klinischen Kriterien gestellt. Die Patienten, bei den die Ursache der Verwirrtheit an Hand der klinischen Untersuchung, Anamneseerhebung oder laborchemischen Analyse bereits ermittelt werden konnte, erhielten keine cerebrale Bildgebung. Ältere Patienten mit Stürzen in der Anamnese, Patienten mit akut aufgetretenen fokalen Zeichen oder mit einer persistierenden Vigilanzminderung erhielten grundsätzlich eine cerebrale Bildgebung. Bei Patienten, bei denen die oben genannten Kriterien nicht erfüllt waren, erfolgte zunächst einer Suche nach möglichen Ursachen der Zustandes. In Einzelfällen bei Unsicherheit des aufnehmenden Arztes und bei Verdacht auf eine handlungspflichtige Erkrankung, wurde auch die Entscheidung für CCT abweichend von den dargelegten Parametern getroffen, vor allem, wenn Ausschluß einer cerebralen Pathologie wichtig erschien. Die genannte Verfahrensweise stellt einen weiteren impliziten Selektionsschritt dar, der die Ergebnisse potentiell beeinflusst. Zu rechtfertigen ist dieses Vorgehen daraus, daß es unethisch wäre, im Rahmen einer prospektiven Studie *alle* verwirrten Patienten einer cerebralen Bildgebung zuzuführen. Dies wäre bei einem beträchtlichen Teil nur unter Sedierung bzw. Kurznarkose möglich.

4.4.4 Ausschluß entzündlicher ZNS-Erkrankungen

Ein kritischer Punkt ist die Indikationsstellung für eine Lumbalpunktion bei verwirrten Patienten mit Fieber. Es ist bekannt, dass besonders bei älteren Patienten in Falle einer Meningitis die meningealen Zeichen unzuverlässig sind. Bei einem Verlauf mit primär unklarem Fieber und Breitspektrum-Antibiotikatherapie (z.B. unter der Annahme eines Harnwegsinfektes) ist es möglich, dass eine Meningitis primär nicht erkannt und durch ungezielte Antibiose gebessert wurde. Andererseits kann selbst mit Einbeziehung solcher Überlegungen nicht bei jedem unklaren Fieber mit Verwirrtheit eine Lumbalpunktion veranlasst werden. Dies rechtfertigt das in der Abteilung praktizierte Vorgehen, zunächst eine intensivierete Suche nach internistischen Erkrankungen anzugehen, besonders wenn es sich um ältere Patienten mit einer Demenz handelt, da diese als Ursachen schon allein aus statistischen Überlegungen viel wahrscheinlicher sind.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Erfassung der Ursachen akuter, zunächst unklarer Verwirrheitszustände bzw. von klinischen Bildern, die prästationär so gedeutet wurden, und Erarbeitung eines Algorithmus für ein rationales Vorgehen in der Notaufnahme und aus einer systematischen Analyse.

Dazu wurden die Krankenakten der zwischen dem 27.9.1999 und dem 31.3.2007 in die Neurologische Abteilung aufgenommenen Patienten retrospektiv ausgewertet. Aus 10683 Fällen wurden digital 607 selektiert, bei denen Verwirrtheit, Delir oder Desorientiertheit als Diagnose oder im neurologischen Befund erschien. Daraus wiederum wurden 349 ausgewählt, bei denen eine akute Verwirrtheit unklarer Ursache Grund für die Aufnahme war. Die Patientenakten wurden auf folgender Parameter untersucht: Alter, Verweildauer, Alkoholkonsum, Demenz, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Exsikkose, Hyponatriämie, Harnwegsinfekt, Pneumonie, Hypertonie, M. Parkinson, Hirninfarkt, TGA, Kopfschmerzen, Fieber, Vigilanzstörung bei der Aufnahme, fokale Zeichen und Befund von Bildgebung / EEG / Lumbalpunktion.

Das umfasste Kollektiv machte 3.3% der stationären Aufnahmen im Studienzeitraum aus. Das Geschlechterverhältnis F: M betrug 1.25: 1. Die mittlere Verweildauer war 6.4 Tage. Das Alter der Probanden lag zw. 19 und 97, der Mittelwert betrug 73.5 Jahre. Singuläre Ursachen machten 206 von 349 (59 %) aus. Bei 118/349 Patienten lagen mehrere als Ursache in Frage kommende Erkrankungen vor. In 25/349 Fällen (7.2 %) blieb die Ursache ungeklärt.

