

Diplomarbeit

Delir im Kindesalter

Risikofaktoren und Diagnose im Vergleich zu Erwachsenen

eingereicht von

Florian Schmalzer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.06.2017

Florian Schmalzer eh

Danksagungen

Mein Dank gilt an dieser Stelle zuallererst meinen Eltern, deren geduldige Unterstützung mein Studium erst möglich gemacht hat, sowie meinen Freunden, die diese Zeit erst großartig gemacht haben.

Mein Dank gilt außerdem natürlich noch Herrn Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl, der mir durch seine unkomplizierte Hilfe bei der Verfassung der Diplomarbeit sehr weitergeholfen hat!

Zusammenfassung

Einleitung:

Das Delir ist eine seit langem unter unterschiedlichen Namen bekannte Komplikation einer schweren Grunderkrankung in Form eines akut auftretenden Verwirrtheitszustandes, der u.a. sowohl Sterblichkeit als auch Behandlungskosten erhöht. Störungen der Balance zwischen Neurotransmittern, systemische Entzündungsprozesse die Auswirkungen auf das Gehirn selbst haben und der Einfluss von Stresshormonen werden dafür verantwortlich gemacht. Dem zunehmenden Wissen über Risikofaktoren und Folgen bei Erwachsenen steht ein Mangel an Literatur zum Delir im Kindesalter gegenüber.

Methoden:

Es handelt sich um eine zwischen März 2017 und Mai 2017 durchgeführte Literaturrecherche in der Meta-Datenbank PubMed. Diese soll, um die schwierige Diagnose bei Kindern zu erleichtern, Risikofaktoren und Auslöser im Vergleich zu Erwachsenen ermitteln, um Risikopopulationen besser identifizieren zu können. Außerdem sollen noch gängige Diagnose-Scores beschrieben und verglichen werden, die in der Pädiatrie angewendet werden können, da sich die Diagnosekriterien nach Erwachsenen richten.

Ergebnisse:

Risikofaktoren sind u.a.: Kleinkind- bzw. hohes Alter, Entwicklungsrückstand, Demenz, auditive/visuelle Einschränkungen, Benzodiazepine, Glukokortikoide, Harnkatheter, Zentralvenöse Katheter, Malnutrition, Anämie, Dehydratation, Schmerzen, Schwere der Grunderkrankung. Gängige Diagnose-Scores sind: pCAM-ICU ab dem 5. Lebensjahr und der psCAM-ICU ab 6 Monaten, beides an Kinder angepasste psychologische Leistungstests, sowie den CAPD, ein auf Verhaltensbeobachtung basierender Score für alle Altersstufen mit hoher Sensitivität.

Diskussion:

Besonders vulnerable Patientinnen und Patienten sind jene mit sehr hohem und niedrigem Alter sowie kognitiven Einschränkungen in Form von Demenz oder Entwicklungsrückstand. Eine erhöhte Vulnerabilität, auch gegenüber Störungen des Schlaf-Wach Rhythmus, kann vermutet werden.

Der CAPD eignet sich mit einer hohen Sensitivität von 94 %, einer Anwendbarkeit in jedem Alter und einer nur kurzen Durchführungszeit am besten zum Screening des Delirs, vorausgesetzt eine ausreichende Ausbildung des testenden Personals ist gegeben.

Abstract

Introduction:

Delirium, which has long been known under different names, is an acute state of confusion caused by an underlying severe illness. An increased mortality as well as a rise in treatment related costs can be attributed to delirium. Neurotransmitter imbalances and the effects of stress hormones or systemic inflammation on the brain itself are the current pathophysiological concepts. In spite of a growing body of research on delirium in adults, pediatric delirium lacks the amount of literature available on adults.

Methods:

This review on pediatric delirium was conducted between March 2017 and May 2017 in the meta-database PubMed. The aim was to find risk factors as well as trigger factors in comparison to adults, to further help identify populations at risk for delirium.

Due to the fact that diagnostic criteria for delirium are based on adults, diagnostic scores specifically designed for children are elucidated and compared to each other, thus giving a tool in making this difficult diagnosis.

Results:

Risk factors include: age (geriatric patients, toddlers), developmental delay, dementia, auditory/visual impairment, benzodiazepines, glucocorticoids, urinary catheters, central venous catheters, malnutrition, anemia, dehydration, pain, severity of the underlying disease. Current diagnostic scores are: pCAM-ICU from the age of 5 and the psCAM-ICU from 6 months onwards, both psychological performance tests adapted for children, as well as the CAPD, a behavior-based score for all age levels with high sensitivity.

Discussion:

Particularly vulnerable patients are those with very high and low age as well as cognitive impairments in the form of dementia or developmental delay. An increased vulnerability, especially against disturbances of the sleep-wake cycle, can be assumed. The most suitable screening tool with a high sensitivity of 94% and applicability at any age is the CAPD, which is quick to perform, provided sufficient training of the testing personnel is given.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Historisches Krankheitsverständnis und Geschichte des Begriffes	1
1.2 Definition und Diagnose des Delirs	3
1.2.1 Diagnostische Kriterien	3
1.2.2 Klinisches Bild und Formen des Delirs	5
1.3 Abgrenzung zu ähnlichen Erkrankungen bei Erwachsenen.....	6
1.3.1 Demenz.....	6
1.3.2 Depression	7
1.4 Abgrenzung zu ähnlichen Erkrankungen bei Kindern.....	8
1.4.1 Schmerzbedingte Agitation	8
1.4.2 Kindliche Depression	9
1.5 Folgen und Komplikationen	10
1.6 Wie entsteht ein Delir – die Pathogenese	11
1.6.1 Störungen der Balance zwischen Neurotransmittern.....	11
1.6.2 Systemische Entzündungsprozesse und Effekte von Zytokinen	18
1.6.3 Abnorme Reaktion auf chronischen Stress.....	20
1.6.4 Zusammenfassung der pathophysiologischen Theorien.....	22
1.7 Therapiekonzepte	23
2 Material und Methoden	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Welche Risikofaktoren und Auslöser sind bei Kindern und Erwachsenen zu beachten?	28
3.2 Risikofaktoren und Auslöser bei Erwachsenen	28
3.2.1 Vorbestehende Kognitive Defizite	29
3.2.2 Demenz.....	29
3.2.3 Depression	30
3.2.4 Auditive/Visuelle Einschränkungen	30
3.2.5 Alter und Geschlecht	30
3.2.6 Pack Years	31
3.2.7 Alkoholkonsum	31
3.2.8 Benzodiazepine.....	32
3.2.9 Polypharmazie, vorbestehende Medikation.....	32
3.2.10 Aktuelles Rauchverhalten.....	32
3.2.11 Iatrogene Auslöser	33
3.2.12 Postoperative Probleme - Schmerzen und Störungen der Hämodynamik.....	33
3.2.13 Laborparameter.....	33
3.2.14 Glukokortikoide.....	34
3.3 Risikofaktoren und Auslöser bei Kindern	35
3.3.1 Alter	35

3.3.2	Kognitive Einschränkungen und mentale Retardierung.....	36
3.3.3	Präoperative Ängstlichkeit und Beunruhigung	36
3.3.4	Schwere des Krankheitsverlaufs.....	37
3.3.5	Laborparameter.....	37
3.3.6	Fieber und Infektionen.....	37
3.3.7	Medikamente	38
3.3.8	Malignome.....	39
3.3.9	Pädiatrisch-Neurologische Erkrankungen	40
3.3.10	Postoperatives Delir.....	40
3.4	Welche diagnostischen Hilfsmittel bei Kindern gibt es?.....	40
3.4.1	Die psychiatrische Evaluation – der Goldstandard.....	41
3.4.2	Pediatric Confusion Assessment Method – pCAM-ICU.....	42
3.4.3	Preschool Confusion Assessment Method – psCAM-ICU.....	46
3.4.4	Cornell Assessment of Pediatric Delirium – CAPD.....	48
4	Diskussion	52
5	Literaturverzeichnis	55

Glossar und Abkürzungen

AACAP :	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
CAPD:	Cornell Assessment of Pediatric Delirium
DSM-V:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
FDA:	Food and Drug Administration
GCS:	Glasgow Coma Scale
GDS:	Geriatric Depression Scale
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL:	Interleukin
LBD:	Lewy Body Demenz
MMST:	Mini Mental Status Test
PAED:	Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale
pCAM-ICU:	Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
psCAM-ICU:	Pre School Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
RASS:	Richmond Agitation and Sedation Scale
TNF- α :	Tumor Nekrose Faktor alpha
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neurotransmission an einer Synapse am Beispiel Acetylcholin (ACh) (64) .	12
Abbildung 2: Strukturformel von Acetylcholin (67).....	13
Abbildung 3: Cholinerge Signalwege (schwarze Pfeile) und im Vergleich Regionen in denen beim Delir eine gestörte Perfusion festgestellt werden konnte (66)	15
Abbildung 4: Synthese von Acetyl-CoA, einer der beiden Bestandteile des Acetylcholins; Die Synthese ist sowohl von der Glykolyse als auch vom Citrat-Zyklus abhängig (74)	16
Abbildung 5: Schema der Blut-Hirn Schranke (83)	19
Abbildung 6: HPA-Achse. MR: Mineralkortikoid Rezeptor, GR: Glukokortikoid Rezeptor, CRH: Corticotropin Releasing Hormon, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, GC: Glukokortikoide (90)	21
Abbildung 7 Therapie des hyperaktiven Delirs durch Haloperidol, Dosisangaben aus (16)	25
Abbildung 8: Richmond Agitation and Sedation Scale; er beschreibt das Verhalten eines sedierten Patienten und ist Teil des pCAM-ICU (24)	43
Abbildung 9: Der pCAM – ICU Score	45
Abbildung 10: Ablauf des psCAM-ICU (23)	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Beschwerden nach (17)	7
Tabelle 2: Direkt auf Neurone wirkende Pathologien nach (62).....	22
Tabelle 3: Cornell Assessment of Pediatric Delirium nach (182)	50

1 Einleitung

1.1 Historisches Krankheitsverständnis und Geschichte des Begriffes

Das Delir, vom lateinischen de + lirare, „aus der Furche/dem Pfad geraten“, ist ein seit dem Altertum bekannter Verwirrtheitszustand der in zahlreichen medizinischen Disziplinen unter verschiedensten Namen bekannt ist, darunter als Durchgangssyndrom, akuter Verwirrtheitszustand, ICU Psychose, Enzephalopathie oder auch als Hirnorganisches Psychosyndrom (1).

Erstaunlich zutreffende Berichte zu Patientinnen und Patienten im Delir finden sich von der Antike über das Mittelalter bis in die Neuzeit, dabei wurde in manchen Texten von einem Symptom einer zugrunde liegenden Erkrankung ausgegangen, in anderen von einem eigenständigem Krankheitsbild (2).

Die erste Erwähnung der typischen Symptome eines durch Fieber ausgelösten Delirs findet sich bereits bei Hippokrates in seinem Prognostikon 4 im Jahr 400 v. Chr. (2) wofür er den Begriff „Phrenitis“ benutzte. Es beschrieb eine durch Fieber, Trauma oder Intoxikation ausgelöste akute Veränderung des Verhaltens. Schlafprobleme und Denkstörungen waren ebenso Teil dieser Erscheinung. Das Wort Phrenitis, das der gebräuchliche Begriff vor dem Aufkommen der Bezeichnung Delir war, findet sich auch heute noch im englischen „frenzy“ (Wahnsinn) wieder (1,2).

„Frenzy“ bezeichnete insbesondere die agitierte, hyperaktive Form des Delirs (2). Es finden sich aber auch Hinweise, dass die hypoaktive Form des Delirs ebenfalls bekannt war, welche man im Gegensatz zur Phrenitis als Lethargie bezeichnete (1,2).

Die Bezeichnung Delir selbst taucht erstmals bei Aulus Cornelius Celsus (~50 n.Chr.) als Alternative zu Phrenitis auf. Er beschrieb das Delir als in den meisten Fällen reversible Erkrankung. Sollten dennoch Residuen vorhanden sein, so sprach er von „Dementia“. Hier ist allerdings nicht klar ob „Dementia“ als Überbegriff für psychische Erkrankungen im weiteren Sinn verwendet wurde (2).

In zahlreiche Fallberichten zwischen frühem Mittelalter und Renaissance gibt es Parallelen in den Beschreibungen, und es herrschte Konsens über die Schwere der Erkrankung und deren schlechte Prognose, welche durch die Art der Grunderkrankung bestimmt wurde. Es dauerte allerdings bis ins 17. Jahrhundert als Thomas Willis erstmals Einflussfaktoren auf die Prognose des Delirs erkannte. Er beschrieb nicht nur den nach ihm benannten Circulus Arteriosus, sondern versuchte auch eine umfassende systematische Ordnung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen vorzunehmen.

Dabei konnte er feststellen dass der vorbestehende Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten, die Art der Grunderkrankung und das Alter für prognostische Überlegungen zu beachten seien (3).

Im 19. Jahrhundert kam es zu einer Neudefinition des Delirs und zu veränderten Fachtermini. So wurde immer weniger von Phrenitis als ein durch Fieber ausgelöstes Delir gesprochen, sondern vermehrt von „confusion mentale“ (4).

Als zentrales Merkmal dieses Zustandes wurde nun die Veränderung und „Vernebelung“ des Bewusstseins gesehen, nicht mehr die Aggressivität oder Agitiertheit (4).

Die Arbeiten Bonhoeffers, der die Psychosen in endogene und exogene einteilte, definierten das Delir erstmals als klar von außen ausgelöste Funktionsstörung des Gehirns, die er als „akut exogenen Reaktionstypus“ bezeichnete (5).

Der Nachweis eines Korrelates zwischen klinischem Bild und EEG gelang durch Engel und Romano 1959. Diese konnten zeigen dass die Verminderung von kognitiver Leistung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis direkt proportional zur Slow-Wave Aktivität waren (1), was einer verminderten metabolischen Aktivität entspricht wie sie auch beim Non-REM Schlaf vorkommt (6)

Die über die Jahrhunderte und Jahrtausende verwendeten, zahlreichen verschiedenen Bezeichnungen für ein und das selbe Krankheitsbild können als Hinweis für die Vielgestaltigkeit der Symptome gesehen werden. Auch heute noch ist eine oft verwirrend unübersichtliche Nomenklatur gebräuchlich, welche die Erforschung des Delirs und den Vergleich von wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiet erschweren. Als Konsequenz daraus wurde in den beiden großen Systemen zur Diagnose und Klassifikation psychischer Erkrankungen, dem DSM-V und dem ICD-10, versucht ein einheitliches Konzept mit klaren Kriterien zu etablieren (1).

1.2 Definition und Diagnose des Delirs

1.2.1 Diagnostische Kriterien

Die beiden Klassifikationssysteme die international zur Kodierung und Diagnose psychischer Erkrankungen verwendet werden, versuchen durch klare Kriterien einen Leitfaden zu geben, der als Goldstandard in der Erfassung dieser Diagnose gilt (7)

Laut dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM –V) ist es wie folgt charakterisiert (8):

A. Störung der Aufmerksamkeit (d.h. reduzierte Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu richten, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und zu verlagern) sowie des Bewusstseins (reduzierte Umgebungsorientierung)

B. Die Störung entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit (für gewöhnlich innerhalb wenigen Tagen), sie bedeutet eine Veränderung des üblichen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsniveaus und weist die Tendenz auf, im Tagesverlauf im Schweregrad zu fluktuieren.

C. Zusätzlich besteht eine kognitive Störung (zum Beispiel Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Sprachstörung, Störungen der visuellräumlichen Fähigkeiten oder der Wahrnehmung).

D. Die Störungen in den Kriterien A und C können nicht besser durch andere vorher bestehende oder sich entwickelnde neurokognitive Störungen erklärt werden, sie bestehen nicht im Zusammenhang mit einer schweren Reduktion des Aktivitätsniveaus, wie bei einem Koma.

E. Aus der Anamnese, der klinischen Untersuchung oder aus Laborbefunden ergeben sich Hinweise, dass die Störung direkte Folge einer somatischen Erkrankung, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzentzugs (z.B. Suchtmittel oder Medikamente), einer Medikamenteneinnahme, einer Toxinwirkung oder Folge multipler Ätiologien ist

In der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD – 10) wird das Delir oberflächlicher abgehandelt, und wie folgt definiert:

Ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer (9)

Zusammenfassend ist also das Delir

- Ein akuter Verlust von Hirnfunktion bedingt durch eine organische Grunderkrankung/Medikamente
- Mit Störungen von Aufmerksamkeit und Bewusstsein als Leitsymptom
- Und starken Tageszeitlichen Schwankungen

Das DSM-V und die ICD-10 stellen den Versuch dar, eine umfassende systematische Darstellung psychischer Erkrankungen anhand von Symptomen zu sein. An diesen Diagnosekriterien ist aber ersichtlich, dass diese nicht unkritisch auf pädiatrische Patientinnen und Patienten umgemünzt werden können (10). So stellt sich die Frage wie Aufmerksamkeit und Orientierung verlässlich geprüft werden können, wenn die sprachlichen Fähigkeiten noch nicht weit genug entwickelt sind (11). Des Weiteren findet sich im DSM-V kein Unterpunkt zu Besonderheiten dieser Krankheitsentität im Kindesalter und ob andere diagnostische Schwerpunkte zu setzen sind.

Die Bestimmung der kognitiven Ausgangslage hat offensichtlich größte Bedeutung um Veränderungen derselben überhaupt feststellen zu können, hierzu ergibt sich die Frage, mit welchen Methoden dies bei Kindern am besten gelingen kann (11).

Da ein Delir als akute zerebrale Funktionsstörung, ausgelöst durch eine organische Grunderkrankung anzusehen ist, kommt der korrekten Diagnose große Bedeutung zu um die Therapie der Grunderkrankung nicht zu verzögern (12).

1.2.2 Klinisches Bild und Formen des Delirs

Obwohl die im DSM-V beschriebenen und oben genannten Symptome ein Ergebnis der Beobachtung von Erwachsenen sind, finden sie sich auch bei Kindern (13). Die Unterschiede, die sich feststellen ließen, beziehen sich auf eine Häufung einzelner Symptome. So finden sich Irritabilität, Affektlabilität, Störungen des Schlaf-Wach Rhythmus und tageszeitliche Fluktuationen wahrscheinlich häufiger als bei Erwachsenen (13,14), wobei die Datenlage in Bezug auf Störungen des Schlaf-Wach Rhythmus nicht eindeutig ist (15,16). Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten steigt im Gegensatz dazu die Häufigkeit kognitiver Symptome wie Gedächtnisstörungen (12,17).

Die Datenlage zur Häufigkeit von Halluzinationen im Vergleich zum Erwachsenenalter ist widersprüchlich, und wird von manchen Autorinnen und Autoren seltener, von anderen häufiger als im Erwachsenenalter vermutet (15).

Zusätzlich dazu gibt es eine Reihe an Symptomen, die nur im Kindesalter vorkommen. Dazu zählen insbesondere das Verlernen oder nicht anwenden bereits erworbener Fähigkeiten der motorischen, verbalen und sozialen Entwicklung (18,19). Aber auch spärlicher Augenkontakt mit den Bezugspersonen und die Unmöglichkeit das Kind zu trösten zählen dazu (20,21).

Die beiden grundsätzlichen Erscheinungsformen des Delirs, hypo- und hyperaktives Delir, existieren genauso bei Kindern und Jugendlichen (20). Der Unterschied ergibt sich durch die Psychomotorik, d.h. den Grad der motorischen Ruhe bzw. Unruhe welcher von komatös über Benommenheit mit nur geringer Reaktion auf Stimuli bis hin zu agitiert-aggressivem Verhalten reichen kann (20). Es wird heute davon ausgegangen, dass das hypoaktive Delir weitaus häufiger auftritt, aber deutlich unterdiagnostiziert wird da es sehr leicht mit Schläfrigkeit oder Depression verwechselt werden kann, und die Patienten weitaus weniger auffällig sind als jene im hyperaktiven Delir. Bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen wird daher ein Anteil von bis zu 80 % der hypoaktiven Form an allen am Delir erkrankten angenommen (22-24).

