

# Symptomatische Psychopharmakotherapie des Delirs im Alter

Lutz M. Drach, Schwerin

Delirien treten bei älteren Patienten im Krankenhaus häufig auf. Neben der ätiologisch orientierten Identifikation und Behandlung der delirogenen Noxen ist häufig eine symptomatische Psychopharmakotherapie notwendig. In der Regel werden Antipsychotika eingesetzt. In Anbetracht der Hinweise auf eine erhöhte Mortalität älterer und insbesondere dementer Patienten unter Therapie mit Antipsychotika muss die Indikation kritisch in Abwägung zu den vorhandenen nichtmedikamentösen Therapien gestellt werden. Niedrig dosiertes Haloperidol ist die Standardtherapie. Wenn mehr Sedierung erwünscht ist, kommen Melperon und Pipamperon infrage. Bei deliranten Parkinson-Patienten und wenn differenzialdiagnostisch eine Demenz mit Lewy-Körperchen infrage kommt, sollte wegen der besseren Verträglichkeit off-label Quetiapin eingesetzt werden. Andere niederpotente Antipsychotika wie Prothipendyl, Promethazin und Levomepromazin gelten wegen ihrer anticholinergen delirogenen Wirkung und häufigen orthostatisch bedingten Stürze als potenziell inadäquat für Ältere. Cholinesterasehemmer, mit Ausnahme des nur unter intensivmedizinischen Bedingungen zugelassenen Physostigmins, sind beim Delir unwirksam. Benzodiazepine haben ihre Indikation beim Benzodiazepin- und Alkoholentzugsdelir. Sie sind selbst delirogen (sogenannte „paradoxe Reaktion“). Clomethiazol ist bei

den im Alter häufigen pulmonalen Erkrankungen wie COPD kontraindiziert. Chloralhydrat gilt unter anderem wegen der QT<sub>c</sub>-Verlängerung als potenziell inadäquat für Ältere. Unter intensivmedizinischen Bedingungen haben sich Clonidin und insbesondere neuerdings Dexmedetomidin bewährt. Belastbare Daten zur Behandlung des Delirs mit Melatonin fehlen.

**Schlüsselwörter:** Delir, Alter, Antipsychotika, Cholinesterasehemmer, Benzodiazepine, Clomethiazol, Chloralhydrat, Clonidin, Dexmedetomidin, Melatonin

**Psychopharmakotherapie**  
2014;21:56–63.

Delirien gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des älteren Menschen. Ihre Häufigkeit steigt mit dem Lebensalter exponentiell an. Bei über 65 Jahre alten Patienten im Krankenhaus geht man davon aus, dass 20 bis 30% entweder mit einem Delir ins Krankenhaus kommen oder dort eines entwickeln [20]. Bei wegen Schenkelhalsfrakturen operierten Patienten wurde über eine Delir-Rate in einer Größenordnung von bis zu 50 bis 60% berichtet [33]. Für intensivmedizinisch oder palliativmedizinisch behandelte Kollektive wurden noch deutlich höhere Raten ermittelt.

Das Delir stellt als gemeinsame Endstrecke eine ätiologisch unspezifische Funktionsstörung des Gehirns dar, die durch zahlreiche deliogene Noxen über verschiedene pathogenetische Mechanismen verursacht wird. Hier sind vor allem zu nennen: Hypoxie und Sub-

stratmangel (z. B. Hypoglykämie), ein veränderter zerebraler Hydratationszustand (z. B. bei Exsikkose oder Hyponatriämie), Infekte über veränderte Zytokinaktivität (IL-1, -2, -6, TNF- $\alpha$ , Interferon), anticholinerge oder dopaminerge Medikamente oder die Schädigung bestimmter Hirnareale (z. B. des präfrontalen Kortex, der rechten Hemisphäre und bei Läsionen subkortikaler Kerne wie Thalamus oder Nucl. caudatus rechts). Differenzialdiagnostisch sind immer auch Entzugsdelirien (z. B. Alkohol, Benzodiazepine oder seltener Opioide) zu bedenken.

Es besteht eine individuell unterschiedliche Vulnerabilität abhängig von Alter, zerebraler Vorschädigung (z. B. Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankung) und sensorischen Defiziten (Sehbehinderung, Schwerhörigkeit). Dadurch kann beispielsweise bei schwer dementen Patienten schon mit einem banalen Harnwegsinfekt die Schwelle zum Delir überschritten sein.

Grundsätzlich erfordert ein Delir die schnelle Identifizierung und Behandlung der möglicherweise lebensbedrohlichen delirogenen Noxen. Eine symptomatische Psychopharmakotherapie ist häufig notwendig, aber nachrangig [17].

## Indikationsstellung und Risiken

Grundsätzlich ist der Einschätzung von Fischer und Assem-Hilger im Lehrbuch

*Dr. med. Lutz M. Drach, Helios-Kliniken Schwerin, Interdisziplinäres Zentrum für Altersmedizin, Klinik für Alterspsychiatrie, Wismarsche Str. 393–397, 19055 Schwerin, E-Mail: lutz-michael.drach@helios-kliniken.de*

der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie von Förstl [12] zuzustimmen, dass die symptomatische Behandlung eines Delirs mit Psychopharmaka erst dann indiziert sei, „wenn der Schweregrad einer deliranten Symptomatik eine vitale Gefährdung des Patienten bedingt“. Auch die NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)-Guideline von 2010 [39] sieht das so. Hier sind insbesondere Situationen zu nennen, in denen lebensnotwendige therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise Infusionen, Verbände oder Blasenkatheter nicht toleriert werden. Bei einigen Patienten stellen auch das Weglaufen von Station oder fremdgefährliche Handlungen im psychotischen Erleben die Indikation für die Psychopharmakotherapie dar.

