

Neurobiologische und pathophysiologische Grundlagen des Delirs

■ J. Jenewein, S. Büchi

Abteilung Konsiliar- und Liaisonpsychiatrie, Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Zürich

Summary

Jenewein J, Büchi S. [The neurobiology and pathophysiology of delirium.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2007;158:360–7.

Delirium, an acute decline in attention and cognition, is a common, life-threatening and potentially preventable clinical syndrome among older individuals. It is associated with considerable morbidity and is of relevant economic impact. Nevertheless, the pathophysiology of delirium remains poorly understood. Electroencephalographic studies have demonstrated diffuse slowing of cortical background activity. Neuroimaging studies reveal generalised disruption in higher cortical function, with dysfunction in the prefrontal, frontal and temporoparietal cortex, subcortical structures, thalamus and basal ganglia, particularly in the non-dominant hemisphere. Today, the leading hypotheses for the pathogenesis of delirium focus on the role of neurotransmission, inflammation and chronic stress. Neurotransmitters most implicated in the pathogenesis of delirium are acetylcholine and dopamine. Acetylcholine deficiency and dopamine excess – absolute and/or relative to each other – appear to be the crucial final pathway. Cytokines, including interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, interferon and tumour necrosis factor α (TNF- α) may contribute to delirium by altering neurotransmission (acetylcholine and dopamine), increasing the permeability of the blood–brain barrier and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA axis). Similarly, chronic stress due to severe illness, major surgery or trauma activates the HPA axis resulting in chronic hypercortisolism. Chronic hypercortisolism causes hippocampal serotonin depletion

and dopamine excess in the prefrontal cortex and amygdala, which may contribute to the development of delirium. Despite the multifactorial nature of delirium there is good evidence that the acetylcholine/dopamine dysbalance is the final and common pathophysiological pathway in the development of delirium. Antipsychotics, which are potent dopamine receptor antagonists, therefore, have been found to be effective for different presentations of delirium. There is still a lack of robust information on neurobiology and neuro-pathogenesis of delirium, which would offer opportunities to improve delirium prevention and treatment.

Keywords: acetylcholine; delirium; dopamine; neurotransmitter; neurobiology; pathophysiology

Einleitung

Das Delirium ist ein akuter Verwirrheitszustand mit Desorientierung, Wahrnehmungsstörungen und desorganisiertem Denken [1]. Es ist ein häufiges, potentiell lebensbedrohliches, aber prinzipiell vermeidbares bzw. behandelbares klinisches Syndrom, vor allem bei älteren Personen von über 65 Jahren. Die Entwicklung eines Delirs steht häufig am Beginn einer Kaskade von Folgeproblemen wie höherer Morbidität und Mortalität [2], längerer Hospitalisationsdauer, höheren Behandlungskosten und hat damit auch erhebliche gesundheitsökonomische Relevanz. So konnten beispielsweise McCusker et al. [3] zeigen, dass bei Patienten mit Delir die Hospitalisationsdauer durchschnittlich um 8 Tage länger war. Einzelne Delir-Symptome wie Desorientierung und Aufmerksamkeitsstörungen konnten selbst nach 12 Monaten noch nachgewiesen werden [4], was für die betroffenen Patienten mit einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Selbständigkeit und Lebensqualität verbunden ist.

Während die Gesamtprävalenz des Delirs in der Durchschnittsbevölkerung 0,5 bis 2% beträgt [5–8], nimmt die Prävalenz bei älteren Patienten deutlich zu und beträgt bei älteren Patienten im

Korrespondenz:
Dr. med. Josef Jenewein
Psychiatrische Poliklinik
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
e-mail: josef.jenewein@usz.ch

Tabelle 1 Prädispositionsfaktoren für das Delirium.