Um einen besseren Eindruck vom klinischen Bild des Delirs zu bekommen, sollen nun die häufigsten Differentialdiagnosen bei Kindern und Erwachsenen mit ihren Unterschieden zum Delir besprochen werden.

1.3 Abgrenzung zu ähnlichen Erkrankungen bei Erwachsenen

Das Delir wird auch als eines der drei großen „D“ der Erwachsenenpsychiatrie bezeichnet; die beiden anderen wichtigen Diagnosen sind die Depression und die Demenz.

Die Übergänge sind oft fließend, und es kann sogar vorkommen dass ein und dieselbe Person alle drei Erkrankungen gleichzeitig hat (17).

Die Diagnose wird dadurch stark erschwert, und zur Unterscheidung ist oft der zeitliche Verlauf das wichtigste Kriterium. So ist die Veränderung der Wahrnehmung, eine Zunahme des desorganisierten Denkens sowie die Abnahme von Gedächtnis und kognitiver Funktion in den zwei Wochen vor dem Auftreten der aktuellen Episode ein starkes Indiz dafür, dass es sich tatsächlich um ein Delir handelt (17,25).

1.3.1 Demenz

Im Gegensatz dazu entwickelt sich eine Demenz über Monate bzw. Jahre, mit bis in die späte Krankheitsphase oft noch erhaltener Orientierung und Aufmerksamkeit. Es kommt zwar zu Fluktuationen der Krankheitsausprägung wie beim Delir, besonders bei der Lewy-Body Demenz (LBD), diese finden aber eher nicht innerhalb eines Tages statt (17,26).

Trotzdem zeigen besonders die LBD und das Delir Überschneidungen. So sind das Auftreten von rezidivierenden visuellen Halluzinationen und eine fluktuierende kognitive Leistungsfähigkeit auch zwei der drei Diagnosekriterien für die LBD (27).

Passend dazu gibt es Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie: bei der LBD wird bereits im frühen Krankheitsstadium ein massiver Verlust cholinerg projizierender Neurone des Hirnstammes beschrieben (28).

Ein cholinerges Defizit wird als ein zentraler Punkt in der Entstehung des Delirs betrachtet (29). So ist es nicht verwunderlich, dass das Risiko dafür mit zunehmender anticholinerg Medikation und bei vorbestehender Demenz stark ansteigt, und auch vice versa ein stattgehabtes Delir als Risiko für die Entwicklung einer Demenz gilt (28).

Aufgrund all dieser Gemeinsamkeiten wird diskutiert, ob das Delir möglicherweise eine Vorstufe der LBD sein könnte, welche die Möglichkeit auf eine frühzeitige Diagnostik ergibt (28).

1.3.2 Depression

Als gemeinsames Merkmal zu Depressionen können Störungen des Schlaf-Wach Rhythmus gesehen werden, die in beiden Fällen ein wichtiges Leitsymptom sind.

Störungen der Orientierung und Aufmerksamkeit sind allerdings nicht Teil einer Depression (17).

Eine Ausnahme stellt das Phänomen der depressiven Pseudodemenz dar, welches das Auftreten kognitiver Defizite als Begleiterscheinung einer Depression beschreibt (31).

Der Begriff ist allerdings nicht klar definiert, und es sollte eher von kognitiver Beeinträchtigung in Folge einer depressiven Episode gesprochen werden (31,32). Die Unterscheidung zur Demenz im engeren Sinn muss über die Zusammenschau von Befunden wie neuropsychologischen Tests, bildgebenden Verfahren und der Anamnese erfolgen (31,33).

Die Abgrenzung zum Delir gelingt über den zeitlichen Verlauf, der bei der depressiven Pseudodemenz deutlich länger andauert als beim plötzlich auftretenden Delir (17).

Eine zusammenfassende Übersicht über die unterscheidenden Merkmale von Delir, Demenz und Depression soll Tabelle 1 geben:

Merkmale	Delir	Demenz	Depression
Gedächtnisstörungen	+++	+++	+
Schlafstörungen	+++	+/-	+
Aufmerksamkeitsdefizit	+++	+/-	+/-
Stimmungsschwankungen	+/-	+/-	+++
Wahrnehmungsstörungen	+++	+/-	+/-
Orientierungslosigkeit	+++	++	-
Akuter Beginn	++	-	-
Langsame Progression	-	+	+/-
Somatische Beschwerden	-	+/-	+
Anhedonie	+/-	++	++
Fluktuierende Symptome	++	-	-
Schlechtes Outcome	++	+++	+/-

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Beschwerden nach (17)

1.4 Abgrenzung zu ähnlichen Erkrankungen bei Kindern

Laut den deutschen Leitlinien für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin können die beiden grundsätzlich möglichen Verlaufsformen des Delirs, das Hypo- und Hyperaktive Delir, sehr leicht mit anderen Erkrankungen verwechselt werden (34). Beispielsweise wird davon ausgegangen, dass die hyperaktive Verlaufsform eher als durch Schmerz bedingte Agitation erkannt wird (34).

1.4.1 Schmerzbedingte Agitation

Die Schmerzbedingte Agitation kann insbesondere unmittelbar postoperativ auftreten, durch die beim Aufwachen zahlreichen wahrgenommenen fremden Reize wie Lärm, Schmerzen im Wundgebiet oder Drainagen (35). Je nach Persönlichkeit des Kindes, der Prämedikation sowie Art und Dauer der Anästhesie kommt es bei zwischen 10 % und 67 % der pädiatrischen Patienten und Patientinnen zu einer solchen Agitation (35). Als Abgrenzung zum Delir wird allerdings davon ausgegangen, dass eine solche Agitation innerhalb der ersten 10 Minuten nach dem Aufwachen stattfindet (36).

Die Beurteilung auf pädiatrischen Intensivstationen hinsichtlich Schmerz, Delir und Agitiertheit stellt wegen zahlreicher Einflussfaktoren eine besondere Herausforderung dar. Sie wird durch eine eventuell vorhandenen Sedierung, Diversität in der Altersverteilung und Schwierigkeiten in der Kommunikation mit Kindern beeinflusst (34,37).

Grundsätzlich sollte zur Differenzierung sichergestellt werden, dass eine adäquate Analgesie als Basismaßnahme vorhanden ist, bevor nach weiteren Ursachen für agitiertes Verhalten gesucht werden kann. Das eigentliche Problem besteht eher darin, dass Schmerzen als Ursache für Verhaltensänderungen besonders bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr und neurologisch-kognitiv beeinträchtigten Kindern eine diagnostische Herausforderung sind und oft nur in Zusammenarbeit mit den Bezugspersonen die für das einzelne Kind typischen Reaktionen auf Schmerzen erfasst werden können (34,38).

Als Hilfe zur Schmerzevaluierung bei Kindern durch das medizinische Personal wurden zahlreiche Scores entwickelt (34). Diese können in Scores, die Stressreaktionen bei Neonaten und Kindern vor dem Spracherwerb feststellen können, und solche, die bei weiter entwickelten Kindern zum Einsatz kommen, unterteilt werden.

Exemplarisch sei hier der „Neonatal – Pain, Agitation and Sedation Scale“ zu nennen, der nicht nur für akut auftretende, sondern auch längere andauernde Schmerzzustände evaluiert wurde (39,40). Auch der COMFORT-B Scale, welcher als Score zur Erfassung von Stress bei Kindern auf Intensivstationen entwickelt wurde (41), ist mittlerweile auch für die Erfassung postoperativer Schmerzen evaluiert und eignet sich zur Beurteilung dieser bei Kleinkindern (42).

1.4.2 Kindliche Depression

Es existieren Parallelen zwischen Depression und insbesondere dem hypoaktiven Delir: Die hypoaktive Form des Delirs ist gekennzeichnet durch eine verminderte psychomotorische Aktivität, bis hin zur Apathie (43).

Bezüglich der Depression sind nicht nur Störungen des Affektes wie Traurigkeit, leichte Irritierbarkeit oder Interessensverlust bei Kindern und Jugendlichen typische Symptome, sondern auch Hypersomnie, psychomotorische Retardierung und verminderte Denkleistungen können auftreten (44).

Die Inzidenz des kindlichen Delirs steigt mit zunehmendem Alter zur Pubertät hin (45) genauso wie die Inzidenz depressiver Episoden (44), es besteht also eine Übereinstimmung in der Altersverteilung.

Aufgrund dieser Überschneidungen lässt sich erklären, wieso in den deutschen Leitlinien, wie bereits oben erwähnt, die Depression als wichtige Differentialdiagnose zum Delir auch bei Kindern genannt wird (34).

Zur besseren Abgrenzung sollen noch einige Charakteristika der kindlichen Depression erläutert werden, die eine Unterscheidung ermöglichen. So sollen Fragen nach Traurigkeit, Irritabilität oder Interessensverlust von der „American Academy of Child and Adolescent Psychiatry“ (AACAP) als erstes Werkzeug zum Screening verwendet werden (44,46). Insbesondere der zeitliche Verlauf eignet sich zur Diagnose, so müssen diese Beschwerden seit zumindest zwei Wochen vorhanden sein (44). Da das kindliche wie das Delir des Erwachsenen durch einen raschen Beginn charakterisiert ist (17,34), ist eine phänomenologische Unterscheidung beider Entitäten möglich.

Die genannten Überschneidungen mit dem Delir, wie psychomotorische Retardierung, verminderte Denkleistung oder Hypersomnie, stellen keine obligatorischen Beschwerden, sondern nur mögliche Zusatzsymptome dar (44).

Die Tatsache dass außerdem beim Delir eine zugrunde liegende somatische Erkrankung als Auslöser fungiert (47), kann als weiteres Unterscheidungsmerkmal angesehen werden.

1.5 Folgen und Komplikationen

Die Auswirkungen eines Delirs bei Erwachsenen auf den unmittelbaren Krankheitsverlauf und auch die darauffolgenden Monate können vielgestaltig sein. So gibt es Hinweise, dass dadurch Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit entstehen können, die potentiell dauerhaft sind (48). Auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz sowie ein beschleunigter Krankheitsverlauf konnten festgestellt werden (49).

Die Länge eines stationären Aufenthaltes verlängert sich deutlich durch ein Delir, und dieses stellt einen zentralen Prädiktor für die Länge der stationären Behandlung dar (50). Als schwerwiegendste Komplikation aber kommt es durch ein Delir zu einer Erhöhung der Mortalität, unabhängig von der Grunderkrankung. Diese erhöhte Sterblichkeit ist nicht nur auch die Zeit im Krankenhaus beschränkt, sondern erstreckt sich auch noch auf die darauf folgenden Monate nach der Entlassung (51,52).

Eine Erhöhung der Mortalität unabhängig von der Grunderkrankung auch bei Kindern konnte erst kürzlich ebenfalls gezeigt werden (53). Die Angaben darüber, wie viele pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Delir versterben, reichen von 12,5% über 20% bis hin zu 29% (13,20,54). Genauso wie bei Erwachsenen steigt durch ein Delir auch die durchschnittliche Länge des stationären Aufenthaltes, was um bis zu 85% erhöhte Behandlungskosten pro Kind verursacht (55,56). Ein erhöhtes Sturzrisiko und das Entfernen des Beatmungstubus durch die Patientinnen und Patienten selbst sind weitere typische Komplikationen (16,57). Die Erinnerungen an ein Delir können aber auch noch lange Zeit danach in Form einer Posttraumatischen Belastungsstörung Auswirkungen haben (58).

1.6 Wie entsteht ein Delir – die Pathogenese

Obwohl wie beschrieben das Krankheitsbild des Delirs schon seit der Antike bekannt ist, steckt das Wissen darüber, wie genau es entsteht, noch in den Kinderschuhen (59).

Das derzeitige Verständnis zur Krankheitsentstehung besagt, dass es durch einen Krankheitsprozess, entweder systemisch oder lokal im Gehirn selbst, zu einer Störung von Hirnfunktionen kommt, die sich als Verwirrtheit, Halluzination, Störung des Schlaf-Wach Rhythmus etc. äußert (60,61).

Eine Reihe von Hypothesen wird diskutiert, wie genau ein systemischer Krankheitsprozess die genannten Symptome hervorrufen kann, wobei diese grundsätzlich in die folgenden drei Kategorien eingeteilt werden können (59):

- Störung der Balance zwischen Neurotransmittern
- Systemische Entzündungsprozesse und Effekte von Zytokinen
- Abnorme Reaktion auf chronischen Stress

Aufgrund des klinisch sehr heterogenen Krankheitsbildes wird davon ausgegangen, dass in der Realität mehrere Mechanismen in individuell unterschiedlicher Gewichtung gleichzeitig zum Tragen kommen (62).

1.6.1 Störungen der Balance zwischen Neurotransmittern

Die Übertragung von Informationen innerhalb einer Synapse zwischen zwei Nervenzellen wird über Neurotransmitter bewerkstelligt. Diese sind chemische Substanzen, die auf die nachfolgende Nervenzelle entweder hemmenden (inhibitorischen) oder erregenden (exzitatorischen) Einfluss haben (63),(Abbildung 1).

Für das Verständnis zur Entstehung des Delirs ist es noch wichtig zu wissen, dass die ausgeschütteten Neurotransmitter eine zeitlich sehr begrenzte Wirkung entfalten, da sie sofort von Enzymen abgebaut werden (63). Sollte also das abbauende Enzym durch Medikamente gestört werden, würde dies die Signalübertragung an der Synapse stören.

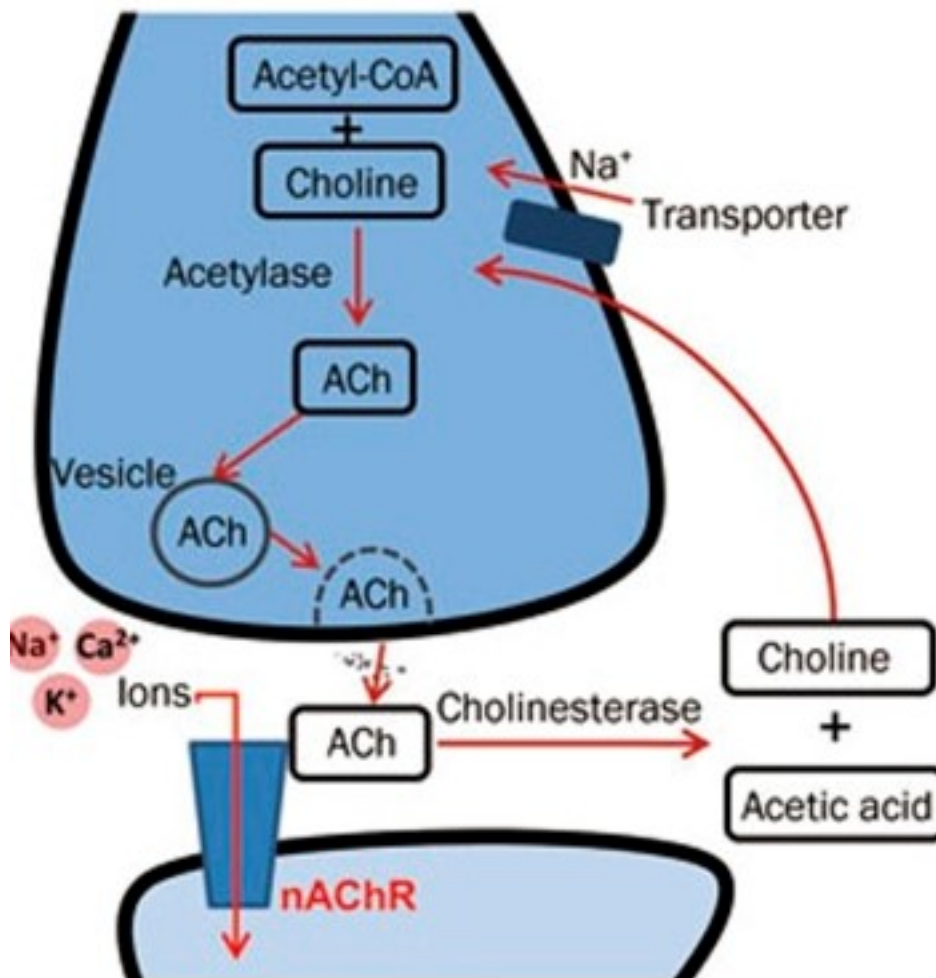


Abbildung 1: Neurotransmission an einer Synapse am Beispiel Acetylcholin (ACh) (64)

1.6.1.1 Acetylcholin

Acetylcholin (Abbildung 2) ist ein dabei ein Neurotransmitter von besonderer Bedeutung, da er einerseits eine zentrale Überträgersubstanz des vegetativen Nervensystems und der motorischen Endplatte der Muskulatur, aber auch des Gehirns selbst ist (63).

Störungen des Acetylcholin Stoffwechsels werden mit einer Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht, als bedeutendste sind dabei die Demenz vom Alzheimer Typ und das Delir zu nennen, bei denen ein Mangel an Acetylcholin als ein wichtiger Punkt in der Entstehung gesehen wird (65).

Daher ist es nicht verwunderlich, dass Acetylcholin mit der Fähigkeit, Aufmerksamkeit sowie Bewusstsein und Gedächtnis aufrechtzuerhalten in Zusammenhang gebracht wird (66).

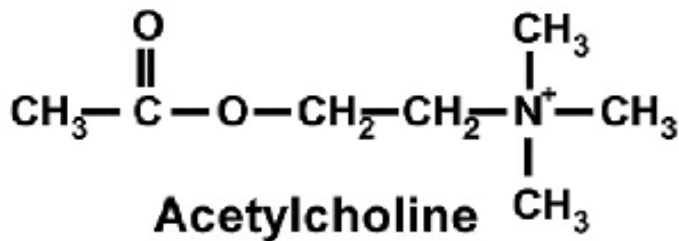


Abbildung 2: Strukturformel von Acetylcholin (67)

Acetylcholin wird durch das Enzym Acetylcholin-Esterase in seine Bestandteile Acetat und Cholin gespalten, wonach die beiden in die präsynaptische Membran aufgenommen werden, um erneut zu einem Molekül Acetylcholin synthetisiert und wiederverwendet zu werden (63).

1.6.1.2 Rezeptoren des Acetylcholins

Zwei grundsätzliche Arten von Rezeptoren sind bekannt, an denen Acetylcholin seine Wirkung entfalten kann:

- Nikotinerge Rezeptoren

Diese Rezeptoren lassen sich besonders gut durch Nikotin erregen und finden sich sowohl im peripheren vegetativen Nervensystem an der Schnittstelle zwischen erstem und zweitem Neuron als auch im zentralen Nervensystem (68).

- Muskarinerge Rezeptoren

Diese befinden sich entweder direkt an den Organen, die vom parasympathischen Teil des vegetativen Nervensystems angesteuert werden oder so wie die nikotinerge Rezeptoren auch direkt im zentralen Nervensystem. Es existieren mehrere Subtypen dieser Rezeptoren, welche als M₁, M₂ und M₃ Rezeptor bezeichnet werden (63). Störungen in der Neurotransmission der muskarinerge Rezeptoren wurden mit der Pathogenese der Schizophrenie in Verbindung gebracht (69). Insbesondere vom M₁ Subtyp wird vermutet, dass er an der Entstehung des Delirs beteiligt ist (66,70).

1.6.1.3 Cholinerges Defizit

Als ein zentraler Mechanismus in der Entstehung des Delirs wird heute ein Mangel an Acetylcholin, wie bei der Demenz vom Alzheimer Typ, insbesondere im Frontallappen angesehen (66). Eine Reihe von Befunden, in vitro und auch aus klinischen Studien, stützt diese These. So ist bekannt, dass anticholinerg wirksame Medikamente das Risiko für die Entstehung eines Delirs erhöhen (71).