Die am häufigsten gefundenen singulären Ursache waren: Transiente globale Amnesie, Pharmaka, Schlaganfall, Demenz, Infekte (nicht ZNS) und Hyponatriämie. Die häufigsten Mit-Erkrankungen waren Demenz, Exsikkose, Pharmaka, Infekte, Herzinsuffizienz, M. Parkinson, Niereninsuffizienz, Alkohol und Hyponatriämie. Fokal-neurologische Ausfälle bei akuter Verwirrtheit waren meistens mit einer akuten ZNS-Erkrankung assoziiert.

Bei 233/349 Patienten wurde eine Bildgebung durchgeführt, in 27 Fällen war diese diagnoseweisend. Prädiktoren für eine nicht-diagnoseweisende Bildgebung waren: Demenz, Fieber, Exsikkose, Harnwegsinfekt oder Pneumonie.

Mit Anamnese, allgemein-körperlicher und neurologischer Untersuchung sowie wenigen Laboruntersuchungen kann in ca. 3/4 der Fälle eine ätiologische Diagnose gestellt werden. Für die diagnostische Ausbeute einer cerebralen Bildgebung ergeben sich positive (fokale Zeichen) und negative Prädiktoren (Alter, vorbestehende Demenz, Fieber, Exsikkose, Infekte). Ein aus den Ergebnissen der Studie abgeleiteter Abklärungsalgorithmus enthält zusätzlich Risikoindikatoren für akut behandlungsbedürftige cerebrale Erkrankungen.

6. Literatur

- (1) Alekseeva AS, Beloborodova EI, Rachkovskii MI, Filippova LP, Lambrova EG. [Disturbed brain bioelectric activity in patients with liver encephalopathy and cirrhosis]. *Klin Med (Mosk)* 2009;87:39-42.
- (2) Amenabar JJ, Duran MI, Montejo M, Lampreabe I. [Herpes simplex virus encephalitis in a renal transplant patient]. *Nefrologia* 2006;26:270-273.
- (3) Aminoff MJ, Scheinman MM, Griffin JC, Herre JM. Electro cerebral accompaniments of syncope associated with malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988;108:791-796.
- (4) Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253-267.
- (5) Andrew MK, Freter SH, Rockwood K. Prevalence and outcomes of delirium in community and non-acute care settings in people without dementia: a report from the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Med* 2006;4:15.
- (6) Atti AR, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging* 2006;27:278-284.
- (7) Azad NA, Al BM, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 2007;4:120-129.
- (8) Banach M, Kazmierski J, Kowman M et al. Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study. *Med Sci Monit* 2008;14:CR286-CR291.
- (9) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1043-1049.
- (10) Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunissen C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2001;34:153-157.
- (11) Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15 ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1983.
- (12) Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24:95-102.
- (13) Brieger DB, Freedman SB. Delirium cordis: can we predict the onset of atrial fibrillation? *Lancet* 2009;373:698-700.
- (14) Brown TM, Brown RL. Neuropsychiatric consequences of renal failure. *Psychosomatics* 1995;36:244-253.
- (15) Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: update on molecular mechanisms. *Indian J Gastroenterol* 2003;22 Suppl 2:S11-S16.

-
- (16) Caeiro L, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol* 2004;251:171-178.
- (17) Caeiro L, Ferro JM, Claro MI, Coelho J, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *Eur J Neurol* 2004;11:699-704.
- (18) Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:31-38.
- (19) Caplan L, Chedru F, Lhermitte F, Mayman C. Transient global amnesia and migraine. *Neurology* 1981;31:1167-1170.
- (20) Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship. *Neurology* 2006;66:99-101.
- (21) Chung CP, Hsu HY, Chao AC, Chang FC, Sheng WY, Hu HH. Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. *Neurology* 2006;66:1873-1877.
- (22) Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn et al., ed. *Hepatic encephalopathy: Syndromes and Therapies*. Bloomington: Medi-Ed Press; 1994;13-26.
- (23) Copeland JR, McCracken CF, Dewey ME et al. Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age- and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study. *Br J Psychiatry* 1999;175:433-438.
- (24) Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006;253:833-845.
- (25) de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007;62:521-525.
- (26) De CG. [Extraperitoneal complications of acute pancreatitis]. *Tijdschr Gastroenterol* 1976;19:170-183.
- (27) Du MA, Schultz J. Effect of some phosphodiesterase inhibitors on two different preparations of adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase. *Experientia* 1975;31:883-884.
- (28) Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142-144.
- (29) Evaldsson U, Ertekin C, Ingvar DH, Waldenstrom JG. Encephalopathia hypercalcemica. A clinical and electroencephalographic study in myeloma and other disorders. *J Chronic Dis* 1969;22:431-449.
- (30) Evison J, Tauber MG, Muhlemann K. [Acute infectious emergencies in adults in medical practice]. *Ther Umsch* 2005;62:351-357.
- (31) Fernandez-Torre JL. Levofloxacin-induced delirium: Diagnostic considerations. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:614.