Eine symptomatische Psychopharmakotherapie ersetzt auf keinen Fall die suffiziente Behandlung der delirogenen Noxen, ist aber aus oben genannten Gründen häufig notwendig, um die Behandlung der delirogenen Grunderkrankungen überhaupt durchführen zu können. Unter intensivmedizinischen Bedingungen können Pharmaka eingesetzt werden, die eine engmaschige Überwachung wie EKG-Monitoring (z. B. Haloperidol intravenös) oder engmaschige Blutdruckkontrolle (z. B. Clonidin) erfordern.

Üblicherweise werden außerhalb von Intensivstationen Antipsychotika (Neuroleptika) eingesetzt. In den letzten Jahren ist aber eine Fülle von Daten publiziert worden, die eine erhöhte Mortalität und insbesondere zerebrovaskuläre Morbidität von Demenzkranken unter Behandlung mit Antipsychotika belegen [60]. Demenzkranke erleiden besonders häufig und auch bei weniger schwerwiegenden Noxen ein Delir. Sie gehören zu einer Patientengruppe (ältere, zerebral vorgeschädigte Patienten), die grundsätzlich auch gegenüber anderen unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika wie Parkinsonoid, Pisa-Syndrom oder Spätdyskinesien besonders vulnabel sind. Es finden sich in der Literatur aber derzeit keine Daten, die eine Abschätzung des Risikos für diese un-

erwünschten Wirkungen bei deliranten Demenzkranken ermöglichen. Auf die besondere Gefahr von neuroleptischer Überempfindlichkeit gegen die meisten Antipsychotika für Patienten mit Parkinson-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen [34] sei hier wegen der besonderen Delirgefährdung bei beiden Diagnosen und der häufig schwierigen Differenzialdiagnose zum Delir bei der Demenz mit Lewy-Körperchen hingewiesen.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass bei überwiegend mit Haloperidol antipsychotisch behandelten deliranten älteren Patienten auch bei Kontrolle für Komorbidität, Allgemeinzustand und vorbestehende Demenz das Risiko zu sterben auf das 1,5-Fache erhöht sein könnte [8].

Dagegen fanden sich in einer prospektiven Multizenterstudie mit 2453 älteren deliranten japanischen Krankenhauspatienten [16], die – in absteigender Häufigkeit – mit niedrigen bis mittleren Dosen Risperidon, Quetiapin, Haloperidol, Perospiron, Olanzapin und Aripiprazol behandelt wurden, nur bei 22 Patienten schwere UAW. Weitaus am häufigsten waren Aspirationspneumonien, seltener kardiovaskuläre Ereignisse. Die meisten Delirien waren unter der Therapie innerhalb einer Woche abgeklungen.

Da die therapeutischen Alternativen zu Antipsychotika, wie Clomethiazol, häufig kontraindiziert sind und spezifische Risiken aufweisen (s. u.), muss in jedem Einzelfall abgewogen werden, ob nicht eine Intensivierung nichtpharmakologischer Interventionen für den Patienten günstiger wäre.

Diese Abwägung ist auch deshalb dringend geboten, da alle unten dargestellten medikamentösen Optionen die so wieso hohe Sturzgefahr bei deliranten Patienten weiter erhöhen können. Fixierungsmaßnahmen können notwendig sein, die ihrerseits die delirante Symptomatik verstärken können.

## Antipsychotika

Die pathophysiologische Grundlage der antipsychotischen Behandlung des De-

lirs ist die theoretische Annahme eines relativen Überwiegens von dopaminerg gegenüber cholinerg Neurotransmission. Die übermäßige Dopamin-Wirkung soll durch Antipsychotika gemildert werden. Diese Theorie erklärt die empirisch schon vorher bekannte Wirksamkeit konventioneller Neuroleptika auf Halluzinationen, Denkstörungen und Unruhe beim Delir.

## Haloperidol

*Haloperidol* (z. B. Haldol®) hat in Deutschland eine Zulassung für „organische Psychosen“ oder „delirante oder exogene psychotische Syndrome“ [50] und ist seit Jahrzehnten Leitsubstanz und Lehrbuch-Standardtherapie [12, 54, 59]. Plazebo-kontrollierte Studien bei deliranten Patienten wurden mit Haloperidol nicht durchgeführt. Es ist lediglich als Standardbehandlung gegenüber anderen Medikamenten (s. u.) geprüft worden [23]. Die nicht im Rahmen von Dosisfindungsstudien erstellten Dosierungsempfehlungen haben in den letzten Jahren einen Wandel erfahren. Noch 1999 empfahlen die APA (American Psychiatric Association) Practice Guidelines [2] 10 mg Haloperidol *initial*, dagegen Sheehan, Karim & Burns [54] nur noch 0,5 bis 1 mg *initial* und dann erneut alle 4 bis 6 Stunden bis zur Symptomkontrolle. Wenn aber die klinische Situation eine rasche Sedierung erfordert, wirken niedrige Haloperidol-Dosen gelegentlich hierfür unzureichend.