Passend dazu konnte von Physostigmin, einer Substanz die das Enzym Acetylcholin-Esterase hemmt und so die Acetylcholin Konzentration in der Synapse erhöht, gezeigt werden, dass sie auch beim nicht durch Medikamente ausgelösten Delir als Therapie wirksam ist (59).

Bei Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass Störungen des cholinergen Systems, wie sie bei Alzheimer und durch anticholinerg wirksame Medikamente entstehen, die Verwundbarkeit des Gehirns gegenüber systemischer Inflammation erhöhen und auch dass die Hemmung der Acetylcholin – Esterase zumindest bei Mäusen sogar einen protektiven Effekt hatte (30).

Des Weiteren konnten mittels Positronen Emissions Tomographie (PET) Störungen der cholinergen Transmission beim Delir direkt nachgewiesen werden (72), sowie bei Patienten mit Delir eine Überlappung von cholinerg projizierenden Neuronen und Perfusionsstörungen in Arealen welche für Aufmerksamkeit zuständig sind (66),(Abbildung 3).

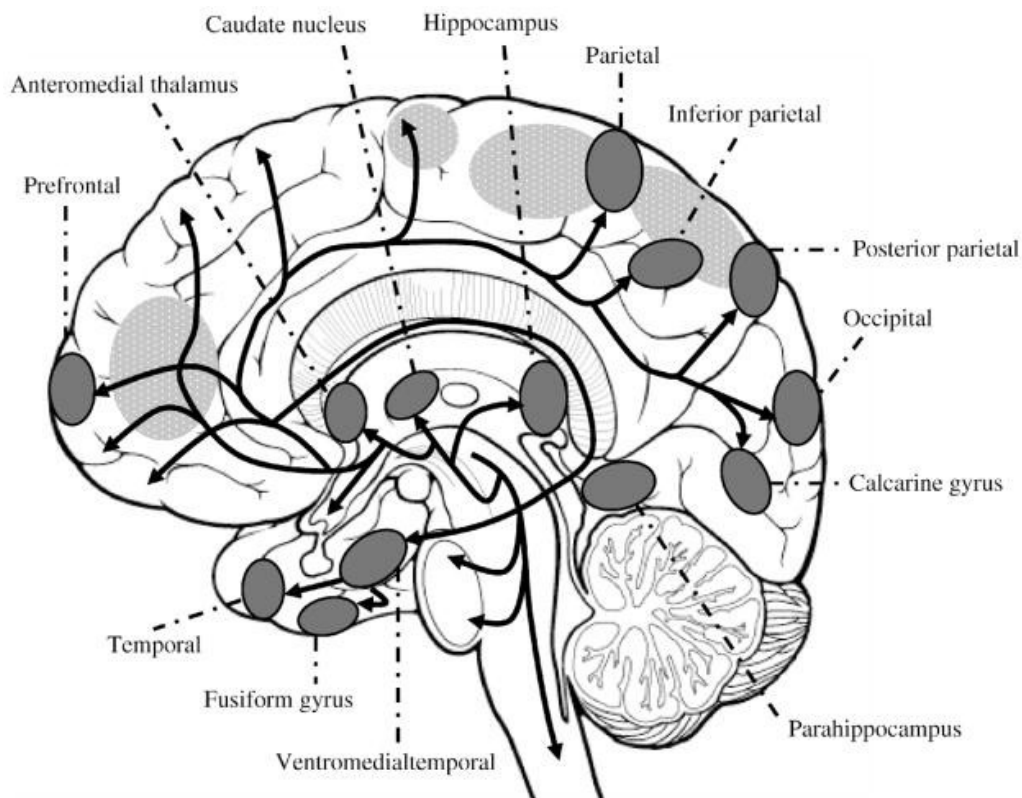


Abbildung 3: Cholinerge Signalwege (schwarze Pfeile) und im Vergleich Regionen in denen beim Delir eine gestörte Perfusion festgestellt werden konnte (66)

Zu guter Letzt konnte über Messungen der Serum-anticholinergen Aktivität ein Zusammenhang zum Schweregrad des Delirs gefunden werden (66,73). Diese wird gemessen, indem Patientenserum zusammen mit Rezeptorantagonisten den gelösten Frontallappen von Rattengehirnen ausgesetzt werden, wo beide um muskarinerge Acetylcholin - Rezeptoren konkurrieren (66).

Als einzigen Kontrapunkt zur Hypothese des Cholinergen Defizits muss die Tatsache genannt werden, dass nur wenig Literatur existiert, die diese Annahme in Frage stellt.

Wie kommt es nun zum cholinergen Defizit? Dazu wurden drei Mögliche Mechanismen postuliert (66):

1. Verminderte Synthese von Acetylcholin
2. Beeinflussung durch andere Neurotransmitter
3. Beeinflussung durch Zytokine

1.6.1.4 Verminderte Synthese von Acetylcholin

Wie oben erwähnt wird Acetylcholin aus Acetyl-CoA und Cholin synthetisiert. Die Synthese von Acetyl-CoA ist einerseits vom Abbau von Glucose über die Glykolyse abhängig, um die Vorstufe Pyruvat zu gewinnen, andererseits auch vom Citrat-Zyklus, der nur unter aeroben Bedingungen funktioniert (74)(Abbildung 4). So ist es plausibel, dass experimentell sowohl bei Hypoglykämie als auch bei Malnutrition eine verminderte Synthese von Acetylcholin festgestellt werden konnte. Eine Ischämie kann auf diesem Wege ebenfalls das Risiko für ein Delir erhöhen (66,75,76).

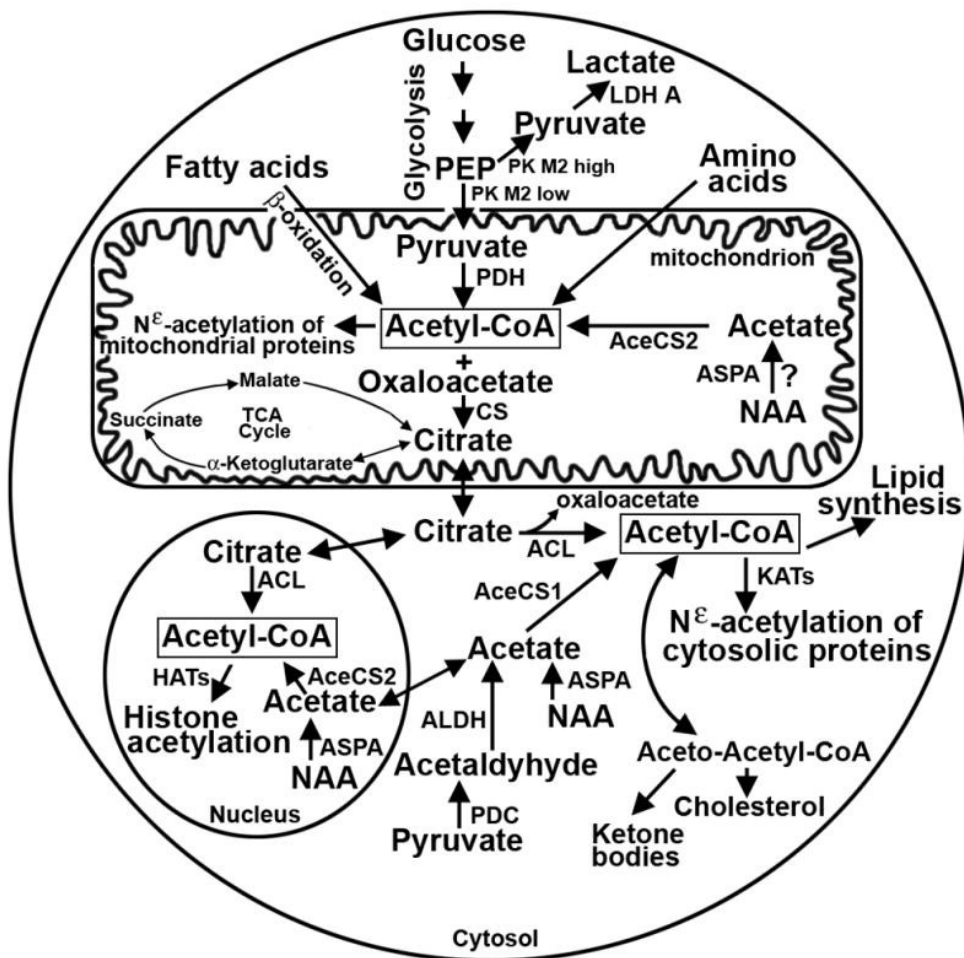


Abbildung 4: Synthese von Acetyl-CoA, einer der beiden Bestandteile des Acetylcholins; Die Synthese ist sowohl von der Glykolyse als auch vom Citrat-Zyklus abhängig (74)

1.6.1.5 Beeinflussung durch andere Neurotransmitter

Der Neurotransmitter Dopamin wird einerseits mit der Regulation des Acetylcholin - Stoffwechsels in Verbindung gebracht, so soll ein Überschuss an Dopamin einen Mangel an Acetylcholin hervorrufen (77,78). Andererseits ist Dopamin ein zentraler Botenstoff in der Entstehung der Schizophrenie, und eine direkte Wirkung auf unsere Fähigkeit die Realität wahrzunehmen kann somit vermutet werden. So kann ein Überschuss an Dopamin Halluzinationen auslösen, und wird mit agitiertem Verhalten wie es beim hyperaktiven Delir vorkommt, in Verbindung gebracht (66,78,79).

Konsequenterweise umfasst die medikamentöse Therapie des Delirs falls es nötig sein sollte den Einsatz von Dopamin Antagonisten (66,79), wobei die Frage besteht ob eine solche Therapie auch bei Patienten ohne Halluzinationen wirkungsvoll ist. Der Einsatz von Dopamin Agonisten, zur Therapie des Parkinson Syndroms etwa, stellte sich als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs heraus, was diese Hypothese weiter stärkt (80). Als weitere Beispiele, die diese Hypothese untermauern, zeigten nicht nur extern zugeführtes Dopamin, sondern auch Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI) eine Erhöhung des Dopamins, genauso wie das Auftreten einer Hypoxie (77,81).

Ein weiterer Neurotransmitter von dem ein Einfluss auf Acetylcholin und das Delir vermutet wird, ist Noradrenalin. Die Datenlage dazu ist aber zum Teil widersprüchlich, so wurde einerseits ein Zusammenhang mit erhöhten Noradrenalin Spiegeln postuliert (66,79). Im Gegensatz dazu konnte experimentell nachgewiesen werden dass bei erniedrigten Noradrenalin Spiegeln die Durchlässigkeit der Blut-Hirn Schranke erhöht ist durch eine verminderte Anzahl an Tight-Junctions und so eine leichtere Einflussnahme systemischer Entzündungsprozesse auf das Gehirn selbst möglich wären (82).

1.6.2 Systemische Entzündungsprozesse und Effekte von Zytokinen

Zytokine sind Botenstoffe, die von Zellen des Immunsystems zur gegenseitigen Beeinflussung ausgeschüttet werden und bei Entzündungsvorgängen eine zentrale Rolle einnehmen. Die Nomenklatur ist historisch bedingt uneinheitlich, zu den wichtigsten Zytokinen gehören die Interleukine (IL), welche mit Nummern näher bezeichnet werden, die Chemokine oder auch der Tumor Nekrose Faktor alpha - (TNF- α) (63).

Die Wirkungen dieser Zytokine auf das Gehirn sind vielfältig. Es ist bekannt, dass es bei systemischen Entzündungen durch die Zytokine IL-1, IL-2, IL-6 und TNF- α zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn Schranke kommt.

Die Blut-Hirn Schranke selbst trennt bei Gesunden den intravasalen Raum vom den Neuronen und Gliazellen des Gehirns ab, und stellt eine selektive Barriere dar. Sie besteht aus den Endothelzellen der Gefäße, einer Basalmembran und den Fortsätzen von Astrozyten, spezialisierten Gliazellen des Gehirns (83),(Abbildung 5).

Es wird vermutet, dass die Zytokine Einfluss auf die Neurotransmission von Acetylcholin oder auch direkt zytotoxische Wirkungen entfalten (59,84).

Zwar können Zytokine beim Gesunden die Blut-Hirn Schranke außer an den zirkumventrikulären Organen normalerweise nicht überwinden, jedoch könnten sie über dafür vorgesehene Transporter diese Barriere passieren. Auch durch Effekte am Endothel der Blut-Hirn Schranke, indem über lokal produzierte Prostaglandine oder Zytokine eine Signalkaskade ausgelöst wird, die letztendlich die Neurotransmission beeinflusst, sind denkbar (66). Passend dazu konnte nachgewiesen werden, dass der Grad an vaskulärer und perivaskulärer Aktivierung von Entzündungszellen mit dem Grad an systemischer Entzündung korreliert (85). Aber nicht nur peripher produzierte Zytokine, sondern auch bakterielle Lipopolysaccharide können an den Endothelzellen der Blut-Hirn Schranke die Produktion von Entzündungsmediatoren initiieren, wie dies bei der krankheitsbedingten Appetitlosigkeit gezeigt werden konnte (86).

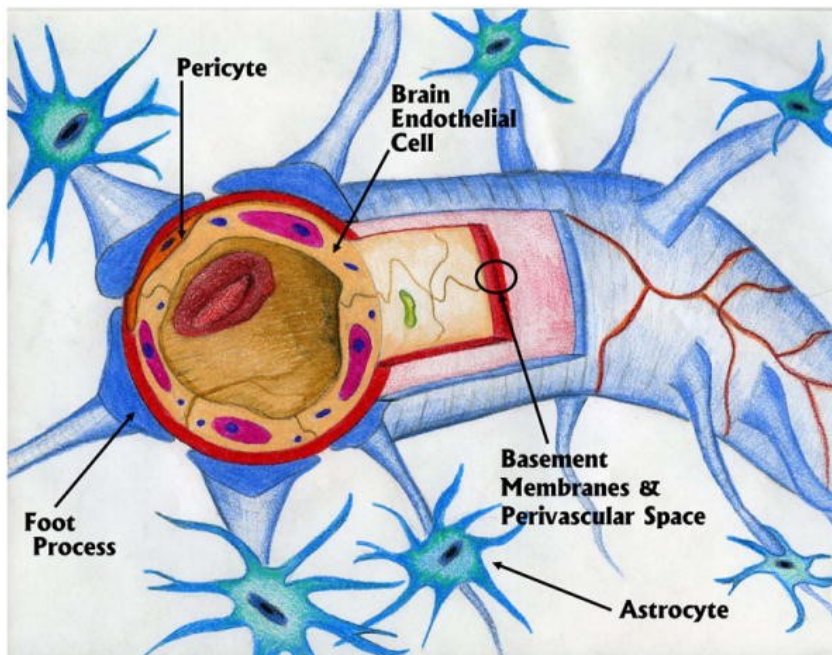


Abbildung 5: Schema der Blut-Hirn Schranke (83)

Als ein möglicher Grund, warum Zytokine bei systemischen Entzündungen direkt Einfluss auf das Gehirn nehmen können, wird die Theorie des Krankheitsverhaltens diskutiert: Diese besagt, dass durch Zytokine eine Verhaltensänderung des erkrankten Organismus ausgelöst wird, welche die Genesung unterstützt. Dazu zählen etwa Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Anhedonie, Reduktion der Libido, aber auch verminderte Kognition um keine Energiereserven unnötig zu verbrauchen (66).

Ein Delir kann in diesem Kontext einfach als deutlich übersteigertes Krankheitsverhalten betrachtet werden, bei dem die verminderte Kognition sogar schon bis zur Orientierungslosigkeit reicht (66,87). Hier liegt auch ein vermuteter Zusammenhang zur Pathogenese der Demenz, die mit einer vorbestehenden Inflammation einhergeht. Hierbei ist es nicht verwunderlich, dass im Falle einer systemischen Inflammation eine durch Zytokine vermittelte Verhaltensänderung leichter ein Delir auslösen kann als bei einem gesunden Gehirn ohne vorbestehende Entzündungsvorgänge (65,66,88).

Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass es durch Zytokine in Arealen des Gehirns, die für die Aufmerksamkeit zuständig sind, wie die periventrikuläre weiße Substanz zwischen präfrontalem Kortex und Basalganglien, zu einer Aktivierung lokalen

Zellen des Immunsystems im Gehirn selbst kommt, nämlich der Mikroglia (89). Somit ergibt sich eine Hypothese welche die Entstehung eines Delirs bei systemischer Inflammation zu großen Teilen erklären kann.

1.6.3 Abnorme Reaktion auf chronischen Stress

Die zentralen Stresshormone unseres Körpers, die Glukokortikoide, unterliegen einem Regelkreis mit Feedbackmechanismus, der den Hypothalamus, die Hypophyse und die Nebennierenrinden miteinander verbindet (HPA-Achse), siehe Abbildung 6, (63). Glukokortikoid Rezeptoren im Hippocampus nehmen ebenfalls Einfluss auf diesen Regelkreis, zusätzlich existieren Rezeptoren noch im Cerebellum sowie im Präfrontalen Kortex. Von diesen wird angenommen, dass sie nur einmal täglich im Rahmen des zirkadianen Rhythmus von Glukokortikoiden aktiviert werden sollten (66).

Werden nun durch chronischen Stress, wie er bei einer systemischen Infektion vorkommt, diese Rezeptoren dauerhaft aktiviert, so wird vermutet, dass dadurch die Funktion von Hippocampus und Präfrontalem Kortex selbst beeinträchtigt wird, was sich durch die Symptome eines Delirs äußert (66).

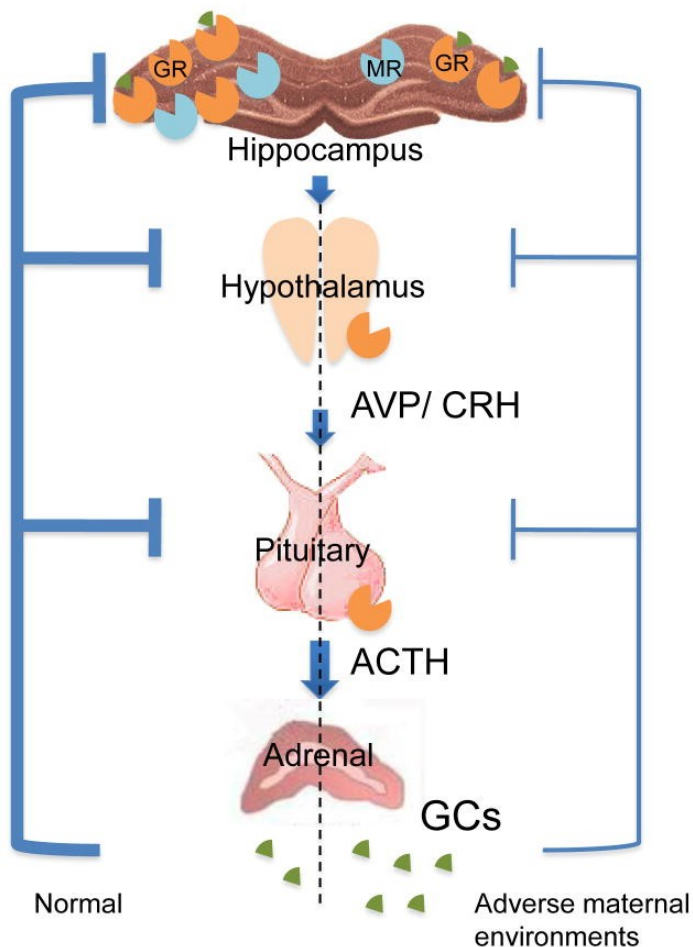


Abbildung 6: HPA-Achse. MR: Mineralkortikoid Rezeptor, GR: Glukokortikoid Rezeptor, CRH: Corticotropin Releasing Hormon, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, GC: Glukokortikoide (90)

Untermuert wird diese Theorie dadurch, dass selbst bei Gesunden die Zufuhr von Glukokortikoiden Störungen von Aufmerksamkeit und Gedächtnis hervorrufen können (91). Passen dazu konnte mithilfe des Dexamethason-Hemmtests, einem Verfahren zum Nachweis einer erhöhten Produktion an Glukokortikoiden, bei einem Teil der Patienten und Patientinnen mit respiratorischen Infekten erhöhte Werte an Glukokortikoiden festgestellt werden konnte. Bei diesen Patientinnen und Patienten entwickelte sich mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit ein Delir (92,93). Passend dazu finden sich sogar 48 Stunden nach einem postoperativen Delir noch erhöhte Kortisol-Spiegel (94).