-
- (32) Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1723-1732.
- (33) Flannery T, Shoakazemi A, McLaughlin B, Woodman A, Cooke S. Dialysis disequilibrium syndrome: a consideration in patients with hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:143-145.
- (34) Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:125-137.
- (35) Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M99-106.
- (36) Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988;109:143-153.
- (37) Fratiglioni L, Viitanen M, von SE, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997;48:132-138.
- (38) gado-Guay MO, Yennurajalingam S, Bruera E. Delirium with severe symptom expression related to hypercalcemia in a patient with advanced cancer: an interdisciplinary approach to treatment. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:442-449.
- (39) Gandolfo C, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Del SM, Primavera A. Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. *Eur Neurol* 1992;32:52-57.
- (40) Ganzevoort JW, Hoogerwaard EM, van der Post JA. [Hypocalcemic delirium due to magnesium sulphate therapy in a pregnant woman with pre-eclampsia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1453-1456.
- (41) Geirsson A, Szeto WY, Pochettino A et al. Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:255-262.
- (42) Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;38:33-60.
- (43) Green R, Scott LK, Minagar A, Conrad S. Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review. *Front Biosci* 2004;9:1637-1641.
- (44) Gustafson T, Olson T, Asplund K. Acute confusional state (delirium) soon after stroke is associated hypercortisolism. *Cerebrovascular Disorders* 1991;1:257-264.
- (45) Hakko E, Mete B, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R, Mert A. Levofloxacin-induced delirium. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:158-159.
- (46) Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:99-112.

- (47) Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:767-776.
- (48) Heller SR. Diabetic hypoglycaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:279-294.
- (49) Hendriks ME, van Westerloo DJ, Portegies P. [Confusion and abnormal liver enzyme levels: problems with diagnosing hepatic encephalopathy]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:2701-2706.
- (50) Henon H, Lebert F, Durieu I et al. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke* 1999;30:773-779.
- (51) Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care* 1991;14:949-957.
- (52) Hewer W. Das Delir beim alten Menschen. *Der Neurologe und Psychiater* 2009;5:47-53.
- (53) Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:834-843.
- (54) Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 1990;113 (Pt 3):639-657.
- (55) Hokkanen L, Poutiainen E, Valanne L, Salonen O, Iivanainen M, Launes J. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:478-484.
- (56) Horga de la Parte JF, Horga A. [Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. A review and update]. *Rev Neurol* 2006;42:95-113.
- (57) Huffman JC, Fricchione GL. Hypercalcemic delirium associated with hyperparathyroidism and a vitamin D analog. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:374-376.
- (58) Hüll M. Stand und Zukunft der Demenzversorgung. *Versorgungsforschung* 2009;5:36-40.
- (59) Inouye SK, Zhang Y, Han L, Leo-Summers L, Jones R, Marcantonio E. Recoverable cognitive dysfunction at hospital admission in older persons during acute illness. *J Gen Intern Med* 2006;21:1276-1281.
- (60) Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, Pallanti S, Pracucci G, Marini P. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Arch Neurol* 1997;54:866-873.
- (61) Jacome DE. EEG features in transient global amnesia. *Clin Electroencephalogr* 1989;20:183-192.
- (62) Joly L, Benetos A. [Clinical specificities of coronary artery disease in the elderly]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99 Spec No 4:29-33.

- (63) Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006;52:382-385.
- (64) Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006;52:382-385.
- (65) Juarra G, Bettoni L, Olivieri MF, Bortone E, Cavatorta A. Hypercalcemic encephalopathy in the course of hyperthyroidism. *Eur Neurol* 1985;24:121-127.
- (66) Kennedy PG. A retrospective analysis of forty-six cases of herpes simplex encephalitis seen in Glasgow between 1962 and 1985. *Q J Med* 1988;68:533-540.
- (67) Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, Heiss WD. Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *Int J Neurosci* 2001;106:159-168.
- (68) Klotzsch C, Sliwka U, Berlit P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996;53:504-508.
- (69) Kolbeinsson H, Jonsson A. Delirium and dementia in acute medical admissions of elderly patients in Iceland. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:123-127.
- (70) Kritchevsky M, Squire LR. Transient global amnesia: evidence for extensive, temporally graded retrograde amnesia. *Neurology* 1989;39:213-218.
- (71) Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol* 2001;248 Suppl 3:III28-III31.
- (72) Lee HY, Kim JH, Weon YC et al. Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology* 2007;49:481-487.
- (73) Leon A, Lepouse C, Floch T, Graftieaux JP. [Brain injury during severe sepsis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:863-867.
- (74) Lima OM, Oliveira-Souza R, Santos OR, Moraes PA, Sa LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:1154-1157.
- (75) Lin CC. [EEG manifestations in metabolic encephalopathy]. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14:151-161.
- (76) Lipowski ZJ. Organic mental disorders and DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1990;147:947.
- (77) Liptzin B. Delirium. *Arch Fam Med* 1995;4:453-458.
- (78) Llansola M, Rodrigo R, Monfort P et al. NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007;22:321-335.
- (79) Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin* 1989;7:617-627.