Die Verabreichung sollte möglichst oral erfolgen – hier ist die Haloperidol-Lösung günstig. Haloperidol kann auch intravenös und intramuskulär verabreicht werden. Im Hinblick auf das Problem der QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung mit Torsade de pointes hat die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) [13] vor der intravenösen Injektion von Haloperidol gewarnt. Konsequenterweise hat die Fa. Janssen-Cilag deshalb seit Mai 2010 empfohlen, Haloperidol nur noch unter kontinuierlichem EKG-Monitoring intravenös zu geben [50]. Dies beschränkt die intravenöse Gabe vor allem auf Intensiv- und Wachstationen.

Meyer-Massetti et al. [35] haben 70 publizierte Fälle von Torsade de pointes unter Haloperidol analysiert. Die Mehrzahl der Patienten litt unter schizophrenen Psychosen und hatte überwiegend hohe kumulative Dosen von bis zu etwa 1000 mg erhalten, unter kumulativ 2 mg Haloperidol war keine QT<sub>c</sub>-Verlängerung und unter kumulativ 5 mg keine Torsade aufgetreten. Einmalige Dosen von bis zu 2 mg Haloperidol scheinen nach Ansicht der Autoren auch ohne EKG-Monitoring sicher zu sein. Ob dies aber auch für multimorbide delirante Ältere gilt, bleibt unklar. Die intramuskuläre Injektion von Haloperidol dagegen ist ohne besondere Einschränkungen möglich – Gerinnungsstörungen oder Antikoagulation stellen natürlich eine Kontraindikation dar. Die Sterblichkeit älterer deliranter Patienten ist unter Haloperidol möglicherweise erhöht [8]. Spätdyskinesien sind – auch bei kurzfristiger Anwendung – bei den besonders vulnerablen älteren und häufig dementen Patienten möglich. Daten über die Häufigkeit dieser Komplikation bei älteren deliranten Patienten sind nicht publiziert. Bei Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen ist Haloperidol strikt kontraindiziert.

### Melperon und Pipamperon

*Melperon* (z.B. Melperon beta<sup>®</sup>) und *Pipamperon* (z.B. Dipiperon<sup>®</sup>), zwei niederpotente Butyrophenone, sind in Deutschland für „Verwirrheitszustände, psychomotorische Unruhe und Erregungszustände“ [50] zugelassen. Bei beiden Antipsychotika sind keine Placebo-kontrollierten randomisierten Studien beim Delir publiziert, aber an ihrer Wirksamkeit besteht nach klinischer Erfahrung kein vernünftiger Zweifel. Sie sind kaum anticholinerg und sedierend. Extrapyramidale Störungen sind seltener als bei Haloperidol. Die Halbwertszeit von Melperon beträgt etwa sechs Stunden, von Pipamperon drei Stunden. Letzteres wird aber oral nur langsam resorbiert und wirkt deswegen häufig länger, als die Halbwertszeit vermuten lässt. Melperon führt zu keiner Senkung der Krampfschwelle [4].

Eine QT<sub>c</sub>-Verlängerung ist bei beiden möglich. Spätdyskinesien sind auch bei Melperon und Pipamperon möglich; auch hier fehlen Daten zur Häufigkeit bei deliranten Älteren. Bei Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen sind Melperon und Pipamperon kontraindiziert.

Früher war für Melperon eine intramuskulär injizierbare Darreichungsform verfügbar, die derzeit in Deutschland nicht mehr lieferbar ist. Von beiden Neuroleptika stehen Säfte zur Verfügung.

### Prothipendyl

*Prothipendyl* (z.B. Dominal forte<sup>®</sup>), ein sedierendes niederpotentes Phenothiazin, ist in Deutschland zur „Dämpfung bei psychomotorischen Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen“ [50] zugelassen. Da es eines der wenigen verbliebenen i.m. und i.v. injizierbaren Antipsychotika ist, wird es häufig auch deliranten Älteren verabreicht. Neben 40-mg-Ampullen (Reimport aus Österreich) sind auch 40- und 80-mg-Filmtabletten und Tropfen verfügbar. Es sind keinerlei Studien zum Einsatz bei deliranten Älteren publiziert. Prothipendyl ist bei älteren Patienten problematisch. Es ist anticholinerg und dadurch selbst delirogen. Insbesondere sind schwere, länger dauernde Hypotonien möglich, besonders in Kombination mit Antihypertensiva [45]. Auch Prothipendyl ist bei Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen kontraindiziert; eine QT<sub>c</sub>-Verlängerung ist beschrieben.

Alle im Folgenden abgehandelten Antipsychotika haben in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des Delirs, auch nicht hilfswiese wie beim Prothipenyl. Beim Off-Label-Use muss immer eine therapeutische Alternative fehlen und die Erkrankung mindestens schwerwiegend sein – bei absehbarer positiver Auswirkung der Therapie auf den Krankheitsverlauf.

Lediglich bei Delirien im Verlauf eines Morbus Parkinson und bei möglicher Demenz mit Lewy-Körperchen, wenn alle oben erwähnten Antipsycho-

tika kontraindiziert sind, würde das Kriterium der fehlenden therapeutischen Alternative zutreffen. Da *Clozapin* selbst stark anticholinerg und delirogen ist und deshalb nur langsam eindosiert werden kann, kommt es trotz der Zulassung von Leponex<sup>®</sup> für „Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson“ [50] in der Regel nicht für die Behandlung akuter Delirien bei Parkinson-Patienten und bei möglicher Demenz mit Lewy-Körperchen infrage.