Gegen diese Theorie spricht hingegen, dass im Gegensatz zu transienten Störungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit ein echtes Delir nur sehr selten durch exogen zugeführte Glukokortikoide ausgelöst werden kann (95).

1.6.4 Zusammenfassung der pathophysiologischen Theorien

Die hier besprochenen Mechanismen beschreiben, wie systemische Krankheitsprozesse auf das Gehirn wirken und zum Delir führen können.

Allgemeiner gesprochen können allerdings auch lokale Pathologien im ZNS direkt eine Enzephalopathie hervorrufen, darunter fallen auch systemische Pathologien, die direkte Effekte auf Neuronen entfalten, wie Störungen des Natriumhaushaltes zum Beispiel. Eine umfassendere Einteilung der Pathogenese umfasst demnach (62):

- Direkte auf das ZNS wirkende Pathologien:

Energiemangel:	Hypoglykämie, Ischämie
Elektrolyt- und Metabolische Störungen:	Hypo/Hybernatriämie, Hypercalziämie, Hyperammoniämie, Hyperglykämie
ZNS Trauma:	Diffuser Axonschaden, Hämorrhagie, penetrierende Verletzung
Infektionen:	Lokale ZNS Infektion, septische Emboli
Neoplasmen:	Primäre ZNS Tumoren, Metastasen
Medikamente:	Anticholinerge Medikamente, Dopamin Agonisten, Opioide

Tabelle 2: Direkt auf Neurone wirkende Pathologien nach (62)

- indirekt auf das ZNS wirkende Pathologien:

Darunter fallen demnach die oben beschriebenen Wirkungen von Zytokinen sowie von Glukokortikoiden auf das ZNS.

Die Entwicklung eines Delirs wird in diesem Sinne entweder als abnormale Antwort des Gehirns auf die physiologische Effekte des Immunsystems betrachtet, oder als „normale“ Antwort auf eine überschießende Reaktion.

Falls schon eine vorbestehende Pathologie des ZNS vorhanden war, spricht man vom vulnerablen Gehirn, bei zuvor gesunden ist eine weitaus dramatischere Stressreaktion in Form von Zytokinen und Glukokortikoiden nötig, um ein Delir hervorzurufen (62).

1.7 Therapiekonzepte

Die Therapie des Delirs ist der Bereich, der am wenigsten auf Evidenz in Form von großen, randomisierten, Placebo kontrollierten Studien beruht. Die Therapieempfehlungen leiten sich aus einerseits Expertenmeinung und andererseits Studien mit geringen Fallzahlen ab (15).

Es können zwei Säulen der Therapie neben der Abklärung der Ursachen unterschieden werden (16,20):

- Nicht-medikamentöse Interventionen
- Pharmakotherapie

Die nicht-medikamentöse Therapie besteht dabei aus dem Schaffen einer ruhigen Umgebung und dem Reduzieren von Lärm der bei verminderter Orientierung irritieren könnte. Aber auch das Simulieren eines normalen Tagesrhythmus durch das Bereitstellen von Schlafmasken und die Dämpfung des Lichts am Abend fallen in diese Kategorie (16,96,97). Einen großen Einfluss haben auch die Bezugspersonen des kranken Kindes, diese sollten wann immer möglich informiert und eingebunden werden. So können diese etwa dem Kind bekannte Musik oder Bilder vorspielen und zeigen. Dadurch, und durch Kommunikation mit dem Kind wird die Orientierung verbessert.

Von Vorteil ist auch, wenn die Pflege von möglichst denselben Personen über den Verlauf des stationären Aufenthaltes durchgeführt wird (96,97). Physische Beschränkungsmaßnahmen können bei schwer agitierten Patientinnen und Patienten notwendig werden, sollten aber als Ultima Ratio gesehen werden, da sie selbst wiederum ein Delir auslösen und verstärken können (98). Aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit ist auch der präventive Einsatz dieser Maßnahmen denkbar.

Die Pharmakotherapie beim Delir und bei Kindern im speziellen bewegt sich außerhalb von Medikamentenzulassungen und erfolgt daher off-label (99). Das Ziel der Pharmakotherapie beim Delir ist es, Halluzinationen zu vermeiden, Denkstörungen und unorganisiertes Denken zu behandeln und dadurch die Orientierung zu verbessern, aber auch agitiertes Verhalten und die dadurch bestehende Gefahr von Selbstverletzungen zu minimieren (100).

Ob eine Pharmakotherapie überhaupt notwendig ist, hängt vor allem von den auslösenden Umständen ab, die zum Delir führten. Ein durch Fieber ausgelöstes Delir ist in den meisten Fällen selbstlimitierend wenn das Fieber gesenkt werden kann und benötigt keine Therapie durch Antipsychotika. Ein zurückhaltendes Vorgehen ist auch bei Patientinnen und Patienten mit agitiert-aggressivem Verhalten bei Schädel-Hirn Trauma oder vermuteter intrakranieller Blutung angezeigt. Bei diesen kann eher eine Sedierung durch zum Beispiel Benzodiazepine notwendig werden, die zwar eigentlich als fördernd für die Entwicklung eines Delirs gilt, aber zur Durchführung einer schnellen Diagnostik entscheidend sein kann (16).

Als wichtigstes Präparat in der Therapie gilt Haloperidol, ein altes und hoch potentes Antipsychotikum, das antagonistisch auf Dopaminrezeptoren wirkt (101). Ein entscheidender Vorteil ist die Möglichkeit, Haloperidol in Form einer i.v. Applikation zu geben, was insbesondere bei aggressiven und agitierten Patienten und Patientinnen von Vorteil sein kann. Von einer Wirksamkeit bei etwa zwei Drittel der Betroffenen kann ausgegangen werden, wobei insbesondere das hyperaktive Delir höchstwahrscheinlich besser auf die Therapie anspricht (102,103).

Die Denkstörungen und Halluzinationen lassen sich bei Kindern durch ein vorsichtiges Erhöhen der Dosis am besten beseitigen, wobei mit einer Aufsättigung des Medikamentenspiegels begonnen wird. Dazu wird eine Start-Dosis von 0,05 mg i.v. über 30 min. verwendet, wenn das Gewicht des Kindes zwischen 3,5 kg und 10 kg liegt. Sollte sich das Gewicht darüber befinden, werden bis zu 0,25 mg in 30 min. gegeben. Die weitere Erhaltungsdosis richtet sich noch genauer nach dem Gewicht, es werden 0,05 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 24 Stunden empfohlen (Abbildung 7). Diese Schwankungsbreite zeigt, wie individuell die Therapie stattfindet, da jedes Kind so viel erhalten soll bis sich seine Symptome bessern und nicht mehr, um unnötige Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Geschwindigkeit, in der die Dosis erhöht wird, muss ebenso individuell angepasst, und die Gesamtdosis auf mehrere Tagesdosen verteilt werden (16,57). Bei Erwachsenen wurde eine maximale Tagesdosis von 5 mg in 24 Stunden beschrieben, die laut Expertenmeinung auch für Kinder gilt (16,104)

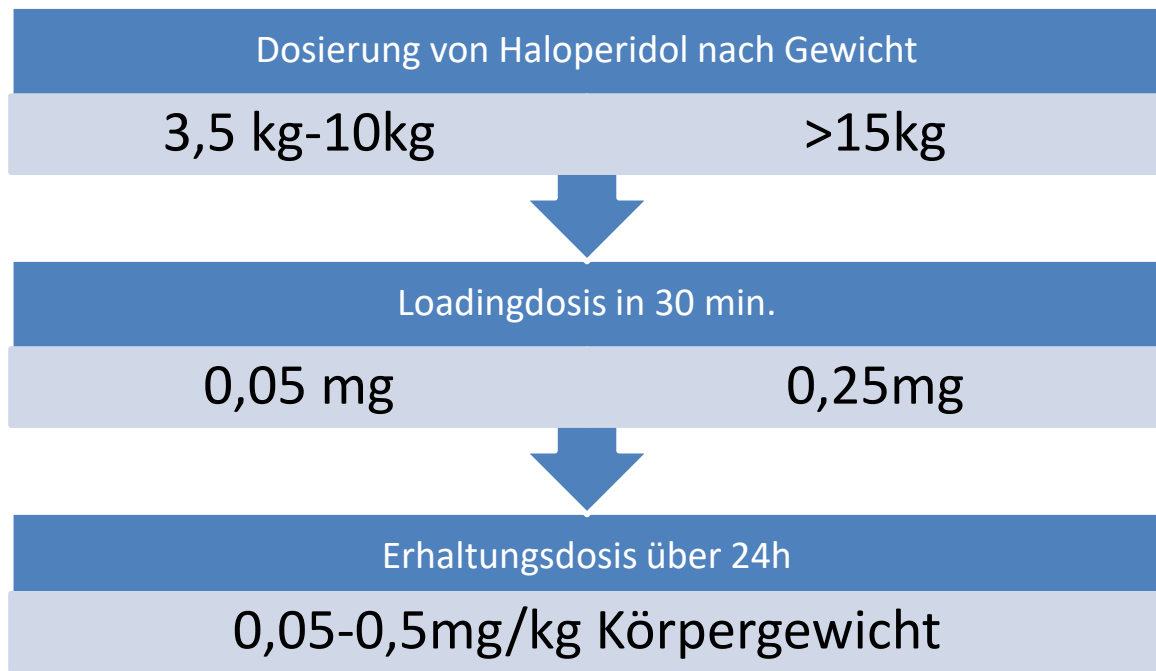


Abbildung 7 Therapie des hyperaktiven Delirs durch Haloperidol, Dosisangaben aus (16)

Die Therapie mit Haloperidol wurde allerdings nicht durchwegs als sicher betrachtet, so liegen Fallserien mit Nebenwirkungsraten bis zu 23 % vor (105).

Als Alternative wurden atypische Antipsychotika vorgeschlagen, von denen sich Olanzapin, Quetiapin und vor allem Risperidon als prinzipiell wirksam erwiesen haben (101). Es besteht allerdings der Verdacht, dass diese insbesondere bei der Unterform des hyperaktiven Delirs weniger wirksam sind als Haloperidol. Der größte Nachteil ist aber die Unmöglichkeit, diese Medikamente in der i.v. Form zu applizieren (16,101,106). Dieser Nachteil kann bei Risperidon teilweise umgangen werden, da dieses hoch potent ist, als Flüssigkeit vorliegt und daher schnell aufgenommen werden kann (16). Die Dosierung von Risperidon richtet sich dabei nach dem Gewicht der Patientinnen und Patienten, beginnend mit 1mg/Tag bei < 20kg Körpergewicht über 2,5mg/Tag zwischen 20kg und 45kg Körpergewicht bis hin zu 3mg/Tag bei einem Gewicht über 45kg (100). Eine Wirksamkeit konnte durch einzelne Fallberichte schon in einem Alter von 24 Monaten festgestellt werden (15).

Von manchen Autoren wurde auch ein stufenweises Vorgehen empfohlen, in dem zuerst mit einer Therapie durch Haloperidol begonnen wird und nach spätestens 48 Stunden auf das nebenwirkungsärmere Risperidon zurückgegriffen werden soll. Als Voraussetzung dafür wird allerdings immer eine adäquate Schmerztherapie genannt (107). Auch eine differenzierte Therapie, bei der das hyperaktive Delir mit Haloperidol und die hypoaktive

Form mit Risperidon behandelt werden, um die unterschiedlichen Ansprechraten zu berücksichtigen, wurde vorgeschlagen (101).

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Antipsychotika, insbesondere bei einer Haloperidol Therapie, sind unwillkürliche Bewegungen, Muskelkontraktionen und Parkinson-artige Symptome (16). Diese treten in den ersten Tagen nach Therapiebeginn auf, insbesondere wenn eine zu rasche Steigerung der Dosis durchgeführt wurde. Es wird empfohlen, die Medikation abzusetzen oder zu reduzieren falls es zu den beschriebenen Bewegungsstörungen kommt (108).

Weitere Nebenwirkungen umfassen starken Bewegungsdrang und Unruhe, die mit Hilfe des Beta-Rezeptor Blockers Propranolol therapiert werden sollten, sowie EKG-Veränderungen, wie eine Verlängerung der QT-Zeit, die potentiell lebensbedrohliche Rhythmusstörungen auslösen kann. Da ein Delir stark gehäuft bei Patienten und Patientinnen auf Intensivstationen vorkommt, wo ein kontinuierliches Monitoring möglich ist, wird die Therapie trotzdem als sicher angesehen (16).

Die schwerste Komplikation, die aus einer Therapie mit Antipsychotika entstehen kann, ist das so genannte maligne neuroleptische Syndrom. Es handelt sich dabei zwar um ein äußerst seltenes Krankheitsbild, dennoch ist es wichtig es zu erkennen, da nur bei einer sofortigen Beendigung der Therapie mit Antipsychotika und der Gabe des Muskelrelaxans Dantrolen eine Chance auf Besserung besteht. Die Symptome des malignen neuroleptischen Syndroms umfassen stärkste Muskelkrämpfe, Hyperthermie und in weiterer Folge akutes Nierenversagen (16).

Eine weitere Möglichkeit der Pharmakotherapie ist der Einsatz des α_2 -Rezeptor Agonisten Dexmedetomidin. Rezeptoren dafür finden sich auf der präsynaptischen Membran von Synapsen, diese verhindern die Ausschüttung von Noradrenalin wenn sie aktiviert werden, was wiederum sedierend wirkt (109,110). Dexmedetomidin findet daher Verwendung bei kurzzeitigen invasiven Eingriffen, in der Entzugsbehandlung, Langzeitsedierung und auch zur Therapie der postoperativen Zitterns und Delirs (111,112). Die Vorteile bestehen darin, dass weniger Benzodiazepine und Opiate verwendet werden müssen und es praktisch kein Risiko für eine Atemdepression gibt (110).

2 Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Literaturrecherche die zwischen März 2017 und Mai 2017 zum in der pädiatrischen Fachliteratur bisher unterrepräsentierten Gebiet des Delirs im Kindesalter durchgeführt wurde.

In einem allgemeinen einleitenden ersten Teil sollen Grundsätze zur Entstehung, den Komplikationen und der Therapie anhand aktueller Literatur erörtert werden. Die genaue Beschreibung des oft schwer fassbaren klinischen Zustandsbildes inklusive einer Abgrenzung zu ähnlichen Erkrankungen soll zum besseren Verständnis des Delirs beitragen.

Die Diagnose des Delirs stellt insbesondere bei Kindern eine Herausforderung dar. Daher werden im zweiten Teil die Ergebnisse einer in der Meta-Datenbank PubMed zwischen März 2017 und Mai 2017 durchgeführten Literaturrecherche zu den Themen Risikofaktoren, Auslöser und diagnostische Scores besprochen. Der Hintergedanke dabei ist, dass durch besseres Wissen über die Faktoren, die zum Delir führen, Risikopopulationen identifizieren werden können, bevor ein Delir Auftritt, und diese dann mit Hilfe eines diagnostischen Scores gescreent werden können. Dazu sollen vorhandene diagnostische Scores verglichen werden. Da die Literatur über das Delir im Kindesalter oft unzureichend ist, wurden Studien zu Risikofaktoren bei Erwachsenen miteinbezogen.

Die angewandten Suchbegriffe waren: „p(a)ediatric delirium“, und „child delirium“ in Verbindung mit „risk factor“, „predisposing factor“, „precipitating factor“, „age“, „neurocognitive deficit“, „retardation“, „anxiety“, „albumin“, „infection“, „fever“, „malignancy“, „paraneoplastic“, „neoplasm“, „antibiotics“, „epilepsy“, „anticholinergic“ und die Begriffe „delirium“ mit „risk factor“, „dementia“, „post operative“, „cardiac surgery“, „pack years“, „alcohol“, „benzodiazepine“ und „age“. Zusätzlich wurde eine große Zahl an Referenzen aus der gefundenen Literatur verwendet, insbesondere im Hinblick auf die diagnostischen Scores. Die genannten Quellenangaben beziehen sich auf Literatur in englischer und deutscher Sprache.

3 Ergebnisse

3.1 Welche Risikofaktoren und Auslöser sind bei Kindern und Erwachsenen zu beachten?

Gegenwärtig wird von einem Modell der Pathogenese ausgegangen, welches von einer Kombination an Faktoren ausgeht, die zusammenwirken, damit es zu einem Delir kommen kann. Diese werden einerseits in prädisponierende und andererseits in auslösende Faktoren unterschieden (60). Es geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit vielen grundlegenden Risikofaktoren schon durch geringe zusätzliche Stressoren, wie etwa Infektionen dekompensieren. Andere, wie zum Beispiel junge Patientinnen und Patienten, die zuvor gesund waren und keine prädisponierenden Faktoren haben, würden demnach erst durch eine sehr viel schwerere Erkrankung ein Delir entwickeln (60,113).

Die Einteilung in prädisponierende und auslösende Risikofaktoren ist eine Möglichkeit, eine Betrachtung in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren, welche einem eher praxisorientierten Modell entsprechen, eine andere (60,114).

3.2 Risikofaktoren und Auslöser bei Erwachsenen

Es sollen nun einige bekannte und vermutete Risikofaktoren besprochen werden, und zwar nach dem Modell der prädisponierenden und auslösenden Faktoren.

Wie unten ersichtlich, ist eine scharfe Trennung aber nicht immer möglich. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die Studien, durch welche das Wissen um Risikofaktoren gewonnen wurde, sehr heterogen sind und unterschiedlichste Populationen von Patientinnen und Patienten betrachteten, darunter solche mit postoperativem Delir genauso wie jene auf internistischen Normalstationen. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen demnach:

3.2.1 Vorbestehende Kognitive Defizite

Dies wurde in mehreren Studien als zentraler Risikofaktor identifiziert (12,115,116). Die Erklärung dafür ist allerdings nicht eindeutig:

Einerseits wird vermutet, dass eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit selbst zu einer geringeren Belastbarkeit gegenüber neuen Einflüssen und Umgebungen führen kann. Andererseits liegt auch die Theorie nahe, wonach eine gemeinsame, noch nicht identifizierte Ursache für Defizite bei kognitiven Tests und einem erhöhten Delirrisiko bestehen (12).

Wichtig zu erwähnen ist, dass die Ergebnisse solcher leistungspsychologischen Tests auch sehr von Alter und Schulbildung abhängig sind, und eine Korrektur der Testergebnisse dahingehend erfolgen sollte, was allerdings nur in einer der genannten Studien stattfand (12). Als standardmäßiges Testverfahren wurde auf den Mini Mental Status Test (MMST) zurückgegriffen (12,115,116). Als interessantes Detail ist noch festzuhalten, dass in der Untersuchung von Benoit et al. die Ergebnisse des MMST unter jenen Patienten, die ein später ein Delir entwickelten, zwar signifikant schlechter als in der gesunden Vergleichsgruppe waren, die Werte selbst sich allerdings im jeweiligen Altersnormbereich befanden (12). Das bedeutet, dass Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein Delir keinesfalls offensichtliche kognitive Defizite aufweisen müssen, sondern diese am besten durch leistungspsychologische Testverfahren, die eventuell auch subtilere Änderungen als der MMST erfassen, identifiziert werden können (12).