demographische Faktoren	
Alter 65 Jahre und älter	
männliches Geschlecht	
kognitiver Status	
Demenz	
kognitive Beeinträchtigung	
Delir in der Vorgeschichte	
Depression	
allgemeiner Zustand	
Immobilität	
Aktivität	
Abhängigkeit	
Stürze in der Vorgeschichte	
Sensorium	
reduzierter Visus	
reduziertes Hörvermögen	
Ernährungszustand	
Dehydratation	
Malnutrition	
Medikamente/Drogen	
Behandlung mit mehreren psychoaktiven Medikamenten	
Behandlung mit vielen Medikamenten	
Alkoholabusus	
zusätzliche medizinische Faktoren	
schwere Erkrankung	
chronische renale oder hepatische Erkrankungen	
neurologische Erkrankungen (inkl. Schlaganfälle)	
metabolische Veränderungen	
Fraktur oder Trauma	
terminale Erkrankungen	
HIV-Infektionen	

Tabelle 2 Medikamente mit anticholinerg Aktivität.

Gruppe	Beispiel
Antihistaminika	Hydroxyzin, Diphenhydramin
Spasmolytika	Butylscopolamin
trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin
Benzodiazepine	Lorazepam
Analgetika	Codein
Antiarrhythmika	Digoxin
Diuretika	Furosemid
Antiparkinsonmittel	L-Dopa, Benztropin
Bronchodilatoren	Theophyllin
H ₂ -Blocker	Cimetidin, Ranitidin

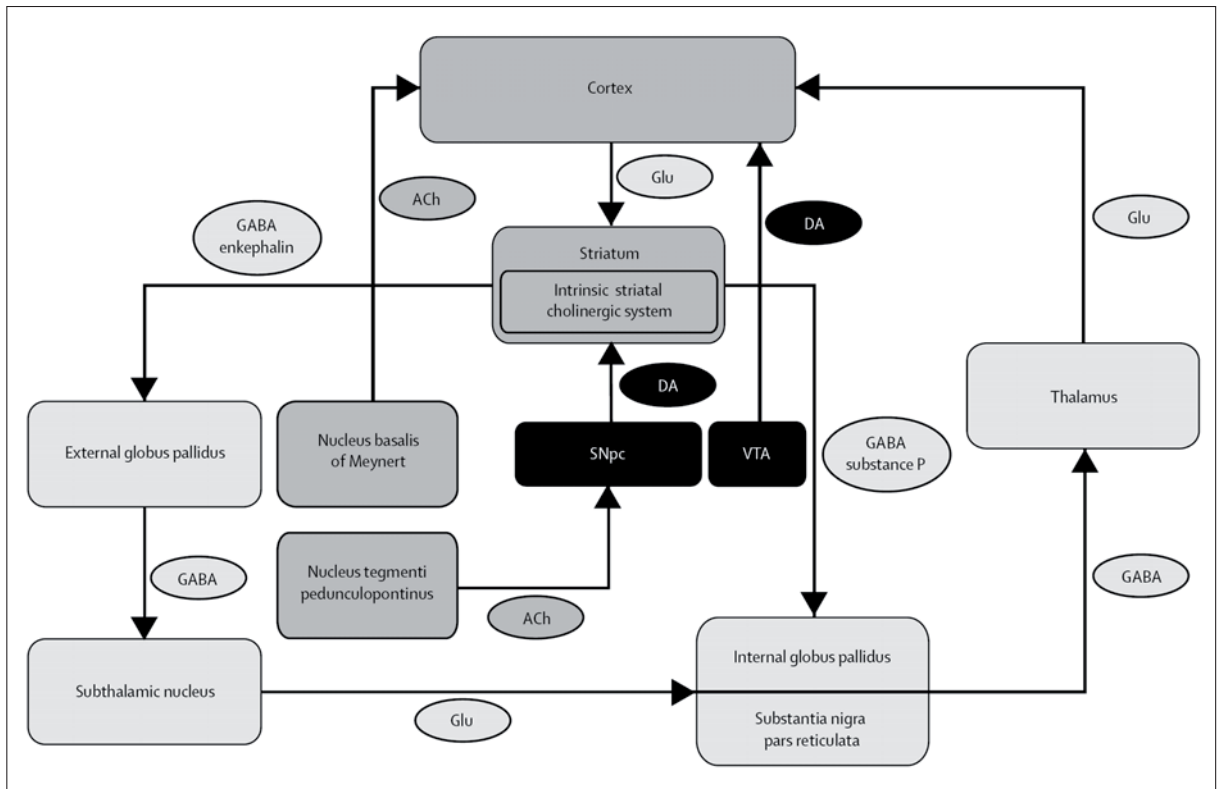
Allgemeinspital bis zu 56% [9–11] bzw. auf Intensivstationen zwischen 70 und 87% [12–14]. Die Mortalitätsrate hospitalisierter deliranter Patienten ist mit 22 bis 76% ähnlich hoch wie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt [15].