### Quetiapin

Das nicht anticholinerge, aber sedierende Antipsychotikum *Quetiapin* (z.B. Seroquel<sup>®</sup>) ist für die Behandlung des Delirs nicht zugelassen und „Patienten mit Demenz-assoziiierter Psychose“ werden vom Hersteller als Kontraindikation benannt [50]. Andererseits sprechen fünf unkontrollierte Studien [21, 32, 42, 51, 52] und eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie mit Haloperidol-Bedarfsmedikation [7] für die Wirksamkeit beim Delir. Da Quetiapin deutlich weniger extrapyramidale Störungen als Haloperidol und die meisten übrigen Antipsychotika hervorruft, verwundert es nicht, dass drei offene Studien auf gute Verträglichkeit beim Morbus Parkinson [10, 31, 38] und zwei offene Studien bei der Demenz mit Lewy-Körperchen [11, 57] hinweisen. Somit bleibt Quetiapin bisher bei deliranten Parkinson-Patienten und bei Verdacht auf Demenz mit Lewy-Körperchen die einzige antipsychotische Therapieoption, deren Verträglichkeit belegt ist. Quetiapin kann häufig beim Eindosieren, etwas weniger häufig aber auch längerfristig eine orthostatische Hypotonie mit Sturzgefahr hervorrufen. Auch eine QT-Zeitverlängerung ist möglich. Es steht unretardiert nur als 25-mg-Tabletten und nicht als Saft oder parenteral zur Verfügung.

### Risperidon

Das nicht anticholinerge Antipsychotikum *Risperidon* (z.B. Risperdal<sup>®</sup>) ist zwar für die „Kurzzeitbehandlung (bis zu sechs Wochen) von anhaltenden Aggressionen bei Patienten mit mäßi-

ger bis schwerer Alzheimer-Demenz“ [50] mit bis zu 2 mg pro Tag zugelassen, nicht aber zur Behandlung des Delirs. Alle anderen Arten von Demenz (also auch Demenz mit Lewy-Körperchen und vaskuläre Demenz) gelten als Kontraindikationen [50]. Ein Einsatz bei Parkinson-Patienten beinhaltet ein erhebliches Risiko einer motorischen Verschlechterung [4]. Drei offene Studien sprechen für Wirksamkeit beim Delir [19, 36, 44], zwei kontrollierte Studien sprechen für gleiche Wirksamkeit beim Delir wie Haloperidol [14, 27]. Die Ein-Jahres-Letalität deliranter Patienten war aber in einer retrospektiven Studie [37] bei Risperidon oral mit 30,1% signifikant höher als bei Haloperidol oral (29,5%) gewesen. Risperidon sediert in niedrigen und mittleren Dosen nicht. Es wirkt potenziell QT<sub>c</sub>-Zeit-verlängernd; extrapyramidale Störungen sind seltener als bei Haloperidol. Risperidon steht als Tabletten und Lösung zur Verfügung.

### Olanzapin

*Olanzapin* (z.B. Zyprexa<sup>®</sup>), ein sedierendes Antipsychotikum, wird in einer NICE-Guidance [39] neben Haloperidol als Alternative für die Kurzzeitbehandlung des Delirs empfohlen. Dies stützt sich auf eine kontrollierte, randomisierte Studie, die für gleiche Wirksamkeit beim Delir auf Intensivstation wie Haloperidol bei geringeren Nebenwirkungen spricht [55]. Extrapyramidale Nebenwirkungen sind deutlich geringer als bei Haloperidol, aber Olanzapin wirkt anticholinerg und ist deshalb selbst delirogen [4], insbesondere in Dosen über 10 mg pro Tag [18]. Eine Zulassung in Deutschland für die Behandlung des Delirs besteht nicht. QT<sub>c</sub>-Verlängerung ist beschrieben. Olanzapin steht als Tabletten, Schmelztabletten und zur intramuskulären Injektion zur Verfügung.

### Weitere Antipsychotika

Ebenfalls erheblich anticholinerg und deshalb delirogen wirken die niedripotenten Antipsychotika *Levomepromazin* (z.B. Neurocil<sup>®</sup>) und *Promethazin* (z.B. Atosil<sup>®</sup>) [4]. Ersteres führt nicht selten

zu einer orthostatischen Hypotonie und erhöht deshalb massiv die Sturzgefahr [18].

Andere Antipsychotika wie *Thioridazin* (z.B. Melleril<sup>®</sup>) – das früher im angelsächsischen Raum häufig zur Therapie des Delirs verwendet wurde – und *Ziprasidon* (z.B. Zeldox<sup>®</sup>) sind wegen besonders starker QT<sub>c</sub>-Verlängerung angesichts verträglicherer Alternativen bei der Behandlung des Delirs obsolet. Bei Letzterem spricht eine offene Studie für Wirksamkeit beim Delir [25]. Eine Zulassung von Ziprasidon für die Indikation „Delir“ besteht in Deutschland nicht.

*Amisulprid* (z.B. Solian<sup>®</sup>), für dessen gleiche Wirksamkeit bei Delir wie Quetiapin eine Studie spricht [24] wird überwiegend renal eliminiert [4] und ist deswegen bei älteren Patienten problematisch.

Ein Cochrane Review von Lonergan et al. [28] zum Einsatz von Antipsychotika beim Delir kam zu dem Schluss, dass niedrig dosiertes Haloperidol signifikant die Schwere und Dauer postoperativer Delirien reduziert, Haloperidol, Olanzapin und Risperidon gleich wirksam sind und bei weniger als 3 mg Haloperidol nicht mehr Nebenwirkungen auftreten.

### Cholinesterasehemmer

Bei der pathophysiologischen Vorstellung, bei Delir bestehe ein Überwiegen der dopaminergen gegenüber der cholinergen Neurotransmission, liegt es nahe, Cholinesterasehemmer einzusetzen, um die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt zu erhöhen.