3.2.2 Demenz

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse ist es nicht verwunderlich, dass eine vorbestehende Demenz in zahlreichen Studien als deutlicher Risikofaktor identifiziert werden konnte (116-121). Die Diagnose einer Demenz wurde dabei durchwegs mittels MMST gestellt. In einer Metaanalyse von Ahmed et al. konnte bei Vorliegen einer Demenz ein etwa 6-Fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Delirs ermittelt werden als bei nicht dementen Patienten (122).

3.2.3 Depression

Auch eine vorbestehende Depression erhöht das Delirrisiko. Möglicherweise ist dies durch eine verminderte Fähigkeit, zusätzliche Stressoren kompensieren zu können, bedingt (12,115,119,123).

3.2.4 Auditive/Visuelle Einschränkungen

Schwierigkeiten dabei, die eigene Umgebung durch Sehen und Hören wahrzunehmen, stellen einen möglichen Risikofaktor dar. Die Datenlage dazu ist allerdings laut einer Metaanalyse nicht eindeutig (122).

Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass wie gezeigt Orientierungsstörungen ein Diagnosekriterium beim Delir sind und Vorerkrankungen, welche die Orientierung beeinträchtigen, im Sinne eines prädisponierenden Faktors auch das Delirrisiko erhöhen (122).

Trotz der nicht eindeutigen Datenlage hat die adäquate Versorgung mit Hör- und Sehhilfen sogar in die britischen Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie des Delirs Einzug gefunden, wahrscheinlich auch wegen der Einfachheit der Intervention (124).

3.2.5 Alter und Geschlecht

Delir kommt in allen Altersgruppen vor (12), gehäuft jedoch mit zunehmenden Alter, weshalb es als Risikofaktor betrachtet werden kann (12,115,116,125).

Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht unumstritten, so fand sich in der Metaanalyse von Ahmed et al. nur ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang (122).

Die Häufung von Komorbiditäten ist eine mögliche Erklärung für die höhere Inzidenz im Alter, und auch warum bei eventuell gesünderen Patientenkollektiven dieser Effekt auf die Inzidenz wegfällt. Des Weiteren ist die oft mangelhafte Definition für hohes Alter eine deutliche Limitation dieser Ergebnisse.

Für das Geschlecht gibt es keinen solchen Zusammenhang, da Männer und Frauen zu etwa gleichen Teilen betroffen sind (12,122,125). Bezüglich der demographischen Risikofaktoren konnte ein bemerkenswerter Zusammenhang festgestellt werden, wonach

ein niedrigeres Ausbildungsniveau zwar nicht mit einer höheren Inzidenz des Delirs, wohl aber mit einem schwereren Verlauf assoziiert war (12).

3.2.6 Pack Years

Da die Anzahl der Raucherjahre im Gegensatz zum aktuellen Rauchverhalten nicht mehr beeinflusst werden kann, sollen sie hier als nicht veränderbarer Risikofaktor betrachtet werden.

In einer prospektiven Studie zum postoperativen Delir konnte die Anzahl der Pack Years, gerechnet als Jahre in denen eine Packung Zigaretten pro Tag geraucht wurden, als einer der vier wichtigsten Risikofaktoren zur Vorhersage eines Delirs ermittelt werden (12). Da es Hinweise gibt, dass durch langjähriges Rauchen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz besteht (126), ist dieser Risikofaktor nicht verwunderlich. Zu diesem Befund passt auch, dass Atherosklerose und ihre Manifestationen wie Myokardinfarkt und peripher arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ebenfalls Risikofaktoren für ein postoperatives Delir sind (127,128).

3.2.7 Alkoholkonsum

Hier soll nur das Ausmaß des Alkoholkonsums als Risiko genannt werden, nicht aber die Entität des Alkoholentzugsdelirs, die einer differenzierten Therapie durch Spezialisten bedarf (129). Vorbestehender Alkoholkonsum findet sich nicht nur in einem Risikomodell zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer Delir Entstehung (130), sondern wurde auch in mehreren kleineren Untersuchungen als Risikofaktor identifiziert (131-133).

Interessanterweise finden sich auch Untersuchungen, in denen kein Einfluss (134) oder sogar eine protektive Wirkung festgestellt wurde (12). Die Evaluierung von Alkohol als Einflussfaktor ist nicht unproblematisch, da auf anamnestiche Angaben der Patienten zum Ausmaß des Alkoholkonsums zurückgegriffen werden muss, und solche Ergebnisse daher mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Die folgenden Punkte können als letztendlich auslösende Faktoren betrachtet werden:

3.2.8 Benzodiazepine

Die klassischen Risikomedikamente, die ein Delir begünstigen können, sind Benzodiazepine und Hypnotika im allgemeinen (12,116,118,135,136). Insbesondere der Einsatz von Benzodiazepinen kann das klinische Zustandsbild sogar verschlechtern und ein Delir auslösen (137) und ist ein zentraler Risikofaktor (12).

Dies liegt nicht nur an den sedierenden Effekten der Benzodiazepine, welche die Orientierungsfähigkeit verringern, sondern auch ein durch paradoxe Wirkungen ausgelöstes hyperaktives Delir wird postuliert (138,139).

Der Einsatz von Benzodiazepinen hat seinen Platz rein bei der Therapie des durch Alkohol ausgelösten Entzugsdelirs. Der Grund dafür liegt aber nicht zur Verhinderung des Delirs selbst, sondern um die durch den Alkoholentzug ausgelösten Komplikationen wie Krampfanfälle zu vermeiden und so die Mortalität zu senken (129).

3.2.9 Polypharmazie, vorbestehende Medikation

Die Gesamtzahl der vor Aufnahme eingenommenen Medikamente ist ein unabhängiger Risikofaktor, wobei die angegebene Mindestanzahl an Medikamenten zwischen drei (131) und sieben Präparaten variiert (61,131).

Neuroleptika, die bereits vor der stationären Aufnahme verordnet wurden, konnten mit einer erhöhten Inzidenz in Zusammenhang gebracht werden (118).

3.2.10 Aktuelles Rauchverhalten

Im Gegensatz zur Gesamtanzahl der Raucherjahre, in Pack Years festgehalten, stellt Nikotinabusus zur Zeit des stationären Aufenthaltes keinen Risikofaktor dar (12).

Viel wichtiger scheint zu sein, ob der Patient in den Tagen vor oder im Rahmen des Aufenthaltes mit dem Rauchen aufhörte. Ein plötzlicher Mangel an Nikotin kann Entzugssymptome hervorrufen und erhöht die Wahrscheinlichkeit ein hyperaktives Delir zu entwickeln (140). Erklärbar wird dies durch die Tatsache, dass Nikotinentzug zu einem Mangel an Acetylcholin führt (141), ein Pathomechanismus der auch als zentral in der Entstehung des Delirs angesehen wird (142). Aufgrund dieser Tatsache ist das oft praktizierte Vorgehen, Nikotinkonsum während eines stationären Aufenthaltes gänzlich zu untersagen, wohl nicht für alle Risikopatienten optimal (132).

3.2.11 Iatrogene Auslöser

Die Notwendigkeit einer Fixierung bei agitierten oder selbstgefährdenden Patienten ist eine der vom medizinischen Personal angewandten Maßnahmen, die mit dem Delir assoziiert sind (61). Es stellt sich hier allerdings die Frage, inwieweit dies ein kausaler Zusammenhang sein kann, da eine Fixierung schon ein abnormes psychisches Zustandsbild voraussetzt.

Die Anlage eines Harnkatheters stellt eine zusätzliche Irritation für Risikopatienten dar, und ist sogar zentraler Teil eines Risikomodells zur Vorhersage der Delir Wahrscheinlichkeit (61,131). Das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters fällt ebenfalls in diese Kategorie (143).

3.2.12 Postoperative Probleme - Schmerzen und Störungen der Hämodynamik

Es ist bekannt, dass unkontrollierte Schmerzen postoperativ ein Delir begünstigen (143-145). Eine adäquaten Analgesie ist daher von entscheidender Wichtigkeit. Es ist unklar, inwieweit diese Erkenntnisse auf Patientengruppen außerhalb des perioperativen Settings anwendbar sind.

Faktoren, welche das Herzminutenvolumen negativ beeinflussen, sind ebenso mit dem Delir assoziiert, dazu zählt auch ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern (143).

3.2.13 Laborparameter

Eine Reihe von pathologischen Laborbefunden ist mit dem Delir assoziiert, darunter:

- Niedriges Albumin und Gesamteiweiß (61), der Grund liegt im Zusammenhang mit Mangelernährung, die als der eigentliche Risikofaktor gesehen wird (143).
- Niedriger Hämatokrit, niedriges Hämoglobin: die Korrektur einer Anämie wird daher bei Risikopatienten empfohlen (131,143,146)
- Hohes Harnstoff/Kreatinin Verhältnis bzw. Blood Urea Nitrogen (BUN)/Kreatinin: Diese Parameter sind hinweisend für eine Dehydratation falls sie erhöht sind, und sind selbst mit dem Auftreten eines Delirs assoziiert (116,121,131).

- Da der zerebrale Blutfluss bei Hypovolämie leicht eingeschränkt sein kann, ist das Verhindern einer Dehydratation bei Risikopatienten zur Delir Prophylaxe empfohlen (143).
- Elektrolytstörungen: sowohl eine Hypo- als auch eine Hypernatriämie und Hyperkalzämie können für ein Delir verantwortlich sein (120,147)

3.2.14 Glukokortikoide

Die Therapie mit Glukokortikoiden ist mit einer ganzen Reihe an psychiatrischen Symptomen assoziiert, darunter Depression, Delir und sogar Fälle einer reversiblen Demenz wurden beschrieben (148). Sogar Fälle von durch inhalative Glukokortikoide ausgelösten Verwirrheitszuständen und Halluzinationen bei Asthmatikern sind bekannt (149,150). Nicht nur als Auslöser eines Delirs, sondern auch als prädisponierender Faktor bei einem zugrunde liegenden Hyperkortisolismus könnten Glukokortikoide eine Rolle spielen: so wurden in einer Untersuchung von o'Keffee et al. Patienten und Patientinnen mit einem Atemwegsinfekt währenddessen und acht Wochen danach einem Dexamethason-Hemmtest unterzogen, der bei fast allen, welche ein Delir erlitten, erhöhte Kortisol Werte ergab (92).

Doch nicht nur der Beginn einer Therapie mit Glukokortikoiden und erhöhte endogene Kortisol Werte spielen demnach eine Rolle, sondern auch die Beendigung einer solchen Therapie wurde mit der Entstehung eines Delirs in Zusammenhang gebracht (151).

3.3 Risikofaktoren und Auslöser bei Kindern

Nicht nur zu Risikofaktoren, sondern auch zum Delir im Kindesalter gibt es deutlich weniger Literatur, und vieles muss zum zurzeit aus Studiendaten von Erwachsenen oder aus jenen zum postoperativen Delir im Aufwachraum bei Kindern extrapoliert werden (15). Es existieren einige Besonderheiten im Kindesalter, die hier erläutert werden sollen, grundsätzlich gibt es aber große Überschneidungen mit den Risikofaktoren von Erwachsenen (47). Silver et al. kommen in einer der wenigen großen prospektiven Untersuchungen zu dem Schluss, dass das Gehirn von Kindern im Vergleich zu dem Erwachsener eine „einzigartige Kombination aus Verwundbarkeit und Widerstandsfähigkeit“ aufweist (152).

Zu den folgenden Risikofaktoren liegen spezifische Ergebnisse bei der pädiatrischen Patientenpopulation vor.

3.3.1 Alter

Patientinnen und Patienten im Kleinkind- und besonders Kinder im Vorschulalter wurden als Risikopopulation identifiziert (15,53,152). Zusätzlich gibt es Untersuchungen zum dezidiert postoperativen Delir, welche ebenfalls in dieser Altersgruppe eine besonders hohe Inzidenz feststellten (153,154). Im Vergleich zu jugendlichen Patientinnen und Patienten kann von einer etwa achtfach erhöhten Wahrscheinlichkeit bei Kleinkindern ausgegangen werden (152). Lediglich bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen scheint die Inzidenz bei Säuglingen am höchsten zu sein (155).

Als Gründe für diese besondere Verwundbarkeit im Kleinkindalter wird einerseits eine erhöhte Abhängigkeit durch externe Stimuli, die bei Verlust der Orientierung und Sedierung wegfallen, gesehen (152). Andererseits geht man auch davon aus, dass die Anfälligkeit gegenüber Störungen des zirkadianen Rhythmus in dieser Altersgruppe am höchsten ist. Jugendliche sind demnach deutlich resilienter und Säuglinge müssen erst einen klaren Tag-Nacht Schlafrhythmus entwickeln, bevor dieser gestört werden kann (152). Aufgrund der Tatsache, dass solche Störungen der zirkadianen Rhythmik sogar Teil der Diagnosekriterien nach DSM V sind (8), erscheinen diese Theorien plausibel.

Einschränkend muss noch erwähnt werden, dass die Diagnose eines Delirs im Kleinkindalter und darunter als äußerst herausfordernd betrachtet wird, und eventuell auftretende andere Altersverteilungen daher dem Verdacht unterliegen, Fälle im frühkindlichen Alter nur unzureichend diagnostiziert zu haben (20).

3.3.2 Kognitive Einschränkungen und mentale Retardierung

Zum Delir bei Patienten und Patientinnen mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen in Zusammenhang mit einer HIV-Enzephalopathie gibt es lediglich eine begrenzte Anzahl an Fallberichten (156,157). Zusätzlich dazu wurden Fälle von Delir bei Kindern mit Lernschwierigkeiten und mentaler Retardierung publiziert (158). Hier verdeutlichen sich eindrucksvoll die Unterschiede zur Datenlage bei Erwachsenen, bei denen ein Zusammenhang mit Demenz und kognitiver Beeinträchtigung klar festgestellt werden konnte (12). Es lässt sich daraus nur vermuten, dass Kinder mit kognitiven Beeinträchtigungen analog zu Erwachsenen ebenso eine Risikogruppe darstellen. Erschwerend kommt noch hinzu, dass bei Kindern mit Entwicklungsrückstand die Diagnose besonders schwierig ist, und die Herausforderung darin besteht in Zusammenarbeit mit den Betreuungspersonen die kognitive Ausgangslage erst feststellen zu können (152).

Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung an 267 pädiatrischen Patienten, die ein Delir entwickelten, konnte erstmals an einer größeren Population einen Entwicklungsrückstand als Risikofaktor feststellen (53).

3.3.3 Präoperative Ängstlichkeit und Beunruhigung

Auf die Inzidenz des postoperativen Delirs bei Kindern wirkt sich nicht nur der emotionale Zustand der Patienten selbst, sondern auch jener der Bezugspersonen aus (10,154,159,160). Ob Einflussfaktoren wie eine emotional labile und impulsive Persönlichkeit, die mit einer erhöhten präoperativen Ängstlichkeit assoziiert sind (160), in weiterer Folge das Risiko für ein Delir erhöhen, lässt sich aus der vorhandenen Literatur nicht feststellen. Ebenso ist es fraglich, ob die genannten Risikofaktoren auch für Patienten und Patientinnen außerhalb des perioperativen Bereichs gelten.

3.3.4 Schwere des Krankheitsverlaufs

Es erscheint zunächst einleuchtend, dass Patienten und Patientinnen mit einer schweren Grunderkrankung leichter an einem Delir erkranken, was einerseits anhand von Scores zum Schweregrad aber auch durch die Länge des stationären Aufenthaltes gemessen wurde (13,20,53,161). Es wurde auch argumentiert, dass nicht klar sei, ob ein längerer Aufenthalt ein Risikofaktor ist, oder ob nicht genauso gut das Delir ersteres bedingt (15).

Jedoch konnte in einer Untersuchung von Smeets et al. festgestellt werden, dass unabhängig von der Art der Grunderkrankung, ein längerer stationärer Aufenthalt tatsächlich einen Risikofaktor darstellt (162).

3.3.5 Laborparameter

Gleichfalls zur Datenlage bei Erwachsenen (61), stellt ein unter 3 g/dl erniedrigtes Serumalbumin einen Risikofaktor dar, wie man bei Kindern nach einem kardiochirurgischen Eingriff feststellen konnte (155).

Als auslösende Ursachen konnten die folgenden Faktoren festgestellt werden.

Es existieren leider nur wenige Untersuchungen, die systematisch bei größeren Patientengruppen die Erkrankungen erfassten, bei welchen ein Delir auftrat (15). Es zeigt sich folgendes Bild:

3.3.6 Fieber und Infektionen

Diese sind laut einer retrospektiven Analyse von Turkel et al. am häufigsten Verursacher eines Delirs, und zwar in 33% der Fälle (13). Eine Beobachtungsstudie, die 40 Patienten mit Delir im Kindesalter erfasste, konnte sogar bei 50% der Fälle eine Infektion als zumindest mitbeteiligten Faktor feststellen (20).

Die Besonderheiten eines durch Fieber ausgelösten Delirs im Vergleich zu anderen Ursachen sind laut einem Literaturreview von Hatherill et al. die kurze Dauer, das Auftreten schon früh im Krankheitsverlauf und nur selten notwendige Therapien durch Antipsychotika (15).

Eine genaue Aufschlüsselung, welche Arten von Infektionen zu welchem Anteil vertreten waren, findet sich leider nicht, doch wird erwähnt dass alle Arten von Pathogenen vertreten waren, darunter virale-, bakterielle-und parasitäre Infektionen genauso wie durch Pilze verursachte Verläufe (13).

Es gibt verschiedene Mechanismen, wie es zu einem Verwirrheitszustand kommen kann. So kann eine Temperaturerhöhung an sich problematisch werden (163), aber auch Dehydratation und Elektrolytstörungen können, wie oben beschrieben, auslösend sein (120,143,147). Die Tatsache, dass Elektrolytverschiebungen ein Delir auslösen können, wird auch durch Berichte von durch das Refeeding-Syndrom ausgelösten Delirien untermauert, welches in der Therapie der Anorexia Nervosa auftreten kann (164,165).

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Delir wird auch bei Shigellen-Infektionen vermutet, wobei direkt toxische Wirkungen des Shigatoxins wahrscheinlich Verantwortlich ist (166).

Eine spezifische Form neurologischer Komplikationen bei Infektion findet sich als sogenannte milde Enzephalopathie mit reversiblen splenischen Läsionen (MERS) (167-169). Diese im Splenium des Corpus Callosum vorkommenden Läsionen wurden mit Infektionen durch Mykoplasmen (167), aber auch mit Influenza Infektionen in Verbindung gebracht (168), bei denen Verwirrheitszustände auftraten.

3.3.7 Medikamente

Medikamente stellen einen bedeutenden Risikofaktor dar, und wurden nach Infektionen mit 19% der Fälle als zweithäufigster Auslöser eines Delirs beschrieben (13). Eine Auswertung bisher veröffentlichter Fallberichte hinsichtlich der Auslöser zeigte bei 29% der Fallberichte eine medikamentöse Ursache (15).

Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass dies keine verlässliche Art ist, auf eine tatsächliche Verteilung der Häufigkeiten zu schließen, da ein Delir welches durch ein unerwartetes Medikament ausgelöst wurde, eher als Fallbericht veröffentlicht wird. Zu den Substanzen zu denen Fallberichte existieren, gehören neben Opioiden auch zentral wirksamer Antihistaminika (170), wahrscheinlich Aufgrund ihres anticholinergen Wirkspektrums. Auch die antibiotisch wirksame Substanz Ofloxacin aus der Gruppe der Chinolone wurde schon als Auslöser von Halluzinationen beschrieben (171).