Trotz der grossen Prävalenz deliranter Zustandsbilder ist über die Pathophysiologie bzw. neurobiologischen Grundlagen der Entstehung des Delirs immer noch wenig bekannt, was auch damit zusammenhängen dürfte, dass die Ursache des Delirs häufig bzw. typischerweise multifaktoriell ist. In der Regel ist die Entstehung eines Delirs das Resultat des Zusammenspiels zwischen einer erhöhten Vulnerabilität (siehe Tabelle 1) und der gleichzeitigen Exposition gegenüber «delirogenen» Faktoren [16–20]. So kann beispielsweise bei hochvulnerablen Patienten, wie z.B. Demenzpatienten, die Verabreichung einer einmaligen Dosis eines Schlafmedikamentes (siehe Tabelle 2) genügen, um ein Delir zu entwickeln, während bei anderen Patienten mehrere Bedingungen wie grosse bzw. mehrfache Operationen, Infektionen und Einnahme psychoaktiver Medikamente erfüllt sein müssen.

Elektroenzephalographische und bildgebende Befunde

Elektroenzephalographische Untersuchungen zeigen eine unspezifische Verlangsamung der Grundaktivität (Delta- und Theta-Wellen), die allerdings nicht mit der jeweiligen Ursache korreliert [21, 22]. Eine neuere Studie fand Hinweise dafür, dass die Verlangsamung der Grundaktivität mit einer Dysfunktion im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (ACC), einer Region, die eine wichtige Rolle im Bereich der Aufmerksamkeitskontrolle zu spielen scheint, assoziiert ist [21]. Verschiedene neuropsychologische und bildgebende Untersuchungen fanden Hinweise für eine generalisierte Störung höherer kortikaler Funktionen mit Dysfunktionen (die sich typischerweise als zerebrale Hypoperfusion im SPECT [single photon emission computed tomography] darstellen) im Bereich des präfrontalen, frontalen und temporoparietalen Kortex, des Thalamus, subkortikaler Strukturen und der Basalganglien [23, 24]. Bildgebende Untersuchungen mit neueren Methoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI), die auch Aussagen zum Metabolismus in verschiedenen Gehirnarealen zulassen würden, wären wünschenswert, sind jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Patienten sehr kooperativ sein müssen (was bei deliranten Zuständen aber nicht immer der Fall ist).

Abbildung 1 Acetylcholin- und Dopamin-Interaktionen (Darstellung nach [30]).



Der Cortex erhält sowohl cholinerge Inputs vom basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meynert) als auch dopaminerge vom ventralen Tegmentum (VTA). Im Striatum findet sich ein cholinerges System bestehend aus Interneuronen, während die dopaminergen Inputs aus der Substantia nigra pars compacta (SNpc) stammen. Die Substantia nigra pars compacta erhält cholinerge Inputs vom Hirnstamm (Nucleus tegmenti pedunculopontinus). Die anatomische Darstellung der dopaminergen Bahnen gilt nur für das dorsale Striatum.

ACh = Acetylcholin, DA = Dopamin, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, Glu = Glutamat.