-
- (80) Lucey MR, Connor JT, Boyer TD, Henderson JM, Ridders LF. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1698-1706.
- (81) Maalikjy AN, Agosti C, Anzola GP et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2003;49:67-71.
- (82) Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002;21:17-29.
- (83) Mahoney CA, Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis* 1982;2:324-336.
- (84) Mann JL, Evans TS, Taylor RD et al. The use of medications with known or potential anticholinergic activity in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Consult Pharm* 2003;18:1042-1049.
- (85) Mann JL, Evans TS, Taylor RD et al. The use of medications with known or potential anticholinergic activity in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Consult Pharm* 2003;18:1042-1049.
- (86) Maramattom BV. Sepsis associated encephalopathy. *Neurol Res* 2007;29:643-646.
- (87) Margiotta A, Bianchetti A, Ranieri P, Trabucchi M. Clinical characteristics and risk factors of delirium in demented and not demented elderly medical inpatients. *J Nutr Health Aging* 2006;10:535-539.
- (88) Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006;73 Suppl 1:86-93.
- (89) McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:321-326.
- (90) McManus J, Pathansali R, Stewart R, Macdonald A, Jackson S. Delirium post-stroke. *Age Ageing* 2007;36:613-618.
- (91) Meier C, Christ-Crain M, Keller U, Staub JJ. [Mental changes in hypo- and hyperthyroidism]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1145-1150.
- (92) Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999;15:15-28.
- (93) Mori E, Yamadori A. Acute confusional state and acute agitated delirium. Occurrence after infarction in the right middle cerebral artery territory. *Arch Neurol* 1987;44:1139-1143.
- (94) Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005;64:1170-1174.

- (95) Nanji AA. The psychiatric aspect of hypophosphatemia. *Can J Psychiatry* 1984;29:599-600.
- (96) Nassisi D, Korc B, Hahn S, Bruns J, Jr., Jagoda A. The evaluation and management of the acutely agitated elderly patient. *Mt Sinai J Med* 2006;73:976-984.
- (97) Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol* 2005;252:1482-1486.
- (98) Nedoschill JC, Lang CJ, Lanczik M. [Dementia of the Alzheimer type in women]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999;67:441-447.
- (99) Nichelli P, Menabue R. Can association between transient global amnesia and migraine tell us something about the pathophysiology of transient global amnesia? *Ital J Neurol Sci* 1988;Suppl 9:41-43.
- (100) Niederau C, Hippenstiel J. Conservative management of acute pancreatitis: complications and outcome in a community-based hospital. *Pancreas* 2006;32:67-79.
- (101) Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:408-416.
- (102) Pantoni L, Basile AM, Romanelli M et al. Abulia and cognitive impairment in two patients with capsular genu infarct. *Acta Neurol Scand* 2001;104:185-190.
- (103) Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2005;12:350-356.
- (104) Passare G, Viitanen M, Topping O, Winblad B, Fastbom J. Sodium and potassium disturbances in the elderly : prevalence and association with drug use. *Clin Drug Investig* 2004;24:535-544.
- (105) Patten SB, Love EJ. Neuropsychiatric adverse drug reactions: passive reports to Health and Welfare Canada's adverse drug reaction database (1965-present). *Int J Psychiatry Med* 1994;24:45-62.
- (106) Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Dellinger EP, Carrico CJ, Minshew BH. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. A discriminant analysis. *Arch Surg* 1983;118:242-249.
- (107) Portnoi VA. Digitalis delirium in elderly patients. *J Clin Pharmacol* 1979;19:747-750.
- (108) Pytel P, Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:283-287.
- (109) Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 2006;129:1640-1658.