Am überraschendsten ist jedoch, dass sogar Berichte zu durch antipsychotisch wirksame Medikamente existieren, die eigentlich eine therapeutische Option beim Delir sind.

Es ist möglich, dass es sich hierbei um eine Überschneidung zum malignen Neuroleptischen Syndrom handelt (15), einer seltenen Reaktion auf Antipsychotika, die sich ebenfalls als Verwirrtheitszustand mit psychomotorischer Erregung präsentieren kann (172). Für Medikamente aus der Gruppe der Benzodiazepine konnte analog zu Erwachsenen ein deutlicher Zusammenhang zur Entstehung eines Delirs gefunden werden (53).

Leider gibt es wie erwähnt im Vergleich zu erwachsenen Patienten und Patientinnen einen deutlichen Mangel an Literatur, um allgemeinere Aussagen treffen zu können (15,47).

3.3.8 Malignome

Die Malignome, bei denen abgesehen von primär zerebralen Tumoren Fallberichte zum Delir existieren, sind in erster Linie hämatologische Erkrankungen wie Lymphome und akute Leukämien (13,54). Problematisch ist, dass in diesen aber schlicht von einer Enzephalopathie gesprochen wird, und nicht vom Delir welches genau definiert ist.

Einen weiteren Anhaltspunkt zur Häufigkeit vom durch Malignome ausgelösten Delir liefern Schieveld et al., wo bei 6 von 40 Patienten ein Lymphom, eine Leukämie oder ein ZNS- Malignom verantwortlich für ein Delir war (20).

Eine besondere Form, wie eine Neoplasie zu einem Delir führen kann, ist in Form eines paraneoplastischen Syndroms (15). Insbesondere die Anti-NMDA Rezeptor Enzephalitis, eine durch Antikörper vermittelte Autoimmunenzephalitis tritt gehäuft bei jungen Frauen mit ovarialen Teratomen auf (173-175). Die klinische Erscheinung dieser Erkrankung kann sehr vielfältig sein und von Persönlichkeitsveränderungen über Halluzinationen bis hin zu Krampfanfällen reichen, und reagiert auf eine Immunsuppressive Therapie (173,175).

Die Diagnose umfasst den Nachweis von NMDA-Antikörpern, da Liquor und bildgebende Untersuchungen insbesondere zu Beginn noch normal sein können (173).

3.3.9 Pädiatrisch-Neurologische Erkrankungen

Ein Delir als Residuum eines Status Epilepticus bei Absence Epilepsie (176) wurde ebenso beschrieben wie eine Sonderform der Migräne, die mit Verwirrheitszuständen einhergeht (15,177).

3.3.10 Postoperatives Delir

Bestimmte Operationen erhöhen das Risiko für ein Delir deutlich mehr als andere, diese sind: Tonsillektomie, Eingriffe am Mittelohr, des Auges und an der Schilddrüse. Diskutiert wird, ob die Ursache darin liegt, dass die Patienten und Patientinnen postoperativ in ihrer Sinneswahrnehmung deutlich eingeschränkt sein können, was für sich schon als Risikofaktor identifiziert werden konnte (154).

Ein sehr schneller Aufwachprozess scheint ebenso ein postoperatives Delir auslösen zu können (154).

3.4 Welche diagnostischen Hilfsmittel bei Kindern gibt es?

Wie oben beschrieben benötigt man zur Diagnose eines Delirs nicht nur Kenntnis der Diagnosekriterien nach DSM-V, sondern auch wie diese auf Kinder angewendet werden können. Da vor allem Kinder- und Jugendpsychiater für diese Aufgabe ausgebildet sind, ergibt sich das Dilemma, dass bei Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen erst ein Delir vermutet werden muss, bevor ein dafür ausgebildeter Psychiater zu Rate gezogen wird (23).

Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren mehrere standardisierte Screening Methoden veröffentlicht, die entweder auf der Beobachtung der Patientinnen und Patienten oder auf einfachen psychologischen Leistungstests basieren (7,22-24,178).

Der Gedanke dahinter ist, diese in der täglichen Routine zu verwenden, um Kinder und Jugendlichen auf ein Delir hin zu untersuchen, und bei einem positiven Testergebnis eine weitere psychiatrische Evaluation durchzuführen. Da aufgrund des fluktuierenden Verlaufs eines Delirs der längerfristige Kontakt mit Patienten und Patientinnen sehr wertvoll für die Diagnosestellung sein kann, stellen insbesondere Pflegekräfte die ideale Berufsgruppe dar, um ein solches Screening durchzuführen (179).

Unglücklicherweise zeigten Studien, die Protokolle für Sedierung und Delir Prävention unter pädiatrischen Intensivmedizinern und Pflegepersonen erfragten, dass 70 % der pädiatrischen Intensivstationen kein standardisiertes Protokoll zur Diagnose und Therapie des Delirs verwendet wird. Fälschlicherweise werden vereinzelt sogar Scores verwendet, die ursprünglich zum Erfassen von Entzugssymptomen entwickelt wurden wie der Finnegan-Score (180).

Auch das Wissen zur Therapie ist laut einer Umfrage unter Pflegepersonen in einem US-Zentrum unzureichend, so wurde beispielsweise die Anlage eines Harnkatheters als therapeutische Option angegeben, obwohl dies einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs darstellt (179).

3.4.1 Die psychiatrische Evaluation – der Goldstandard

Die Evaluierung von Patienten laut den DSM-V Kriterien durch Kinder- und Jugendpsychiater stellt zwar den Goldstandard in der Diagnostik des Delirs dar, ist aber im Vergleich nicht nur zeitaufwendig, sondern auch nur begrenzt verfügbar (7).

Laut Expertenkonsensus können die Kriterien des DSM-V bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren angewendet werden. Die Übereinstimmung zwischen mehreren Untersuchern ist dabei in einem hohen Maße gegeben. Bei Kindern, welche jünger als zwei Jahre alt sind, ist eine Anwendung dieser Kriterien prinzipiell ebenso möglich, wobei allerdings die Meilensteine der sprachlichen, motorischen und sozialen Entwicklung ausreichend berücksichtigt werden müssen (179).

Auch bei gegebener Verfügbarkeit und korrekter Diagnose hat dieser Goldstandard einen weiteren entscheidenden Nachteil: Das kontinuierliche Monitoring eines bereits diagnostizierten Delirs über den Tagesverlauf ist damit nicht möglich (179). Die nachfolgend beschriebenen Scores versuchen diese Limitationen zu umgehen.

3.4.2 Pediatric Confusion Assessment Method – pCAM-ICU

Dieser 2011 publizierte Score wurde für beatmete und nicht beatmete Kinder ab einem Alter von fünf Jahren entwickelt. Die Validierung erfolgte im Vergleich zum Urteil erfahrener Psychiater als Goldstandard anhand von 68 Kindern auf Intensivstationen. Er inkorporiert Elemente eines psychologischen Leistungstests sowie Beobachtungen der Bezugspersonen und orientiert sich am seit mehreren Jahrzehnten bekannten Confusion Assessment Score (CAM-ICU) für Erwachsene. Die Erstautoren haben den Anspruch, ein universell verwendetes Werkzeug zur Diagnose des Delirs zu kreieren, dass breite Verwendung in der Forschung finden soll (24).

Bevor der pCAM-ICU selbst dargestellt wird, soll noch ein Unterpunkt dieses Scores zuerst betrachtet werden: Der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). Dieser Score beschreibt das Verhalten der Patientinnen und Patienten auf einer subjektiven Skala von aggressiv-agitiert bis hin zu komatös – nicht erweckbar und wird zum Monitoring der Sedierungstiefe verwendet (24).

Diese Skala reicht von -5 bis +4. Die Bereiche -5 und -4 beschreiben dabei Koma bzw. tiefe Sedierung, -3 bis -1 umfassen moderate und leichte Sedierung, +0 beschreibt einen Zustand der wachen Aufmerksamkeit und +1 bis +4 beinhalten zunehmend agitiert-aggressive Verhaltensweisen (Abbildung 8). Wichtig dabei ist, dass Patienten und Patientinnen mit einem hypoaktivem Delir in die Bereiche -3 bis -1 fallen würden, und solche mit hyperaktivem Delir in jene von +1 bis +4 (24).

SCALE LABEL		DESCRIPTION	
+4	COMBATIVE	Combative, violent, immediate danger to staff	
+3	VERY AGITATED	Pulls to remove tubes or catheters: aggressive	
+2	AGITATED	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator	
+1	RESTLESS	Anxious, apprehensive, movements not aggressive	
+0	ALERT & CALM	Spontaneously Awake and Alert	
-1	DROWSY	Not fully alert, but has sustained awakening to voice (eye opening & contact >10 sec)	VOICE
-2	LIGHT SEDATION	Briefly awakens to voice (eye open & contact <10 sec)	
-3	MODERATE SEDATION	Movement or eye opening to voice (No eye contact)	
<i>If RASS is - 3 or greater then proceed to STEP 2 (pCAM-ICU)</i>			
-4	DEEP SEDATION	No response to voice Movement or eye opening to physical stimulation	TOUCH
-5	UNAROUSEABLE	No response to voice or physical stimulation	
<i>If RASS is - 4 or - 5 → Align with Clinician's RASS Target and REASSESS patient later</i>			

Abbildung 8: Richmond Agitation and Sedation Scale; er beschreibt das Verhalten eines sedierten Patienten und ist Teil des pCAM-ICU (24)

Der pCAM-ICU selbst umfasst vier Teilbereiche, bei dem jeder Teil nur dann getestet werden muss, wenn der vorhergehende ein positives Testergebnis ergab. Die einzelnen Punkte des pCAM-ICU sind demnach (24) :

1. Erfassen von Fluktuationen im mentalen Status, wenn positiv:
2. Identifizieren von Aufmerksamkeitsstörungen durch verbale oder visuelle Tests, wenn positiv: Entweder 3. oder 4. Testen
3. Veränderungen des Bewusstseins anhand des RASS testen
4. Organisiertes Denken testen

Der pCAM-ICU (Abbildung 9) fällt positiv aus, wenn sowohl Kriterium 1 und 2 zutreffen und zusätzlich Kriterium 3 oder 4 ein pathologisches Ergebnis bringen. Laut den Autoren sind die einzelnen Punkte auf folgende Weise zu testen:

Die in Punkt eins beschriebenen Fluktuationen im mentalen Status sind ein sehr allgemein gehaltener Begriff, der Veränderungen im Verhalten der Kinder und Jugendlichen über den Verlauf eines Tages beschreibt (24).

Diese Fluktuationen können laut der Autoren auf verschiedene Arten erfasst werden, darunter Beobachtungen des medizinischen Personals, der primären Bezugspersonen, anhand des Glasgow Coma Scale (GCS) und auch durch den RASS (24).

Falls das 1. Kriterium als zutreffend bewertet wird, folgt als 2. Punkt ein Test der Aufmerksamkeit: Der Patient bzw. Patientin wird aufgefordert die Hand des Untersuchenden zu drücken wenn der Buchstabe „A“ genannt wird. Von 10 Versuchen, bei denen abwechselnd „A“ oder ein anderer Buchstabe genannt werden, müssen mindestens 8 Versuche gelingen.

Treffen die ersten beiden Kriterien zu, muss als dritter Punkt eine aktuelle Veränderung des Bewusstseins mithilfe des RASS festgestellt werden (24).

Hier findet sich eine Redundanz zu Punkt eins. Diese Wiederholung hat laut der Autoren den Sinn, sowohl längerfristige Veränderungen in Form von Fluktuationen zu erfassen, als auch die aktuelle Bewusstseinslage. So könnte zum Beispiel zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Kind ruhig und wach sein, in den Stunden davor jedoch agitiert. Aus diesem Grund kann für einen positiven pCAM-ICU entweder Kriterium 3 oder 4 zutreffen (24).

Als letztes Kriterium, falls der Punkt drei als normal bewertet wird, unorganisiertes Denken geprüft, in dem dazu Aufgefordert wird ein Kommando zu befolgen („zeig mir so viele Finger“) sowie vier einfache Fragen zu beantworten falls es möglich ist (24).

Der pCAM-ICU wurde durch Zusammenarbeit von Kinderintensivmedizinerinnen, Kinder und Jugendpsychiatern sowie pädiatrischen Neurologen entwickelt und hat laut Autoren eine Sensitivität von 83 % sowie eine Spezifität von 99 %. Mit Hilfe des pCAM-ICU konnte im Rahmen der Evaluierungsstudie bei 11,8 % der Patienten ein Delir festgestellt werden (24).

Die Nachteile bestehen darin, dass der Test einen zusätzlichen Arbeitsaufwand zur Routinetätigkeit bedeutet, es sich größtenteils um eine Momentaufnahme handelt, der Validierung nur für Kinder ab fünf Jahren aber vor allem in der für ein Screening Instrument niedrigen Sensitivität von 83 %, wobei es erstrebenswert wäre eine höhere Sensitivität auf Kosten der Spezifität zu erzielen (24).

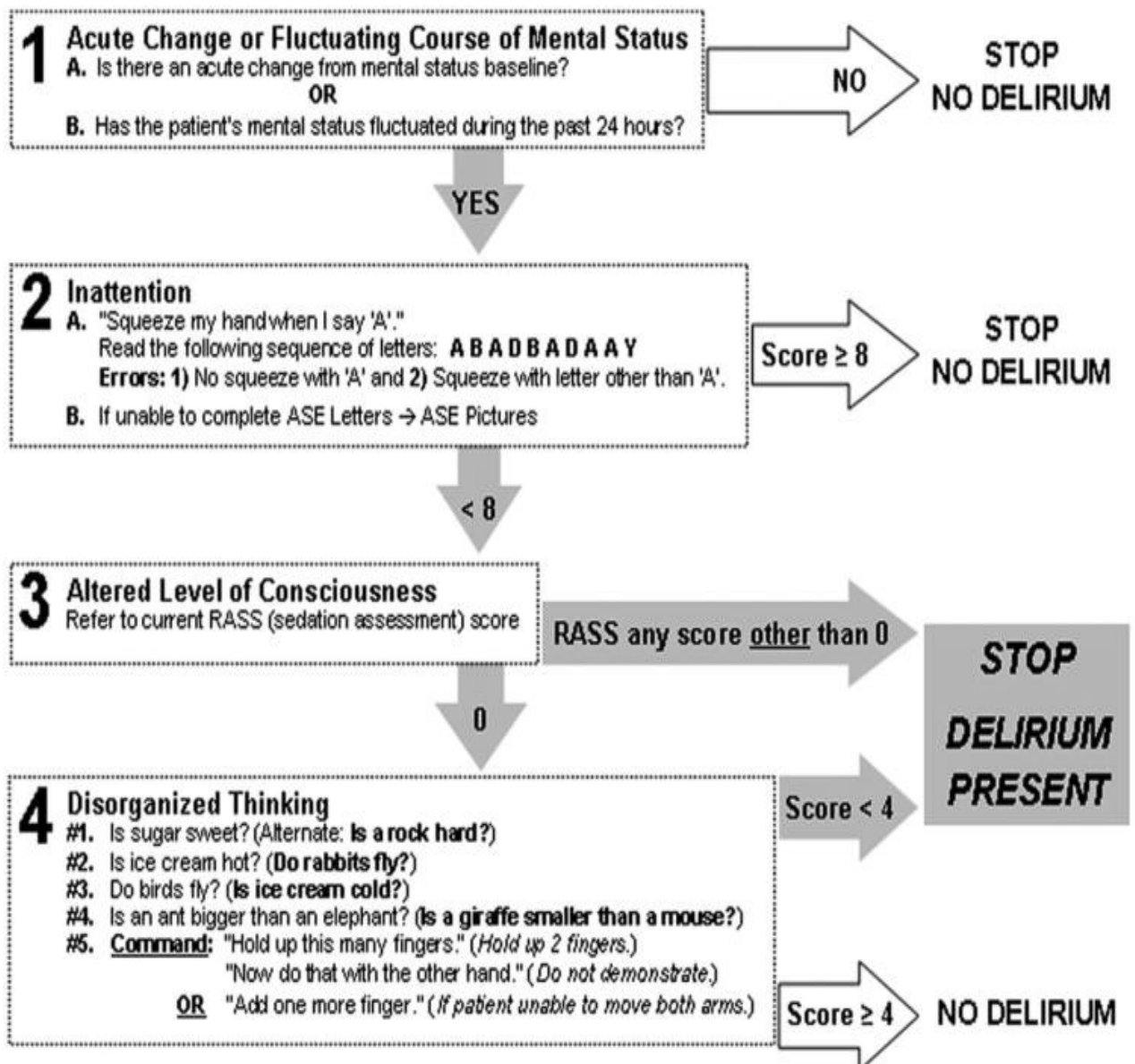


Abbildung 9: Der pCAM – ICU Score

3.4.3 Preschool Confusion Assessment Method – psCAM-ICU

Da ein großer Teil der pädiatrischen Intensivpatientinnen und Patienten unter fünf Jahre alt sind und bis zu 50% sogar unter drei Jahre alt, wurde als Weiterentwicklung der Score „Pre-school Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“ (psCAM-ICU) entwickelt. Dieser soll die Diagnose bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren vereinfachen und basiert auf den gleichen Prinzipien wie der pCAM-ICU, angepasst an das Kleinkind und Vorschulalter (23):

Als erster Punkt werden wiederum Fluktuationen im mentalen Status in gleicher Weise wie beim pCAM-ICU erfasst.

Die als zweiter Punkt darauf folgende Testung der Aufmerksamkeit gestaltet sich aber schwieriger, da die Fähigkeit, Kommandos adäquat zu befolgen in dieser Altersgruppe noch nicht entwickelt sein kann. Als Alternative, um diese Limitationen zu umgehen, werden dem Patienten in abwechselnder Abfolge ein Spiegel und Bilder mit elementaren Zeichnungen, in kräftigen Farben präsentiert. Die vorhandene Aufmerksamkeit wird am folgenden Verhalten festgemacht (23):

2. Kategorie: Testen der Aufmerksamkeit

- Initialer Augenkontakt bei Beginn der Untersuchung
- Verfolgen der Spiegel und Bilder mit den Augen
- Reaktionen auf den präsentierten Stimulus (Lachen, nach Karten greifen, Sprechversuche)
- Reaktionen auf mindestens sieben der präsentierten Spiegel oder Bilder
- Spontanes Augenöffnen zwischen den Kontaktversuchen

Von diesen fünf Punkten müssen drei zutreffen um ein Delir auszuschließen. Bei Kindern die älter als zwei Jahre alt sind müssen zusätzlich die Bilder selbst erkannt und benannt werden können. Falls im Test weiter fortgefahren werden soll wird wie beim pCAM-ICU die aktuelle Bewusstseinslage mittels des RASS erfasst (23).

In der Beurteilung der vierten Kategorie ergibt sich wieder ein Unterschied zum Test für Kinder die älter als fünf Jahre alt sind. Eigentlich sollte hierbei unorganisiertes Denken und gestörte Kognition erfasst werden, was durch die üblichen Fragen bei Kleinkindern nicht

gelingt. Stattdessen wird nach Anzeichen und Hinweisen im Verhalten gesucht, die unorganisiertes Verhalten erahnen lassen. Dazu zählen die Unmöglichkeit, Bezugspersonen zu erkennen, sich von diesen beruhigen zu lassen aber auch Störungen des Schlaf-Wach Rhythmus (23).