Die wichtigsten Hypothesen zur Pathophysiologie des Delirs fokussieren heute allerdings auf die Rolle der Neurotransmitter sowie die Bedeutung entzündlicher Prozesse und von chronischem Stress (Hypothalamus-Hypophysen-Nebenhierenrindennachse).

Die Neurotransmitter-Hypothese

Das cholinerge System – Acetylcholin

Acetylcholin (ACh) ist sowohl im peripheren (neuromuskuläre Übertragung, autonomes Nervensystem) als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) ein wichtiger Neurotransmitter. Im zentralen Nervensystem finden sich cholinerge Interneurone und Projektionsneurone (s. Abb. 1), wobei erstere hauptsächlich im Bereich des Striatums und des Nucleus accumbens lokalisiert sind. Projektionsneurone sind zum einen vorwiegend im basalen Vorderhirn (N. basalis Meynert) mit Projektionen zum frontalen, basalen und okzipitalen Cortex und dem Hippokampus, zum anderen im Hirnstamm

(N. tegmenti pedunculopontinus) mit Verbindungen zu Striatum, Substantia nigra und Thalamus lokalisiert [25, 26]. Die cholinerge Neurotransmission spielt daher eine basale Rolle im Bereich verschiedener ZNS-Funktionen wie sensorischer Wahrnehmung, motorischer Funktionen, kognitiver Prozesse, Gedächtnis, Vigilanz und Aufmerksamkeit, Schlaf, Nozizeption, Motivation und Belohnungssystem [25, 27–29]. In letzter Zeit hat die Erforschung der Funktion des cholinergen Systems deshalb vor allem in der Demenz- und Schizophrenieforschung viel Aufmerksamkeit erhalten [30–32]. Die Signaltransduktion erfolgt sowohl über nikotinerge als auch muskarinerge Rezeptoren.

Die Bedeutung anticholinerg wirkender Substanzen bei der Entstehung von Delirien ist mittlerweile empirisch [20, 33–39] und tierexperimentell [40, 41] gut belegt. Mit Hilfe radioimmunologischer Methoden lässt sich sowohl im Blutplasma als auch im Liquor die anticholinerge Aktivität bestimmen, die deutlich mit einer allgemeinen kognitiven Beeinträchtigung bei älteren Menschen, aber auch mit der Entstehung deliranter Zustände korreliert [20, 36, 42]. In letzter Zeit

wurde die Bedeutung von Acetylcholinesterase-Hemmern, die den Acetylcholinspiegel im synaptischen Spalt erhöhen und in der Demenzbehandlung eingesetzt werden, bei der Prophylaxe bzw. Behandlung des Delirs untersucht, wobei die Daten diesbezüglich noch widersprüchlich sind [43–47]. Über die exakten pathophysiologischen Abläufe ist allerdings weiterhin wenig bekannt. Sicher sind neben dem cholinergen Defizit weitere Neurotransmitter bei der Entstehung des Delirs beteiligt, insbesondere Dopamin (s. unten), Serotonin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat [24, 33]. Sowohl ein Serotoninmangel als auch ein Überschuss scheinen delirante Zustände zu begünstigen, vermutlich hauptsächlich über eine Veränderung der Acetylcholinausschüttung [48]. Die Funktion von Serotonin ist allerdings aufgrund der vielen verschiedenen Rezeptoren, die prä- und postsynaptisch lokalisiert sind, sehr komplex.