- (110) Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702-705.
- (111) Rowan AJ, Protass LM. Transient global amnesia: clinical and electroencephalographic findings in 10 cases. *Neurology* 1979;29:869-872.
- (112) Rozendaal FP. [Hyperthyroidism in the elderly: aspecific signs may cause a delay in diagnosis]. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2005;36:77-80.
- (113) Salawu F, Danburam A. Hyponatraemia during low-dose carbamazepine therapy. *Ann Afr Med* 2007;6:207-208.
- (114) Sander D, Klötzsch C, Sander K, Arnold M, Niederkorn K. Transiente globale Amnesie (= amnestische Episode). In: Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", ed. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4 ed. Stuttgart - New York: Thieme; 2008;44-48.
- (115) Sander K, Sander D. New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol* 2005;4:437-444.
- (116) Savitz SA, Caplan LR. Transient global amnesia after sildenafil (Viagra) use. *Neurology* 2002;59:778.
- (117) Schliess F, Gorg B, Haussinger D. RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* 2009;24:119-134.
- (118) Schmidley JW, Messing RO. Agitated confusional states in patients with right hemisphere infarctions. *Stroke* 1984;15:883-885.
- (119) Schmidt R, Kienbacher E, Benke T et al. [Sex differences in Alzheimer's disease]. *Neuropsychiatr* 2008;22:1-15.
- (120) Schmidtke K, Ehmsen L. Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol* 1998;40:9-14.
- (121) Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme, 2007.
- (122) Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:509-513.
- (123) Semmler A, Hermann S, Mormann F et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation* 2008;5:38.
- (124) Sharieff GQ, Shad JA, Garmel G. An unusual case of mesenteric ischemia in a patient with new-onset diabetes mellitus. *Am J Emerg Med* 1997;15:282-284.
- (125) Shaw JE, Belfield PW. Pulmonary embolism: a cause of acute confusion in the elderly. *Postgrad Med J* 1991;67:560-561.
- (126) Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2295-2304.

- (127) Sheng AZ, Shen Q, Cordato D, Zhang YY, Yin Chan DK. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1192-1198.
- (128) Sheth KN, Wu GF, Messe SR, Wolf RL, Kasner SE. Dialysis disequilibrium: another reversible posterior leukoencephalopathy syndrome? *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:249-252.
- (129) Shih HT, Huang WS, Liu CH et al. Confusion or delirium in patients with posterior cerebral arterial infarction. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16:136-142.
- (130) Snoey ER, Bessen HA. Acute psychosis after amantadine overdose. *Ann Emerg Med* 1990;19:668-670.
- (131) Sonino N, Tomba E, Fava GA. Psychosocial approach to endocrine disease. *Adv Psychosom Med* 2007;28:21-33.
- (132) Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990;18:801-806.
- (133) Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. The septic brain. *Neurochem Res* 2008;33:2171-2177.
- (134) Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* 2009;93:819-36, vii.
- (135) Ting JY. Hyperosmolar diabetic non-ketotic coma, hyperkalaemia and an unusual near death experience. *Eur J Emerg Med* 2001;8:57-63.
- (136) Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 2004;1:169-178.
- (137) Vilalta-Franch J, Llinas-Regla J, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J. [Prevalence and evolution of delirium in a community population of 70 years and older]. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:27-33.
- (138) Vrobel TR. Psychiatric aspects of congestive heart failure: implications for consulting psychiatrists. *Int J Psychiatry Med* 1989;19:211-225.
- (139) Waale WH, Bruijns E, Dautzenberg PJ. [Delirium due to urinary retention: confusing for both the patient and the doctor]. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001;32:100-103.
- (140) Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S93-S98.
- (141) Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003;30:98-105.
- (142) Wilson MM, Morley JE. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 2:S24-S29.
- (143) Wise TN, Le Buffe FP, Granger SI. Meningo-encephalitis presenting as an acute paranoid psychosis. *Int J Psychiatry Med* 1977;8:405-414.

7. Danksagungen

Ich möchte vor allem meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Andreas Hufschmidt, für die Anregung der Doktorarbeit, beispiellose Betreuung und – im klinischen Alltag – für Schaffung eines kollegialen und produktiven Arbeitsklimas danken.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Hüll danke ich herzlichst für die Mitbetreuung und Mühe bei Erstellung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Rauer danke ich für die wertvollen Hinweise zur Pathophysiologie der akuten Verwirrheitszustände.

Frau Gabrielle Sütterlin für geduldige Unterstützung bei Erledigung administrativer Aufgaben.

Ferner möchte ich meinen Eltern Natalia Shabarina und Hans-Peter Schünemann danken, da sie all das erst ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Katharina und meiner Tochter Rita, die mir Kraft gegeben habe für alles, was ich tue, und für ihre Geduld und Nachsicht wegen meiner ständigen Abwesenheit.