Dieser speziell an Kleinkinder angepasste Test weist einige entscheidende Nachteile auf. In der Evaluierungsstudie galten ein Entwicklungsrückstand über sechs Monate und Beeinträchtigungen des Seh- und Hörvermögens als Ausschlusskriterien, weshalb dieser Test bei solchen Kindern nur mit Einschränkungen anwendbar ist. Gerade da aber die genannten Ausschlusskriterien bekannte Risikofaktoren für ein Delir sind (12,124), ergibt sich daraus die Problematik, dass dadurch ein wichtiger Teil der Patientenpopulation nicht erfasst wird. Die für ein Screening Instrument niedrige Sensitivität von 78 % bei einer Spezifität von 86 % stellt ebenso wie beim pCAM-ICU einen weiteren Kritikpunkt des psCAM-ICU dar (23).

Mit diesem Test wurde eine Häufigkeit des Delirs im Alter von zwei bis fünf Jahren von 33 % angegeben, bei Kindern unter zwei Jahren von sogar 53 % (23).

Zusammenfassend ergibt sich der Ablauf des Tests wie folgt (Abbildung 10):

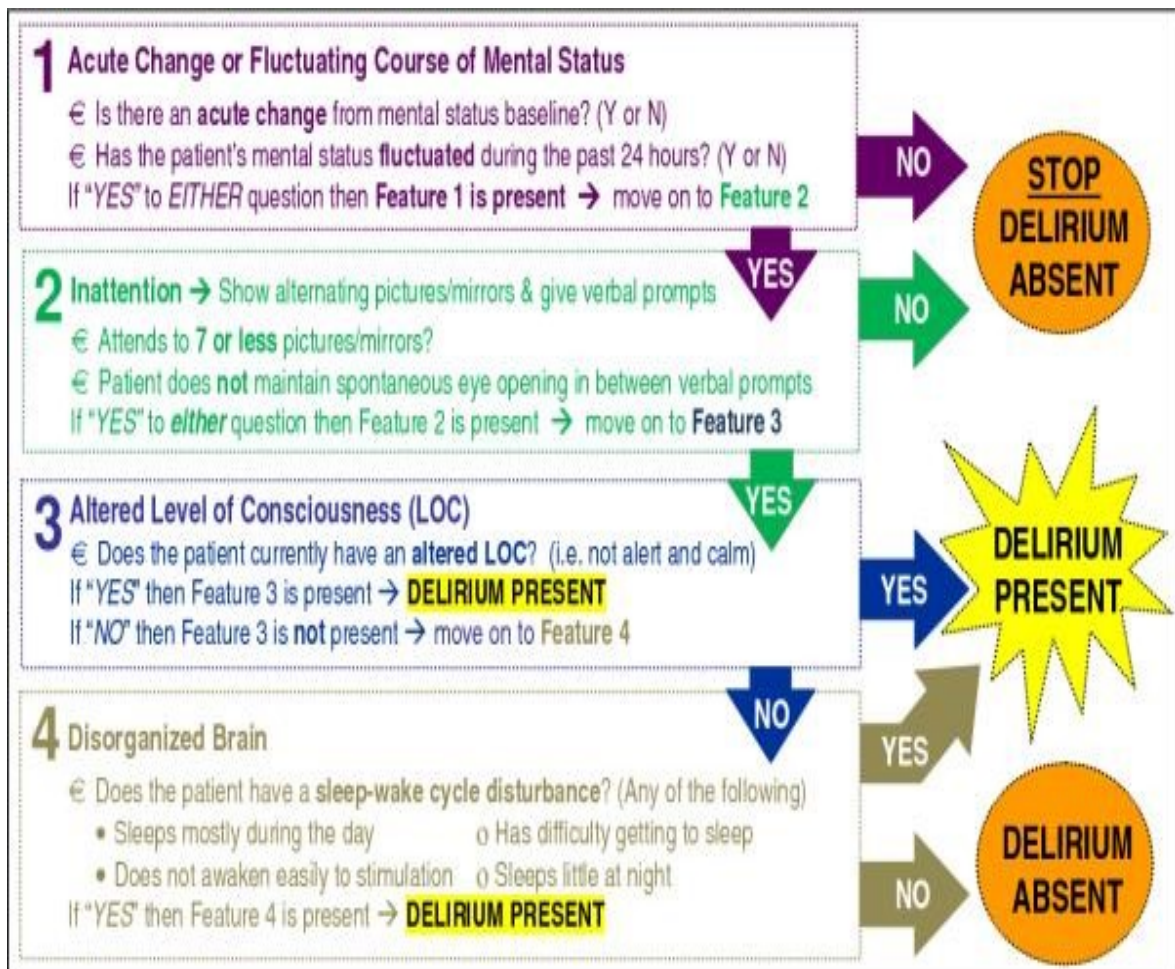


Abbildung 10: Ablauf des psCAM-ICU (23)

3.4.4 Cornell Assessment of Pediatric Delirium – CAPD

Dieser im Jahr 2012 veröffentlichte Score hat den Anspruch, ein leicht in den Arbeitsalltag integrierbares und verwendbares Werkzeug zur Diagnose zu sein, das sich durch eine besonders hohe Sensitivität von 94 % bei einer Spezifität von 79 % auszeichnet (22,181). Auch bei entwicklungsverzögerten Kindern konnte eine im Vergleich noch immer hohe Sensitivität von 82 % bei einer allerdings deutlich erniedrigten Spezifität von 51 % erreicht werden (22).

Die Häufigkeit des Delirs auf pädiatrischen Intensivstationen wurde mit diesem Score als 20,6 % angegeben (22).

Er ist eine Weiterentwicklung des Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) Scale, der zur Diagnose von Verwirrtheitszuständen in der unmittelbaren postoperativen Periode bei Kindern entwickelt wurde (16,182).

Der Test selbst besteht aus einer Reihe an Kriterien, nach denen das Verhalten des Patienten über den Verlauf einer Arbeitsschicht des Pflegepersonals beurteilt wird, es handelt sich also um eine Bewertung über einen Zeitraum von mehreren Stunden im Gegensatz zu einer Momentaufnahme. Diese Bewertung sollte gegen Ende der Schicht durchgeführt werden (22).

Durch diesen kumulativen Informationsgewinn wird erhofft, das Problem der Unkenntnis des normalen Verhaltens jedes individuellen Kindes nicht zu kennen, in dem mehr Fokus auf die Schwankungen und Fluktuationen innerhalb einer Arbeitsschicht gelegt wird (182).

Ein zentraler Punkt zur korrekten Bewertung ist die Kenntnis nicht nur normaler Meilensteine der kindlichen Entwicklung, sondern auch wie sich das motorische, sprachliche und soziale Verhalten bei Krankheit in den einzelnen Altersstufen verändert, um Abweichungen davon feststellen zu können (182).

Die acht verwendeten Kriterien können unterteilt werden in eine Gruppe, die Aufmerksamkeit und organisiertes Denken beschreibt und eine Gruppe welche die psychomotorische Aktivität erfasst. In die erstere Gruppen fallen Fragen zum Augenkontakt der Kinder mit den Untersuchern, dem Bewusstsein über die Umgebung, altersadäquate Kommunikation und zweckorientierte Bewegungen, während in die zweite Gruppe die Eigenschaften Unruhe, schwer zu beruhigen, Hypoaktivität und lange Latenzzeit für Reaktionen des Kindes fallen (182)(Tabelle 3).

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer	Score
	4	3	2	1	0	
1. Gibt es Augenkontakt mit der Betreuungsperson?						
2. Sind die Bewegungen des Kindes zweckorientiert?						
3. Ist sich das Kind seiner Umgebung bewusst?						
4. Kommuniziert das Kind seine Bedürfnisse?						
	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer	Score
	0	1	2	3	4	
5. Ist das Kind unruhig?						
6. Ist es nicht zu beruhigen durch Bezugspersonen?						
7. Ist das Kind Hypoaktiv?						
8. Braucht das Kind lange um zu reagieren?						
Gesamtscore:						

Tabelle 3: Cornell Assessment of Pediatric Delirium nach (182)

Ein positiver CAPD Score der eine weitere psychiatrische Abklärung erfordert, ist dabei ab einem Punktwert von 9 gegeben (22,181).

Die Bewertung selbst ist, wie aus dem Score ersichtlich wird, ein sehr subjektiver Prozess, in dem die einzelnen Abstufungen nicht immer deutlich voneinander abgegrenzt werden können. Diese Subjektivität hat aber auch einen Vorteil: so sollen laut der Autoren auch subtile Veränderungen und der Eindruck der Pflegekräfte, die durch zu rigide Definitionen eventuell nicht erfasst würden, trotzdem gewichtet werden können (182).

Das eigentliche Problem in der Verwendung des CAPD ist es, Kriterien für adäquate Kommunikation, zweckorientierte Bewegungen etc. einerseits für jede Altersstufe zu definieren, aber vor allen auch durch die Erkrankung bedingte, normale Abweichungen vom Verhalten vorher festzulegen (182).

So ist es etwa durchaus normal, dass ein Kind gewisse Fähigkeiten, die es schon erlernte, während einer Erkrankung nicht mehr anwendet, was als Regression bezeichnet wird (182).

Die wahre Kunst besteht also darin, von der Norm abweichendes Verhalten einerseits von Schmerz und Ängstlichkeit zu differenzieren, aber auch andererseits den Unterschied zwischen Entwicklungsrückstand, Regression und Delir zu erfassen (22,182).

Um diese Probleme zu bewältigen, schlagen die Autoren folgende zwei Maßnahmen vor:

Als erstes muss ein Eindruck vom normalen Verhalten jedes individuellen Kindes entstehen. Dies geschieht, indem die primären Bezugspersonen der Patientinnen und Patienten nach den letzten Fortschritten in der Entwicklung, dem Temperament der Kinder aber auch nach dem üblichen Verhalten bei Krankheit und eventuell vorhergehenden Krankenhausaufenthalten befragt werden. Der Gesamteindruck der Bezugspersonen zum Verhalten des Kindes spielt ebenso eine große Rolle (182).

Als zweites Hilfsmittel muss das Wissen über altersadäquates Verhalten in Form von Tabellen stets verfügbar, und eine ausreichende Ausbildung der testenden Pflegekräfte gegeben sein. So ist es zum Beispiel wichtig zu wissen, dass Augenkontakt mit den Säuglingen ab einem Alter von acht Wochen zu erwarten ist, mitsamt dem Verfolgen eines Objektes über die Mittellinie des Gesichtsfeldes hinweg (182).

Werden diese Punkte beachtet, so ist der CAPD ein in weniger als zwei Minuten zu beurteilender Score mit ausgezeichneter Sensitivität, der keine Mitarbeit der Kinder benötigt, und leicht in den Arbeitsablauf implementierbar ist, sofern das nötige Wissen zur kindlichen Entwicklung gegeben ist (181).

4 Diskussion

Wie in den Ergebnissen beschrieben, gibt es gravierende Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes, aber auch Qualität der Literatur zum Delir im Kindesalter im Vergleich zur Datenlage bei Erwachsenen. Erfreulicherweise gibt es eine deutliche Zunahme an Publikationen zu diesem Thema in den letzten Jahren (16). Man kann nur vermuten, dass das zunehmende Wissen über Komplikationen im Erwachsenenalter auch die Forschung im pädiatrischen Bereich befördert hat.

Die Literatur zu Risikofaktoren hat den Makel, sehr heterogenen Studienpopulationen mit oft großen Unterschieden hinsichtlich Zusammensetzung und Komorbiditäten untersucht zu haben. Dennoch lassen sich einige Gemeinsamkeiten bei den Risikofaktoren von Kindern und Erwachsenen feststellen:

Sowohl das Vorhandensein einer Demenz bei Erwachsenen, als auch ein Entwicklungsrückstand bei Kindern mit mentaler Retardierung erhöhen bei einer Grunderkrankung das Risiko an einem Delir zu erkranken. Dies passt sehr gut zur Theorie, dass ein durch Krankheit vorgeschädigtes Gehirn deutlich empfindlicher auf zusätzliche Erkrankungen reagiert. Die Tatsache, dass auch Personen mit nur leicht verringerten Werten bei Tests wie dem MMST schon ein erhöhtes Risiko aufweisen, lässt vermuten, dass die Risikopopulation für ein Delir deutlich größer ist als auf den ersten Blick vermutet.

Der Einfluss sehr viel subtilerer Risikofaktoren lässt sich auch durch die Tatsache vermuten, dass schon emotionale Faktoren wie Ängstlichkeit und die Persönlichkeit der Bezugspersonen einen Einfluss auf das postoperative Delir bei Kindern haben.

Als eine weitere Gemeinsamkeit kann das Alter gesehen werden: nicht nur besonders alte sondern auch Kleinkinder sind die am ehesten betroffenen Patienten und Patientinnen. Ein Schluss daraus wäre, dass ein sich in Entwicklung befindliches Gehirn genauso anfällig ist wie das eines sehr alten. Wie beschrieben sind Kleinkinder aber wahrscheinlich auch aufgrund ihres noch nicht entwickelten Schlaf-Wach Rhythmus anfälliger für ein Delir, und so stellt sich die Frage, ob geriatrische Patienten und Patientinnen mit im Alter gestörten zirkadianen Rhythmen die eigentliche Risikogruppe sind?

Die Tatsache, dass eine Depression nicht nur ein Risikofaktor, sondern auch eine Differentialdiagnose ist, könnte die Diagnose deutlich erschweren, da die Frage geklärt werden muss, ob es sich um eine Verschlechterung des Zustandsbildes handelt oder eine neue Erkrankung. Die Tatsache, dass eine hohe Anzahl an Raucherjahren prädisponierend wirkt, hat für die Pädiatrie eher geringe Bedeutung. Bei Erwachsenen jedoch kann insbesondere Erkenntnis, dass ein Nikotinentzug als deutlicher Risikofaktor gilt, von praktischer Bedeutung sein.

Die Ausführungen über audiovisuelle Einschränkungen zeigen, dass einerseits tagsüber möglichst jede Hilfe zur Orientierung angeboten werden sollte, nachts aber durchaus eine Reizabschirmung nötig ist, um den natürlichen Schlafrhythmus zu simulieren.

Am wichtigsten für die klinische Arbeit ist aber die Kenntnis über leicht beeinflussbare Risikofaktoren und Auslöser. Insbesondere vom Einsatz von Benzodiazepinen, welche die Orientierungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten beeinflussen, ist bei Schwerkranken laut dieser Recherche kritisch zu sehen, da sie als klarer Auslöser bei Kindern und Erwachsenen identifiziert werden konnten. Daraus ergibt sich auch die Notwendigkeit, ausreichende Ausbildung zu betreiben, um eine fälschliche Verwendung von Benzodiazepinen als Therapeutikum beim Delir zu vermeiden. Dieser Hintergrund wirft auch die Frage auf, ob anekdotenhaft beschriebene paradoxe Wirkungen von Benzodiazepinen nicht eher einer dem Delir ähnlichen Reaktion entsprechen?

Weitere gut beeinflussbare Dinge, die als Auslöser identifiziert werden konnten, sind Harnblasen- und Zentralvenöse Katheter. Mit dem vorliegenden Wissen über die Risikopopulationen sollte der Einsatz solcher Maßnahmen bei diesen Gruppen von Patientinnen und Patienten besonders sorgsam erwogen werden.

Eine Besonderheit im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen stellt wie beschrieben das durch Fieber ausgelöste Delir dar, da es oft selbstlimitierend ist und keiner Therapie außer der Grunderkrankung bedarf.

Bezüglich des diagnostischen Vorgehens geht aus den verglichenen diagnostischen Scores hervor, dass sich der CAPD am ehesten für den Einsatz in der Routineversorgung eignet. Er beruht auf Beobachtung und benötigt keine Mitarbeit der Patientinnen und Patienten, zusätzlich hält sich der Mehraufwand durch das Personal sehr in Grenzen. Am meisten für diesen Score im Vergleich zu den anderen beschriebenen pCAM-ICU und psCAM-ICU Scores spricht aber die hohe Sensitivität von 94 %, die einen Einsatz als Screening Instrument möglich macht.

Der CAPD kann dabei als tägliches Screening Instrument auf pädiatrischen Intensivstationen verwendet werden, und zusätzlich bei Risikopopulationen wie Entwicklungsverzögerten bei schwerer Grunderkrankung. Eine mögliche Implementierung in die Praxis hängt aber zu großen Teilen vom Ausbildungsniveau der die Tests ausführenden Pflegepersonen ab. Ein profundes Wissen gerade auch über normales Verhalten und wie es sich bei Krankheit verändert ist eine absolute Voraussetzung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Delir heute nicht mehr als harmloses Durchgangssyndrom betrachtet werden sollte, sondern als eine ernsthafte Organdysfunktion. Glücklicherweise steigt das Wissen über Ursachen und Diagnosemöglichkeiten, und die künftigen Fragen werden wahrscheinlich dahingehen, welche Vorteile im Überleben und bei den Spätkomplikationen der Einsatz von Screening Instrumenten bringen wird.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Solai L. Delirium. In: Sadock B, Sadock VA, Ruiz P, editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (2 volume set). 9th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.; 2009. p. 1153-1167.
- (2) Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry* 2007;18((4)):459-469.
- (3) Eadie MJ. A pathology of the animal spirits -- the clinical neurology of Thomas Willis (1621-1675). Part II -- disorders of intrinsically abnormal animal spirits. *J Clin Neurosci* 2003 Mar;10(2):146-157.
- (4) Berrios GE. Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry* 1981 The Royal College of Psychiatrists;139(5):439-449.
- (5) Neumarker KJ. Karl Bonhoeffer and the concept of Symptomatic psychoses. *History of Psychiatry* 2001 06/01; 2017/03;12(46):213-226.
- (6) Jacobson S, Jerrier H. EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000 Apr;5(2):86-92.
- (7) Silver G, Kearney J, Traube C, Atkinson TM, Wyka KE, Walkup J. Pediatric delirium: evaluating the gold standard. *Palliat Support Care* 2015 Jun;13(3):513-516.
- (8) American Psychiatric Association,. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- (9) Dilling Hea. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD 10 Kapitel V (F)*. 5. Auflage ed. Bern: Hans Huber Verlag; 2005.
- (10) de Carvalho WB, Fonseca MC. Pediatric delirium: a new diagnostic challenge of which to be aware. *Crit Care Med* 2008 Jun;36(6):1986-1987.
- (11) Thom RP. Pediatric Delirium. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal* 2017 02/01; 2017/05;12(2):6-8.
- (12) Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, Staley JD, Wallbridge HR, Biehl DR, et al. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2005 Nov;42(5):884-890.
- (13) Turkel SB, Tavaré CJ. Delirium in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003 Fall;15(4):431-435.

- (14) Leentjens AF, Schieveld JN, Leonard M, Lousberg R, Verhey FR, Meagher DJ. A comparison of the phenomenology of pediatric, adult, and geriatric delirium. *J Psychosom Res* 2008 Feb;64(2):219-223.
- (15) Hatherill S, Flisher AJ. Delirium in children and adolescents: A systematic review of the literature. *J Psychosom Res* 2010 Apr;68(4):337-344.
- (16) Van Tuijl SG, Van Cauteren YJ, Pikhard T, Engel M, Schieveld JN. Management of pediatric delirium in critical illness: a practical update. *Minerva Anesthesiol* 2015 Mar;81(3):333-341.
- (17) Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013 Jun;15(6):365-013-0365-4.
- (18) Turkel SB, Trzepacz PT, Tavaré CJ. Comparing symptoms of delirium in adults and children. *Psychosomatics* 2006 Jul-Aug;47(4):320-324.
- (19) Prugh DG, Wagonfeld S, Metcalf D, Jordan K. A clinical study of delirium in children and adolescents. *Psychosom Med* 1980;42(1 Suppl):177-195.
- (20) Schieveld JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Leentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2007 Jun;33(6):1033-1040.
- (21) Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004 May;100(5):1138-1145.
- (22) Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU*. *Crit Care Med* 2014 Mar;42(3):656-663.
- (23) Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Savage S, et al. The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: Valid and Reliable Delirium Monitoring for Critically Ill Infants and Children. *Crit Care Med* 2016 Mar;44(3):592-600.
- (24) Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2011 Jan;39(1):150-157.
- (25) Voyer P, McCusker J, Cole MG, Monette J, Champoux N, Ciampi A, et al. Prodrome of delirium among long-term care residents: what clinical changes can be observed in the two weeks preceding a full-blown episode of delirium? *Int Psychogeriatr* 2012 Nov;24(11):1855-1864.
- (26) Trachsel M, Hermann H, Biller-Andorno N. Cognitive fluctuations as a challenge for the assessment of decision-making capacity in patients with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015 Jun;30(4):360-363.