Das dopaminerge System: Dopamin

Dopamin spielt als Neurotransmitter eine wichtige Rolle im Bereich der Motorik, Aufmerksamkeit und Motivation, kognitiver Prozesse und Gedächtnis, Stimmungen und Wahrnehmung [39, 49, 50]. Dopaminerge Neurone lassen sich in drei Hauptregionen finden (s. Abb. 1): die nigrostriatalen Neurone (Substantia nigra pars compacta), die zum Caudatum-Putamen projizieren; die mesolimbischen dopaminergen Neurone, die im ventralen Tegmentum entspringen und hauptsächlich zum Nucleus accumbens, der Amygdala, dem Hippokampus und dem Tuberculum olfactorium projizieren; die mesokortikalen Neurone, die ebenfalls im ventralen Tegmentum entspringen und zu kortikalen Regionen (präfrontaler, cingulärer und perirhinaler Kortex) projizieren. Die letzten zwei werden auch als das mesokortikolimbische Dopaminsystem zusammengefasst [30, 51]. Die Signalübertragung erfolgt über Dopaminrezeptoren, wobei zwei verschiedene Typen unterschieden werden: D₁-Typ-Rezeptoren mit den Untertypen D₁ und D₅ sowie D₂-Typ-Rezeptoren mit den Untertypen D₂, D₃ und D₄. Während über D₁-Typ-Rezeptoren die Acetylcholinsekretion erhöht wird, wird die Acetylcholinausschüttung über D₂-Typ-Rezeptoren gehemmt [30].

Aus der klinischen Beobachtung ist gut bekannt, dass Intoxikationen mit dopaminergen Substanzen, wie z.B. L-Dopa, Bupropion oder Kokain, delirante Zustände auslösen können [52, 53]. Ebenfalls dürfte ein Dopaminüberschuss die Ursache für die Entwicklung deliranter Zustände im Rah-

men einer hepatischen Enzephalopathie sein [54]. Andererseits sind klassische Neuroleptika, wie z.B. Haloperidol, potente Dopaminantagonisten (D₂-Rezeptoren) und gehören heute immer noch zur Standardbehandlung des Delirs. Obwohl die D₂-Rezeptorblockade für die Behandlung des Delirs notwendig zu sein scheint, dürften aber auch andere Mechanismen eine Rolle spielen, da ebenso bei atypischen Neuroleptika, die wie beispielsweise Olanzapin und Clozapin auch partielle D₂-Agonisten und Serotonin-(5-HT₂-)Antagonisten sind [55, 56], erfolgreiche Behandlungen des Delirs beschrieben wurden [57–59]. Andererseits wurden aber auch Delirien unter Olanzapin [60] und Risperidon [61] berichtet.

Acetylcholin-Dopamin-Interaktionen

Zusammenfassend besteht heute also gute Evidenz, dass sowohl ein Acetylcholinmangel als auch ein Dopaminüberschuss – oder beides zusammen – delirante Zustände auslösen können. Zusätzlich bestehen aber beispielsweise im Striatum ausgeprägte Interaktionen zwischen beiden Systemen (Abb. 1). D₂-Rezeptoren hemmen die Ausschüttung von Acetylcholin, während sie von D₁-Rezeptoren stimuliert wird [62]. Deshalb ist anzunehmen, dass Neuroleptika über die D₂-Blockade nicht nur die Wirkung von Dopamin hemmen, sondern parallel dazu die Ausschüttung von Acetylcholin stimulieren und damit die Balance zwischen dem cholinergen und dem dopaminergen System wiederherstellen. Zusätzlich wird die Acetylcholin-Dopamin-Balance durch andere Neurotransmitter wie GABA, Glutamat [63] und Serotonin [64] beeinflusst.

Die «Entzündungs-Hypothese»: Bedeutung von Entzündungsmediatoren

Bereits seit längerer Zeit gibt es Hinweise dafür, dass neuroimmunologische Prozesse bei der Entstehung von Delirien und Psychosen eine wichtige Rolle spielen könnten. So finden sich beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Sklerodermie [65] und Sjögren-Syndrom [66] gehäuft psychotische bzw. delirante Zustandsbilder. Aber auch bei zerebralen und nichtzerebralen Infektionen kommen delirante Zustandsbilder gehäuft vor [15, 39, 67].