*Physostigmin*, ein nur langsam intravenös und unter intensivmedizinischen Bedingungen zu applizierender Cholinesterasehemmer mit kurzer Halbwertszeit (30 bis 40 Minuten) [22], ist in Deutschland als Antidot beim anticholinergen Delir („zentrales anticholinerges Syndrom“) zugelassen [50]. Die zahlreichen unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen leiten sich aus der cholinergen Wirkung ab: Ulcera duodeni und ventriculi, Asthma

bronchiale, Überleitungsstörungen des Herzens, bradykarde Herzrhythmusstörungen, Iritis, Obstruktionsileus, Stenosen oder Spasmen des Darmtrakts, der Gallen- oder Harnwege sowie geschlossene Schädel-Hirn-Traumen [50]. Die Infusionslösung enthält Sulfid und ist deshalb bei bekannter Allergie kontraindiziert.

Bei *Donepezil*, *Rivastigmin* und *Galantamin* wiesen Fallberichte zunächst auf eine Wirksamkeit beim Delir hin. Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit Donepezil fand jedoch keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit bei der Behandlung oder Prophylaxe des postoperativen Delirs [26]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Rivastigmin musste wegen erhöhter Sterblichkeit abgebrochen werden [58]. So bleibt das Fazit des Cochrane Reviews von Overshott et al. [41] unverändert bestehen, dass die Wirksamkeit von Donepezil und anderen Cholinesterasehemmern zur Behandlung des Delirs nicht nachgewiesen ist.

### Andere Pharmaka

Spätestens nach Warnungen der FDA vor dem Einsatz aller Antipsychotika bei Demenzkranken [13] sowie gleichlautenden Warnungen der European Medicines Agency (EMA) [9] stellt sich die Frage nach Alternativen zu Antipsychotika bei der Symptomkontrolle deliranter Patienten.

Am häufigsten werden vermutlich *Benzodiazepine* eingesetzt. Sie haben wegen ihrer GABAergen Wirkung eine klare Indikation beim Benzodiazepin- [5] und Alkoholentzug [40] sowie bei Entzugsdelirien. Dagegen fehlt ein Nachweis der Wirksamkeit mittels randomisierter kontrollierter Studien beim Nicht-Entzugsdelir [29]. Benzodiazepine wirken sedierend, hypnotisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Die prinzipiellen Risiken für ältere Patienten beim Einsatz von Benzodiazepinen, nämlich stark erhöhte Sturzgefahr, Entwicklung von Abhängigkeit und kognitive Verschlechterung bis zum Delir müssen beachtet werden. Auch die insbesondere bei Kindern und Älteren auftretende paradoxe Reaktion

auf Benzodiazepine muss hier bedacht werden [48].

*Clomethiazol* (Distraneurin®), ein GABAerges Thiamin-(Vitamin-B<sub>1</sub>-)Derivat, ist in Deutschland auch für „Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezustände bei Patienten im höheren Lebensalter“ neben „Prädelirium und Delirium tremens“ und „schweren Schlafstörungen im höheren Lebensalter“ zugelassen [50]. Es wirkt sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Halbwertszeit verlängert. Bereits bei kurzer Verordnung ist Abhängigkeit möglich. Problematisch ist die vermehrte Produktion eines häufig zähen Bronchialsekrets. Wegen des erhöhten Risikos für Pneumonien sollte Clomethiazol deshalb bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) nicht verordnet werden. Bei intravenöser Gabe ist Atemdepression beschrieben. Blutdruckabfall, Husten- und Niesreiz, Tränen der Augen, Exantheme und Magenbeschwerden sind nicht selten [4]. Clomethiazol wird in der Regel als Saft oder Kapseln verabreicht. Letztere können bei Patienten mit Schluckstörungen infolge des niedrigen pH-Werts des Inhaltes Ulzera des Ösophagus verursachen, weswegen der – nicht besonders wohlschmeckende – Saft bei Älteren zu bevorzugen ist. Die Dosierung von Clomethiazol muss, von einer niedrigen Dosis von 5 ml Saft ausgehend, individuell nach Wirkung erfolgen.

Alle Patienten, bei denen ein Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel infrage kommt – sei es infolge von Alkoholkonsum oder Malnutrition (z. B. konsumierende Erkrankungen, chronisches Erbrechen oder lang anhaltende Diarrhö) –, können eine Wernicke-Enzephalopathie mit einem Delir erleiden. Bei oben genannter Risikokonstellation ist eine hochdosierte Thiamin-Substitution möglicherweise sowohl kausal als auch symptomatisch wirksam und zur Prophylaxe des Korsakow-Syndroms dringend geboten. Da die orale Aufnahme wegen eines in der Kapazität begrenzten aktiven Transportprozesses nur beschränkt möglich ist, muss eine hochdosierte in-

travenöse Gabe mit mindestens 250 mg Thiamin pro Tag erfolgen [53]. Die Vitamin-B<sub>1</sub>-Gabe sollte aus Angst vor der seltenen Möglichkeit allergischer Reaktionen auf keinen Fall versäumt werden.

Das ebenfalls GABAerg wirkende *Chloralhydrat* ist in Deutschland lediglich zur „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“ zugelassen [50]. Die Verabreichung erfolgt wegen der Schleimhaut reizenden Wirkung in Kapseln, was für ältere Patienten mit Schluckstörungen problematisch ist. Noch schneller als bei Benzodiazepinen und Clomethiazol lässt die sedierende Wirkung auch wegen Enzyminduktion nach [4]. Da Chloralhydrat keinen Vorteil im Vergleich zu anderen GABAergen Substanzen bietet, aber im Gegensatz zu Benzodiazepinen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern kann, gilt es als potenziell inadäquate Medikation für Ältere [18].