- (27) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005 Dec 27;65(12):1863-1872.
- (28) Gore RL, Vardy ER, O'Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Jan;86(1):50-59.
- (29) Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006 Mar 16;354(11):1157-1165.
- (30) Field RH, Gossen A, Cunningham C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium. *J Neurosci* 2012 May 2;32(18):6288-6294.
- (31) Kang H, Zhao F, You L, Giorgetta C, D V, Sarkhel S, et al. Pseudo-dementia: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014 Apr;17(2):147-154.
- (32) Stoudemire A, Hill C, Gulley LR, Morris R. Neuropsychological and biomedical assessment of depression-dementia syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989 Fall;1(4):347-361.
- (33) Tobe E. Pseudodementia caused by severe depression. *BMJ Case Rep* 2012 Dec 14;2012:10.1136/bcr-2012-007156.
- (34) Martin J, Heymann A, Basell K, Baron R, Biniek R, Burkle H, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci* 2010 Feb 2;8:Doc02.
- (35) Silva LM, Braz LG, Modolo NS. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr (Rio J)* 2008 Mar-Apr;84(2):107-113.
- (36) Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002 Jun;12(5):442-447.
- (37) Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, Yamada J, Beyene J, Breau L, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology* 2008;93(1):10-18.
- (38) Massaro M, Pastore S, Ventura A, Barbi E. Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians. *Eur J Pediatr* 2013 Jan;172(1):9-14.
- (39) Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008 Jan;28(1):55-60.
- (40) Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3 Pt 2):S9-S22.

- (41) Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992 Feb;17(1):95-109.
- (42) van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000 Feb;84(2-3):367-377.
- (43) Peritogiannis V, Bolosi M, Lixouriotis C, Rizos DV. Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol* 2015;2015:416792.
- (44) Rocha TB, Zeni CP, Caetano SC, Kieling C. Mood disorders in childhood and adolescence. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35 Suppl 1:S22-31.
- (45) Schievelde JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Leentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2007 Jun;33(6):1033-1040.
- (46) Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Nov;46(11):1503-1526.
- (47) Creten C, Van Der Zwaan S, Blankespoor RJ, Leroy PL, Schievelde JN. Pediatric delirium in the pediatric intensive care unit: a systematic review and an update on key issues and research questions. *Minerva Anestesiol* 2011 Nov;77(11):1099-1107.
- (48) Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004 Jun;14(2):87-98.
- (49) MacLulich AM, Anand A, Davis DH, Jackson T, Barugh AJ, Hall RJ, et al. New horizons in the pathogenesis, assessment and management of delirium. *Age Ageing* 2013 Nov;42(6):667-674.
- (50) Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001 Dec;27(12):1892-1900.
- (51) Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1753-1762.
- (52) Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007 Jan;33(1):66-73.
- (53) Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med* 2017 May;45(5):891-898.

- (54) DiMario FJ,Jr, Packer RJ. Acute mental status changes in children with systemic cancer. *Pediatrics* 1990 Mar;85(3):353-360.
- (55) Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004 Apr;32(4):955-962.
- (56) Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med* 2017 May;45(5):891-898.
- (57) Esseveld MM, Leroy PL, Leue C, Strik J, Tijssen M, van de Riet EH, et al. Catatonia and refractory agitation in an updated flow chart for the evaluation of emotional-behavioral disturbances in severely ill children. *Intensive Care Med* 2013 Mar;39(3):528-529.
- (58) Colville G, Kerry S, Pierce C. Children's factual and delusional memories of intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 May 1;177(9):976-982.
- (59) Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med* 2006 03/16; 2017/05;354(11):1157-1165.
- (60) van Munster BC, de Rooij SE. Delirium: a synthesis of current knowledge. *Clin Med (Lond)* 2014 Apr;14(2):192-195.
- (61) Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996 Mar 20;275(11):852-857.
- (62) MacLullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008 Sep;65(3):229-238.
- (63) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen*. 3.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
- (64) Wu ZS, Cheng H, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Ion channels gated by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* 2015 Aug;36(8):895-907.
- (65) Eikelenboom P, Hoogendijk WJ. Do delirium and Alzheimer's dementia share specific pathogenetic mechanisms? *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Sep-Oct;10(5):319-324.
- (66) Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 Jul;63(7):764-772.
- (67) Rand JB. Acetylcholine. *WormBook* 2007 Jan 30:1-21.
- (68) Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2009 Jan;56(1):237-246.

- (69) Carruthers SP, Gurvich CT, Rossell SL. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 Aug;55:393-402.
- (70) Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005;65(5):972-982.
- (71) Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001 Apr 23;161(8):1099-1105.
- (72) Alsop DC, Fearing MA, Johnson K, Sperling R, Fong TG, Inouye SK. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Dec;61(12):1287-1293.
- (73) Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 Winter;6(1):31-41.
- (74) Long PM, Tighe SW, Driscoll HE, Fortner KA, Viapiano MS, Jaworski DM. Acetate supplementation as a means of inducing glioblastoma stem-like cell growth arrest. *J Cell Physiol* 2015 Aug;230(8):1929-1943.
- (75) Ghajar JB, Gibson GE, Duffy TE. Regional acetylcholine metabolism in brain during acute hypoglycemia and recovery. *J Neurochem* 1985 Jan;44(1):94-98.
- (76) Dixon CE, Hamm RJ, Taft WC, Hayes RL. Increased anticholinergic sensitivity following closed skull impact and controlled cortical impact traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma* 1994 Jun;11(3):275-287.
- (77) Broderick PA, Gibson GE. Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. *Metab Brain Dis* 1989 Jun;4(2):143-153.
- (78) Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Sep-Oct;10(5):330-334.
- (79) Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013 Dec;21(12):1190-1222.
- (80) Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. *Drugs Aging* 1997 May;10(5):367-383.
- (81) Tanda G, Carboni E, Frau R, Di Chiara G. Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Jun;115(1-2):285-288.
- (82) Kalinin S, Feinstein DL, Xu HL, Huesa G, Pelligrino DA, Galea E. Degeneration of noradrenergic fibres from the locus coeruleus causes tight-junction disorganisation in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2006 Dec;24(12):3393-3400.

- (83) Carvey PM, Hendey B, Monahan AJ. The blood-brain barrier in neurodegenerative disease: a rhetorical perspective. *J Neurochem* 2009 Oct;111(2):291-314.
- (84) Broadhurst C, Wilson K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001 Oct;179:288-289.
- (85) Uchikado H, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K, Tsuchiya K, Kato M, et al. Activation of vascular endothelial cells and perivascular cells by systemic inflammation-an immunohistochemical study of postmortem human brain tissues. *Acta Neuropathol* 2004 Apr;107(4):341-351.
- (86) Langhans W. Signals generating anorexia during acute illness. *Proc Nutr Soc* 2007 Aug;66(3):321-330.
- (87) Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000 May;157(5):683-694.
- (88) de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007 May;62(5):521-525.
- (89) Simpson JE, Ince PG, Higham CE, Gelsthorpe CH, Fernando MS, Matthews F, et al. Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007 Dec;33(6):670-683.
- (90) Xiong F, Zhang L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol* 2013 Jan;34(1):27-46.
- (91) Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Jun;56(6):527-533.
- (92) O'Keeffe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology* 1994;30(4):153-156.
- (93) Robertsson B, Blennow K, Brane G, Edman A, Karlsson I, Wallin A, et al. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Jan;16(1):39-47.
- (94) Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation* 2005;12(1):60-66.
- (95) Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2003 Jan-Feb;25(1):27-33.
- (96) Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR. The use of environmental strategies and psychotropic medication in the management of delirium. *Br J Psychiatry* 1996 Apr;168(4):512-515.
- (97) Eisendrath SJ, Shim JJ. Management of psychiatric problems in critically ill patients. *Am J Med* 2006 Jan;119(1):22-29.

- (98) Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007 Jul 9;167(13):1406-1413.
- (99) Turkel SB, Hanft A. The pharmacologic management of delirium in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2014 Aug;16(4):267-274.
- (100) Silver GH, Kearney JA, Kutko MC, Bartell AS. Infant delirium in pediatric critical care settings. *Am J Psychiatry* 2010 Oct;167(10):1172-1177.
- (101) Karnik NS, Joshi SV, Paterno C, Shaw R. Subtypes of pediatric delirium: a treatment algorithm. *Psychosomatics* 2007 May-Jun;48(3):253-257.
- (102) Brown RL, Henke A, Greenhalgh DG, Warden GD. The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 1996 Jan-Feb;17(1):34-38.
- (103) Smith HA, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2013 Jun;60(3):741-760.
- (104) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006 Aug;32(8):1125-1136.
- (105) Ratcliff SL, Meyer WJ,3rd, Cuervo LJ, Villarreal C, Thomas CR, Herndon DN. The use of haloperidol and associated complications in the agitated, acutely ill pediatric burn patient. *J Burn Care Rehabil* 2004 Nov-Dec;25(6):472-478.
- (106) Scharko AM, Baker EH, Kothari P, Khattak H, Lancaster D. Case study: delirium in an adolescent girl with human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Jan;45(1):104-108.
- (107) Stoddard FJ, Usher CT, Abrams AN. Psychopharmacology in pediatric critical care. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006 Jul;15(3):611-655.
- (108) Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S, Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011 Nov;16(9):590-598.
- (109) Giovannitti JA,Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015 Spring;62(1):31-39.
- (110) Kunisawa T. Dexmedetomidine hydrochloride as a long-term sedative. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:291-299.
- (111) Tobias JD, Gupta P, Naguib A, Yates AR. Dexmedetomidine: applications for the pediatric patient with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2011 Dec;32(8):1075-1087.

- (112) Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008;10(1):49-69.
- (113) Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996 Mar 20;275(11):852-857.
- (114) Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R, Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010 Jul 28;341:c3704.
- (115) Tai S, Xu L, Zhang L, Fan S, Liang C. Preoperative risk factors of postoperative delirium after transurethral prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Exp Med* 2015 Mar 15;8(3):4569-4574.
- (116) Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Risk factors for delirium in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2005 Apr 13;5:6.
- (117) Franco JG, Valencia C, Bernal C, Ocampo MV, Trzepacz PT, Pablo J, et al. Relationship between cognitive status at admission and incident delirium in older medical inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010 Summer;22(3):329-337.
- (118) Bo M, Martini B, Ruatta C, Massaia M, Ricauda NA, Varetto A, et al. Geriatric ward hospitalization reduced incidence delirium among older medical inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009 Sep;17(9):760-768.
- (119) Wilson K, Broadhurst C, Diver M, Jackson M, Mottram P. Plasma insulin growth factor-1 and incident delirium in older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 Feb;20(2):154-159.
- (120) O'Keeffe ST, Lavan JN. Predicting delirium in elderly patients: development and validation of a risk-stratification model. *Age Ageing* 1996 Jul;25(4):317-321.
- (121) Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993 Sep 15;119(6):474-481.
- (122) Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2014 May;43(3):326-333.
- (123) Foreman MD. Confusion in the hospitalized elderly: incidence, onset, and associated factors. *Res Nurs Health* 1989 Feb;12(1):21-29.
- (124) National Institute for Health and Care Excellence, editor. Delirium: prevention, diagnosis and management. London: NICE.; 2010.
- (125) Kumar AK, Jayant A, Arya VK, Magoon R, Sharma R. Delirium after cardiac surgery: A pilot study from a single tertiary referral center. *Ann Card Anaesth* 2017 Jan-Mar;20(1):76-82.

- (126) Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol* 2004 Apr;11(4):277-282.
- (127) Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007 Jun;41(3):180-185.
- (128) Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med* 2007 Sep;120(9):807-813.
- (129) Nelson LS. Alcohol withdrawal and flumazenil: not for the faint of heart. *J Med Toxicol* 2014 Jun;10(2):123-125.
- (130) Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994 Jan 12;271(2):134-139.
- (131) Ranhoff AH, Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Trabucchi M. Delirium in a sub-intensive care unit for the elderly: occurrence and risk factors. *Aging Clin Exp Res* 2006 Oct;18(5):440-445.
- (132) Noimark D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing* 2009 Jul;38(4):368-373.
- (133) Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998 Nov;105(5):380-384.
- (134) Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, Finnegan BA, Entwistle LM, Wong JF, et al. Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 1999 Jul;15(7):771-776.
- (135) Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994 Nov 16;272(19):1518-1522.
- (136) Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1991 Winter;3(2):397-408.
- (137) Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006 Jan;104(1):21-26.
- (138) Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK, Waskin JA, Hieger MA, Adkins AR, et al. Safety and efficacy of flumazenil for reversal of iatrogenic benzodiazepine-associated delirium toxicity during treatment of alcohol withdrawal, a retrospective review at one center. *J Med Toxicol* 2014 Jun;10(2):126-132.

- (139) Moore PW, Hieger MA, Donovan JW. The toxicologist and delirium: flumazenil as a diagnostic and therapeutic tool for delirium during the course of alcohol withdrawal. *J Med Toxicol* 2014 Dec;10(4):436-437.
- (140) Park H, Kim KW, Yoon IY. Smoking Cessation and the Risk of Hyperactive Delirium in Hospitalized Patients: A Retrospective Study. *Can J Psychiatry* 2016 Oct;61(10):643-651.
- (141) Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:57-71.
- (142) Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008 Oct;24(4):789-856, ix.
- (143) Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol* 2013 Sep;79(9):1066-1076.
- (144) Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry* 2013 Oct;21(10):946-956.
- (145) Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011 Sep;28(9):628-636.
- (146) Villalpando-Berumen JM, Pineda-Colorado AM, Palacios P, Reyes-Guerrero J, Villa AR, Gutierrez-Robledo LM. Incidence of delirium, risk factors, and long-term survival of elderly patients hospitalized in a medical specialty teaching hospital in Mexico City. *Int Psychogeriatr* 2003 Dec;15(4):325-336.
- (147) Han JH, Wilber ST. Altered mental status in older patients in the emergency department. *Clin Geriatr Med* 2013 Feb;29(1):101-136.
- (148) Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011 Oct;65(6):549-560.
- (149) Koh YI, Choi IS, Shin IS, Hong SN, Kim YK, Sim MK. Steroid-induced delirium in a patient with asthma: report of one case. *Korean J Intern Med* 2002 Jun;17(2):150-152.
- (150) Moss JM, Kemp DW, Brown JN. Combination of inhaled corticosteroid and bronchodilator-induced delirium in an elderly patient with lung disease. *J Pharm Pract* 2014 Feb;27(1):79-83.
- (151) Campbell KM, Schubert DS. Delirium after cessation of glucocorticoid therapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1991 Jul;13(4):270-272.

- (152) Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, et al. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2015 May;16(4):303-309.
- (153) Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997 Dec;87(6):1298-1300.
- (154) Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg* 2007 Jan;104(1):84-91.
- (155) Patel AK, Biagas KV, Clarke EC, Gerber LM, Mauer E, Silver G, et al. Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017 Feb;18(2):165-171.
- (156) Hatherill S, Flisher A. Delirium in children with HIV/AIDS. *J Child Neurol* 2009 Jul;24(7):879-883.
- (157) Scharko AM, Baker EH, Kothari P, Khattak H, Lancaster D. Case study: delirium in an adolescent girl with human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Jan;45(1):104-108.
- (158) Van Waarde J,A., Van Der Mast R,C. Delirium in learning disability: case series and literature review.
- (159) Kain, M.D., M.B.A.,Zeev N., Caldwell-Andrews, Ph.D.,Alison A., Mayes, M.D.,Linda C., Weinberg, M.A.,Megan E., Wang, M.D.,Shu-Ming, MacLaren, Ph.D.,Jill E., et al. Family-centered Preparation for Surgery Improves Perioperative Outcomes in ChildrenA Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2007;106(1):65-74.
- (160) Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):651-658.
- (161) Schieveld JN, Lousberg R, Berghmans E, Smeets I, Leroy PL, Vos GD, et al. Pediatric illness severity measures predict delirium in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 Jun;36(6):1933-1936.
- (162) Smeets IA, Tan EY, Vossen HG, Leroy PL, Lousberg RH, van Os J, et al. Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 Apr;19(4):389-393.
- (163) Okumura A, Fukumoto Y, Hayakawa F, Nakano T, Higuchi K, Kamiya H, et al. Antipyretics and delirious behavior during febrile illness. *Pediatr Int* 2006 Feb;48(1):40-43.
- (164) Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition* 2017 Mar;35:151-160.
- (165) Norris ML, Pinhas L, Nadeau PO, Katzman DK. Delirium and refeeding syndrome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2012 Apr;45(3):439-442.

- (166) Khan WA, Dhar U, Salam MA, Griffiths JK, Rand W, Bennish ML. Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatrics* 1999 Feb;103(2):E18.
- (167) Ueda N, Minami S, Akimoto M. *Mycoplasma pneumoniae*-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion: report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis* 2016 Nov 11;16(1):671.
- (168) Takanashi J, Tada H, Kuroki H, Barkovich AJ. Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenic lesion. *Brain Dev* 2009 Jun;31(6):423-426.
- (169) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Transient and mild reduction of consciousness during febrile illness in children. *Neuropediatrics* 2011 Oct;42(5):183-187.
- (170) Garza MB, Osterhoudt KC, Rutstein R. Central anticholinergic syndrome from orphenadrine in a 3 year old. *Pediatr Emerg Care* 2000 Apr;16(2):97-98.
- (171) Chauhan U, Shanbag P, Kashid P. Ofloxacin-induced hallucinations. *Indian J Pharmacol* 2013 Mar-Apr;45(2):189-190.
- (172) Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017 Jan 16;13:161-175.
- (173) Jammoul A, Li Y, Rae-Grant A. Autoantibody-mediated encephalitis: Not just paraneoplastic, not just limbic, and not untreatable. *Cleve Clin J Med* 2016 Jan;83(1):43-53.
- (174) Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, Greco CM, Brunberg JA. Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr Radiol* 2005 Jul;35(7):694-697.
- (175) Lee AC, Ou Y, Lee WK, Wong YC. Paraneoplastic limbic encephalitis masquerading as chronic behavioural disturbance in an adolescent girl. *Acta Paediatr* 2003 Apr;92(4):506-509.
- (176) Grin JM, DiMario FJ, Jr. Absence status epilepticus causing a prolonged acute confusional state. *Clin Pediatr (Phila)* 1998 Jan;37(1):37-40.
- (177) Shaabat A. Confusional migraine in childhood. *Pediatr Neurol* 1996 Jul;15(1):23-25.
- (178) Janssen NJ, Tan EY, Staal M, Janssen EP, Leroy PL, Lousberg R, et al. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Med* 2011 Aug;37(8):1331-1337.
- (179) Flaigle MC, Ascenzi J, Kudchadkar SR. Identifying Barriers to Delirium Screening and Prevention in the Pediatric ICU: Evaluation of PICU Staff Knowledge. *J Pediatr Nurs* 2016 Jan-Feb;31(1):81-84.

(180) Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community*. Crit Care Med 2014 Jul;42(7):1592-1600.

(181) Silver G, Traube C, Kearney J, Kelly D, Yoon MJ, Nash Moyal W, et al. Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. Intensive Care Med 2012 Jun;38(6):1025-1031.

(182) Silver G, Kearney J, Traube C, Hertzog M. Delirium screening anchored in child development: The Cornell Assessment for Pediatric Delirium. Palliat Support Care 2015 Aug;13(4):1005-1011.