Entzündungsmediatoren (Zytokine) wie Interleukin-1, -2 und -6 (IL-1, IL-2, IL-6) und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) werden sowohl aktiv durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert als

auch direkt im zentralen Nervensystem (Mikrogliazellen) produziert und beeinflussen neben entzündlichen Prozessen die Regulation der Blut-Hirn-Schranke, die Regulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) sowie die Ausschüttung/Hemmung von Neurotransmittern [68, 69]. So konnten de Rooij et al. [70] zeigen, dass Patienten mit Delir signifikant höhere IL-6-Werte im Blut aufwiesen als jene ohne Delir. In einer anderen Untersuchung an Kindern mit Delir im Rahmen eines fieberhaften Infekts konnten ebenfalls erhöhte IL-6, nicht jedoch TNF- α -Werte festgestellt werden [71]. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass IL-6 und IL-2 in vitro Neurone zur Sekretion von Dopamin stimulieren [72]. Im Tierversuch zeigte sich auch, dass IL-2 selektiv die Acetylcholinfreisetzung im Hippokampus und im frontalen Kortex hemmt [73, 74], was eine direkte Verbindung zur Neurotransmitter-Hypothese herstellen lässt. IL-1 scheint über hypothalamische Neurone einen wichtigen Einfluss auf die Regulation der HPA-Achse zu haben. So wird z.B. die Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) durch IL-1 stimuliert [75, 76].

Die Stress-Hypothese

Chronischer Stress im Rahmen einer schweren Erkrankung oder eines Traumas aktiviert das autonome Nervensystem sowie die HPA-Achse, was in einem chronischen Hypercortisolismus resultiert [77]. Sowohl endogen (z.B. Morbus Cushing) als auch exogen verursachter Hypercortisolismus, z.B. im Rahmen von Kortisonbehandlungen, ist mit einem erhöhten Risiko für Psychosen assoziiert [78, 79]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei deliranten Patienten eine markante Aktivierung der HPA-Achse besteht [77, 80, 81]. Eine Überaktivität der HPA-Achse findet sich zudem auch bei demenziellen Erkrankungen (Morbus Alzheimer), die ohnehin ein erhöhtes Risiko für Delirien haben [77]. Neben der direkten zytotoxischen Wirkung des chronischen Hypercortisolismus dürfte die delirogene Wirkung vor allem aber auf einer Veränderung des Dopaminsystems beruhen [82]. Chronischer Stress führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im präfrontalen Kortex und der Amygdala [83] sowie zu einer Serotonindepletion im Hippokampus [84], die ihrerseits wiederum delirante Zustände begünstigen (s. oben).

«The whole is greater than the sum of its parts»

Obwohl das Delirium – vor allem bei älteren Patienten – eine häufige neuropsychiatrische Störung ist, sind die pathophysiologischen Prozesse noch wenig bekannt. Dies mag sicher damit zusammenhängen, dass die Ursachen sehr verschieden sind und deshalb mehrere unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen an der Entstehung des Delirs beteiligt sein können. In der aktuellen Literatur werden hauptsächlich drei verschiedene Modelle oder Hypothesen vertreten. Je nach Ursache dürfte das eine oder das andere Modell besser zutreffen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es höchstwahrscheinlich letztlich eine gemeinsame «Endstrecke» der verschiedenen Wege, die in einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter (hauptsächlich Acetylcholin und Dopamin) besteht, geben dürfte [39]. Dafür spricht auch die Tatsache, dass trotz unterschiedlicher Ursachen des Delirs Neuroleptika bzw. das Absetzen von anticholinergen Substanzen in der Behandlung des Delirs die wirksamsten Massnahmen sind. Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des Delirs sind vor allem bildgebende Untersuchungen, aber auch gutgeplante klinische Interventionsstudien erwünscht.

Literatur

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
- 2 McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):457–63.
- 3 McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1539–46.
- 4 McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Han L, Belzile E. The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study. *J Gen Intern Med.* 2003;18(9):696–704.
- 5 Andrew MK, Freter SH, Rockwood K. Prevalence and outcomes of delirium in community and non-acute care settings in people without dementia: a report from the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Med.* 2006;4:15.
- 6 Folstein MF, Bassett SS, Romanoski AJ, Nestadt G. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr.* 1991;3(2):169–76.
- 7 Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, Verkkoniemi A, Niinisto L, Notkola IL. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Intern J Ger Psych.* 2001;16(4):415–21.