*Clonidin* (z. B. Catapresan®) ist ein indirekt zentral im Locus coeruleus über seinen alpha<sub>2</sub>-sympathomimetischen Effekt wirkendes Antihypertensivum. Wesentliche unerwünschte Wirkungen sind deshalb arterielle Hypotonie, Bradykardie, Synkopen und Verschlechterung der Kognition. Clonidin besitzt in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung des Delirs. In zwei kontrollierten Studien erwies es sich in der Behandlung des Alkoholentzugsdelirs dem Benzodiazepin Chlordiazepoxid als gleichwertig [3], aber Clomethiazol unterlegen [49]. Studien zum Nicht-Entzugsdelir sind nicht publiziert. Neben der Möglichkeit der parenteralen Gabe ist noch ein transdermales therapeutisches System (vulgo: Pflaster) auf dem Markt. Clonidin wird auf Intensivstationen zur Behandlung hypertensiver Entgleisungen bei deliranten Patienten eingesetzt, insbesondere wenn ein Alkoholentzug vermutet wird. Wegen des Spektrums unerwünschter Wirkungen gilt Clonidin als potenziell inadäquate Medikation für Ältere [18].

*Dexmedetomidin* (Dexdor®) ist wie Clonidin ebenfalls ein zentrales Alpha<sub>2</sub>-Sympathomimetikum, das sich bei der Sedierung kritischer Patienten

auf Intensivstationen in Vergleichsstudien mit den Benzodiazepinen Midazolam [47] und Lorazepam [43] überlegen zeigte. Auch bei der Sedierung kardiochirurgischer [30] und beatmeter Patienten [46] war Dexmedetomidin im Vergleich zur Standardtherapie überlegen, was Delir-Rate und Beatmungsdauer betraf. Es wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert und ist für den Einsatz auf Intensivstationen zugelassen.

Es konnte in einer Reihe Studien gezeigt werden, dass *Melatonin* bei Demenz-Patienten gegen die häufigen Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus wirksam ist [6]. Delirien gehen ebenfalls häufig mit Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus einher, daher liegt es nahe, Melatonin ebenfalls bei der symptomatischen Behandlung des Delirs einzusetzen. Während randomisierte kontrollierte Studien darauf hindeuten, dass Melatonin zur medikamentösen perioperativen Delirprophylaxe geeignet sein könnte [1, 56], sind zur Delirbehandlung mit Gabe erst nach Beginn der Symptomatik derzeit keine Daten publiziert, lediglich Einzelfallbeschreibungen [15].

## Fazit

**Tabelle 1** gibt eine Übersicht über Zulassungsstatus, Indikationsgebiet und Dosierung empfohlener Psychopharmaka beim Delir älterer Patienten. **Tabelle 2** listet potenziell inadäquate Psychopharmaka für delirante Ältere auf.

Niedrig dosiertes Haloperidol ist derzeit unverändert der Standard zur symptomatischen Behandlung des Nicht-Entzugsdelirs. Nur beim Morbus Parkinson und wenn eine Demenz mit Lewy-Körperchen möglich ist, sollte Quetiapin (off-label) wegen der besseren Verträglichkeit bevorzugt werden. Andere neuere Antipsychotika bieten keine Vorteile und haben in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung des Delirs. Wenn klinisch das Bedürfnis nach Sedierung im Vordergrund steht, können sedierende Butyrophenone wie Melperon oder Pipamperon günstiger als Haloperidol sein. Benzodiazepine und Clomethia-

Tab. 1. Symptomatische medikamentöse Behandlung des Delirs im Alter [mod. nach 17]

Substanz	Zielsymptomatik/ Indikationsgebiet	Dosierung, Startdosis (übliche Tages- dosen), Besonderheiten	Anmerkungen
Hochpotente ältere Antipsychotika: Haloperidol	Psychotische Symptomatik Psychomotorische Unruhe	0,5–1 mg (2 mg) auch i. v. oder i. m. möglich i. v. nur mit EKG-Monitor!	Kontraindikationen: M. Parkinson, Demenz mit Lewy-Körperchen, andere extrapyramidale Störungen, Sturzgefahr
Atypische Antipsychotika (off-label)	Psychotische Symptomatik Psychomotorische Unruhe	Quetiapin: 12,5 mg (25–200 mg) Risperidon: 0,25–0,5 mg (1–2 mg)	Blutdrucksenkung bei Quetiapin, cave: extrapyramidale Nebenwirkungen (vor allem bei Risperidon); Risperidon bei Demenz mit Lewy-Körperchen und M. Parkinson kontraindiziert!, Sturzgefahr
Niederpotente Antipsychotika (Butyrophenontyp)	Psychomotorische Unruhe Schlafstörungen	Melperon: 25–50 mg (50–150 mg) Pipamperon: 20–40 mg (60–120 mg)	Vegetative und extrapyramidale Nebenwirkungen eher gering, aber zu beachten; Sturzgefahr; Melperon senkt nicht die Krampfschwelle!
Clomethiazol	Alternative zu Antipsychotika Alkoholentzugsdelir	2–6 Kapseln ≈ 10–30 ml Mixtur Wegen Gefahr eines Ösophagusulkus bei Schluckstörungen nur Mixtur, möglichst keine Kapseln!	Cave: schwere bronchopulmonale Erkrankungen, respiratorische Insuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, Sturzgefahr, Abhängigkeit
Benzodiazepine	Benzodiazepinentzugsdelir Alkoholentzugsdelir Adjuvant zu hochpotenten/ atypischen Antipsychotika	Ersatz der gewohnten Substanz oder Lorazepam: 0,25–5 mg (0,5–2 mg) Oxazepam: 2,5–10 mg (10–50 mg) Nur beim Alkoholentzugsdelir: Diazepam 2,5–5 mg (10–40 mg)	Cave: respiratorische Insuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, paradoxe Effekte, Delirinduktion, Sturzgefahr, Abhängigkeit
Clonidin (off-label)	Nur beim Alkoholentzugsdelir!	Nur unter Intensivbedingungen! i. v. möglich	Cave: Blutdrucksenkung, Bradykardie, Synkopen, kognitive Verschlechterung
Dexmedetomidin	Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt	Nur unter Intensivbedingungen! Nur i. v. möglich	Cave: Blutdrucksenkung, Bradykardie, Synkopen
Physostigmin	Nur beim anticholinergen Delir (Intoxikation)	Nur unter Intensivbedingungen! Nur i. v. möglich	Sehr kurze HWZ (30–40 min)!