- 8 Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Paanila S, Halonen P, Sivenius J, Sulkava R. Systematic intervention for supporting community care of elderly people after a delirium episode. *Int Psychogeriatr*. 2001;13(1):37–49.
- 9 Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *Br Med J*. 2007;334(7598):842–6.
- 10 Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med*. 1998;14(4):745–64.
- 11 Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006;35(4):350–64.
- 12 Pisani MA, McNicoll L, Inouye SK. Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 2003;24(4):727–37.
- 13 Pisani MA, Inouye SK, McNicoll L, Redlich CA. Screening for preexisting cognitive impairment in older intensive care unit patients: use of proxy assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5):689–93.
- 14 McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5):591–8.
- 15 Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157–65.
- 16 Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):754–60.
- 17 Cole MG, Dendukuri N, McCusker J, Han L. An empirical study of different diagnostic criteria for delirium among elderly medical inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(2):200–7.
- 18 Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1578–89.
- 19 Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753–62.
- 20 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;161(8):1099–105.
- 21 Reischies FM, Neuhaus AH, Hansen ML, Mientus S, Mulert C, Gallinat J. Electrophysiological and neuropsychological analysis of a delirious state: the role of the anterior cingulate gyrus. *Psychiatry Res*. 2005;138(2):171–81.
- 22 Romano J, Engel G. Delirium I: electroencephalographic data. *Arch Neurol Psychiatry*. 1944;51:356–77.
- 23 Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):362–7.
- 24 Gaudreau J-D, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):471–5.
- 25 Mesulam MM. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 2004;145:67–78.
- 26 Sato A, Sato Y, Uchida S. Activation of the intracerebral cholinergic nerve fibres originating in the basal forebrain increases regional cerebral blood flow in the rat's cortex and hippocampus. *Neurosci Lett*. 2004;361(1–3):90–3.
- 27 Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, Ichinose H, Nagatsu T, Kreitman RJ. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. *Science*. 2000;289(5479):633–7.
- 28 Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*. 2003;302(5648):1181–5.
- 29 Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci*. 1999;22(6):273–80.
- 30 Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):974–83.
- 31 Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem*. 2004;11(1):43–9.
- 32 Raedler TJ, Bymaster FP, Tandon R, Copolov D, Dean B. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2006;12(3):232–46.
- 33 Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, Harel F, Tremblay A. Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: a critical review. *Psychosomatics*. 2005;46(4):302–16.
- 34 Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, Harel F, Tremblay A. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;109(11):2365–73.
- 35 Meagher DJ, Trzepacz PT. Delirium phenomenology illuminates pathophysiology, management, and course. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(3):150–6; discussion 157–8.
- 36 Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):198–203.
- 37 Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005;65(5):972–82.
- 38 Trzepacz PT. Anticholinergic model for delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996;1(4):294–303.
- 39 Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132–48.
- 40 Tamura Y, Chiba S, Takasaki H, Tabata K, Ishimaru Y, Ishimoto T. Biperiden-induced delirium model in rats: a behavioral and electroencephalographic study. *Brain Res*. 2006;1115(1):194–9.
- 41 Trzepacz PT, Leavitt M, Ciogoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics*. 1992;33(4):404–15.
- 42 Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett*. 2007;417(1):16–20.
- 43 Gleason OC. Donepezil for postoperative delirium. *Psychosomatics*. 2003;44(5):437–8.
- 44 Kobayashi K, Higashima M, Mutou K, Kidani T, Tachibana O, Yamashita J. Severe delirium due to basal forebrain vascular lesion and efficacy of donepezil. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(7):1189–94.