Die genannten Dosierungen sind Anhaltswerte, die unter Berücksichtigung der individuellen Bedingungen ggf. modifiziert werden müssen. Bei ausschließlich intensivmedizinisch einsetzbaren Präparaten keine Dosierungsangabe.

Tab. 2. Potenziell inadäquate Psychopharmaka für delirante Ältere [nach 18]

• Thioridazin
• Levomepromazin
• Clozapin
• Haloperidol > 2 mg
• Olanzapin > 10 mg
• Lorazepam > 2 mg
• Oxazepam > 60 mg
• Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon)
• Chloralhydrat
<b>Wegen verträglicherer Alternativen nicht empfohlen</b>
• Promethazin
• Prothipendyl
• Ziprasidon
• Amisulprid
<b>(Noch) kein Wirksamkeitsnachweis für Therapie des Delirs</b>
• Donepezil
• Galantamin
• Rivastigmin (Studie wegen erhöhter Mortalität abgebrochen!)
• Melatonin (Hinweise auf Wirksamkeit bei Delirprophylaxe)

zol sind Mittel der ersten Wahl beim Entzugsdelir. Clonidin, Dexmedetomidin und Physostigmin spielen auf Intensivstationen eine begrenzte Rolle in speziellen Indikationen. Anticholinerge niederpotente Antipsychotika wie Prothipendyl, Levomepromazin oder Promethazin sind delirogen und angesichts verträglicherer Alternativen ebenso obsolet wie Thioridazin, das massiv das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängert [17].

**Interessenkonflikterklärung**

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

**Psychopharmacological treatment of delirium in the elderly**

Delirium is frequent in hospitalized elderly. Treatment of the medical problems causing delirium is paramount. Mostly antipsychotics are used for treatment of psychological and behavioral symptoms in delirium. Increased mortality of elderly and demented patients receiving antipsychotics suggests caution in prescribing antipsychotics for delirium. Standard treatment is low-dose haloperidol. If more seda-

tion is needed, melperone or pipamperone can be used. In delirious Parkinsonian patients or if dementia with Lewy-bodies is suspected quetiapine is better tolerated. Other sedating antipsychotics like prothipendyl, promethazine or levomepromazin are considered inappropriate medication in the elderly due to their anticholinergic and orthostatic side effects. Cholinesterase inhibitors are not effective in delirium, except physostigmine for treatment of anticholinergic intoxication confined to intensive care. Benzodiazepines are effective in alcohol- und benzodiazepine-withdrawal, but may induce delirium (paradox reaction). Clomethiazole is contraindicated in frequent pulmonal conditions in the elderly like COPD. Chloral hydrate is considered inappropriate medication in the elderly due to QT<sub>c</sub>-prolongation. On intensive care units clonidine and recently dexmedetomidine are useful. At the moment there are no data indicating melatonin being effective for treatment of delirium. *Key words:* Delirium, old age, antipsychotics, cholinesterase inhibitors, benzodiazepines, clomethiazole, chloral hydrate, clonidine, dexmedetomidine, melatonin