- 45 Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(12):1100–6.
- 46 Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(4):343–9.
- 47 Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.
- 48 van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):125–31.
- 49 Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):220–7.
- 50 Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(6):483–94.
- 51 Smith Y, Kiehl JZ. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 2000;23(10 Suppl):S28–33.
- 52 Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Bupropion, ECT, and dopaminergic overdrive. *Am J Psychiatry*. 1991;148(8):1101–2.
- 53 Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med*. 1996;14(4):425–8.
- 54 Knell AJ, Davidson AR, Williams R, Kantamaneni BD, Curzon G. Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. *BMC*. 1974;1(5907):549–51.
- 55 Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(2):286–93.
- 56 Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NP, Wilson AA, Houle S. Equivalent occupancy of dopamine D₁ and D₂ receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1620–5.
- 57 Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2006;40(11):1966–73.
- 58 Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005594.
- 59 Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):588–94.
- 60 Lim CJ, Trevino C, Tampi RR. Can olanzapine cause delirium in the elderly? *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):135–8.
- 61 Ravona-Springer RMD, Dolberg OTMD, Hirschmann SMD, Grunhaus LMD. Delirium in elderly patients treated with risperidone: a report of three cases. *J Clin Psychopharm*. 1998;18(2):171–2.
- 62 Ikarashi Y, Takahashi A, Ishimaru H, Arai T, Maruyama Y. Regulation of dopamine D₁ and D₂ receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain Res Bull*. 1997;43(1):107–15.
- 63 Sugita S, Uchimura N, Jiang ZG, North RA. Distinct muscarinic receptors inhibit release of gamma-aminobutyric acid and excitatory amino acids in mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2608–11.
- 64 Blomeley C, Bracci E. Excitatory effects of serotonin on rat striatal cholinergic interneurons. *J Physiol*. 2005;569(3):715–21.
- 65 Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Siafaka V, Bai M. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):47–56.
- 66 Drosos AA, Angelopoulos NV, Liakos A, Moutsopoulos HM. Personality structure disturbances and psychiatric manifestations in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 1989;2(4):489–93.
- 67 Siddiqi N, House A. Delirium: an update on diagnosis, treatment and prevention. *Clin Med*. 2006;6(6):540–3.
- 68 Broadhurst C, Wilson KEN. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry*. 2001;179(4):288–9.
- 69 Venters HD, Broussard SR, Zhou J-H, Bluth R-M, Freund GG, Johnson RW. Tumor necrosis factor(alpha) and insulin-like growth factor-I in the brain: is the whole greater than the sum of its parts? *J Neuroimmunol*. 2001;119(2):151–65.
- 70 de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):521–5.
- 71 Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev*. 2007;29(7):425–30.
- 72 Hama T, Kushima Y, Miyamoto M, Kubota M, Takei N, Hatanaka H. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience*. 1991;40(2):445–52.
- 73 Araujo DM, Lapchak PA, Collier B, Quirion R. Localization of interleukin-2 immunoreactivity and interleukin-2 receptors in the rat brain: interaction with the cholinergic system. *Brain Res*. 1989;498(2):257–66.
- 74 Araujo DM, Lapchak PA, Chabot JG, Nair NP, Quirion R. Characterization and possible role of growth factor and lymphokine receptors in the regulation of cholinergic function in the mammalian brain. *Prog Clin Biol Res*. 1989;317:423–36.
- 75 Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res*. 2007;62(2):207–14.
- 76 Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1999;79(1):1–71.
- 77 Robertsson B, Blennow K, Brane G, Edman A, Karlsson I, Wallin A. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(1):39–47.
- 78 Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):345–9.
- 79 Tran M, Elias AN. Severe myopathy and psychosis in a patient with Cushing's disease macroadenoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;106(1):1–4.

-
- 80 Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke*. 1994;25(6):1105–8.
-
- 81 Robertsson B, Blenow K, Gottfries CG, Wallin A. Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(1):49–56.
-
- 82 Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull*. 2003;29(4):671–92.
-
- 83 Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2002;16(1):14–38.
-
- 84 Matsumoto M, Higuchi K, Togashi H, Koseki H, Yamaguchi T, Kanno M. Early postnatal stress alters the 5-HTergic modulation to emotional stress at post-adolescent periods of rats. *Hippocampus*. 2005;15(6):775–81.