**Literatur**

1. Al Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Wollmore-Goodwin SM, et al. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:687–94.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999;156:1–20.
3. Baumgartner GR, Rowen RC. Transdermal clonidine versus chlorthalidopexide in alcohol withdrawal: a randomized, controlled clinical trial. *South Med J* 1991;84:312–21.
4. Benkert O, Hippus H (Hrsg.). Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Auflage. Heidelberg: Springer, 2013.
5. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005194.
6. De Jonghe A, Kornevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment of circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1201–8.
7. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010;38:419–27.
8. Elie M, Boss K, Cole MG, McCusker J, et al. A retrospective, exploratory, secondary analysis of the association of antipsychotic use and mortality in elderly patients with delirium. *Int Psychogeriatr* 2009;21:588–92.
9. European Medicines Agency (2008). Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use Pursuant to Article 5(3) of Regulation EC No 726/2004, on conventional antipsychotics. EMEA/CHMP/590563/2008 EMEA/H/A-5.3.
10. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002;63:513–5.
11. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18:510–4.
12. Fischer P, Assem-Hilger E. Delir/Verwirrheitszustand. In: Förstl H (Hrsg.). *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie*. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2003.
13. Food and Drug Administration (2008). Increased risk of death in elderly patients taking conventional antipsychotics for dementia. FDA Med Watch Safety Alert. Antipsychotics, conventional and atypical. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110212.htm> (Zugriff am 19.03.2014).
14. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45:297–301.
15. Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg* 2002;94:338–9.
16. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2,453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013 published online; DOI: 10.1002/gps.3999.
17. Hewer W, Drach LM, Thomas C. Das Delir beim alten Menschen. *Der Neurologe und Psychiater* 2009;5:47–54.
18. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:543–51.
19. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, Kurosawa A, et al. Treatment of delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:289–92.
20. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157–65.
21. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropner D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:29–31.
22. Kretschmer R. *Notfallmedikamente von A–Z*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005.
23. 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;40:1966–73.
24. Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:311–4.
25. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002;43:61–2.
26. Liptzin B, Laki A, Garb JB, Fingerroth R, et al. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:1100–6.
27. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, et al. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:165–8.
28. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005594.
29. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006379.
30. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, et al. Dexmedetomidin and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206–17.
31. Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, Moglia A, et al. Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:33–7.
32. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An open-label study of quetiapine for delirium. *J Med Ass Thai* 2007;90:2158–63.
33. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright J, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:516–22.
34. McKeith I, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P, et al. (1992). Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 1992;305:673–8.
35. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BE, Meier CR, et al. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: How should institutions respond? *J Hosp Med* 2010;5:E8–16.
36. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:662–7.
37. Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, Yamamoto H, et al. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:275–82.
38. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:153–6.
39. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2010). Clinical Guideline 103. Delirium: diagnosis, prevention and management. [www.nice.org.uk/guidance/CG103/PublicInfo](http://www.nice.org.uk/guidance/CG103/PublicInfo).
40. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005063.
41. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005317.
42. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, et al. A pilot trial of quetiapine in the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:125–7.
43. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, et al.; MENDS Investigators. Effect of Dexmedetomidine versus Lorazepam on outcome in patients with sepsis: a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
44. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004;65:348–53.
45. Pfeiffer O, Degner D, Franz M. Schwere nächtliche Hypotonie unter Kombination von Prothipendyl mit Antihypertensiva. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:151–4.
46. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, et al. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: A randomized open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
47. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, et al.; SEDCOM Study Group. Safety and efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam. *JAMA* 2009;301:489–99.
48. Robin C, Trieger N. Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anaesth Prog* 2002;49:128–32.
49. Robinson BJ, Robinson GM, Malling TJ, Johnson RH. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:95–8.
50. Rote Liste. Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH, 2012.
51. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, Sunami T, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1316–21.

52. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:10–2.
53. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442–55.
54. Sheehan B, Karim S, Burns A. *Oxford Specialist Handbooks in Psychiatry. Old Age Psychiatry*. Oxford University Press, 2009.
55. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs. haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004;30:444–9.
56. Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anesth* 2011;4:169–73.
57. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, et al. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:549–53.
58. Van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376:1829–37.
59. Wetterling T. *Gerontopsychiatrie. Ein Leitfaden für Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001.
60. Wolter DK. Risiken von Antipsychotika im Alter, speziell bei Demenzen. Eine Übersicht. *Z Gerontopsychol Psychiatr* 2009;22:17–56.

## Termine

**26. April bis 3. Mai 2014**

**Philadelphia, P.A.**  
**AAN 2014 (Annual Meeting of the American Academy of Neurology)**  
 Information:  
<http://www.aan.com/conferences/2014-annual-meeting/>

**28. bis 30. April 2014**

**Berlin**  
**ISAD 2014**  
**Affective Disorders – Integrated Approaches for the 21st Century**  
 Information:  
<http://www.isadconference.com>

**3. bis 7. Mai 2014**

**New York, NY (USA)**  
**167th Annual Meeting of the American Psychiatric Society**  
 Information:  
<http://annualmeeting.psychiatry.org/>

**4. bis 9. Mai 2014**

**Nizza (Frankreich)**  
**STROKE 2014 (European Stroke Conference)**  
 Information: [www.eurostroke.org](http://www.eurostroke.org)

**14. bis 17. Mai 2014**

**Bonn**  
**52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.**  
 Information:  
[www.epilepsie2014.de](http://www.epilepsie2014.de)

**28. bis 31. Mai 2014**

**Marburg**  
**7th International Epilepsy Colloquium und International Epilepsy Course**  
 Information:  
[www.international-epilepsy-colloquium.com](http://www.international-epilepsy-colloquium.com)

**22. bis 26. Juni 2014**

**Vancouver (Kanada)**  
**29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology**  
 Information:  
<http://www.cinp2014.com>

**14. bis 18. September 2014**

**Madrid (Spanien)**  
**XVI. World Congress of Psychiatry**  
 Information:  
<http://www.wpamadrid2014.com>

## Kongresse · Symposien · Workshops

**15. bis 19. September 2014**

**München**  
**87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Neurowoche 2014**  
 Information: [www.neurowoche2014.de](http://www.neurowoche2014.de)

**16. bis 18. Oktober 2014**

**Rom (Italien)**  
**3rd International Congress on Borderline Personality Disorder and Allied Disorder**  
 Information:  
<http://borderline2014@cpo-hanser.de>

**28. bis 31. Mai 2015**

**Glasgow (Scotland)**  
**5th World Congress on ADHD From Child to Adult Disorder**  
 Information:  
<http://www.adhd-congress.org>

**14. bis 18. Juni 2015**

**Athen (Griechenland)**  
**12th World Congress of Biological Psychiatry**  
 Information:  
<http://www.wfsbp-congress.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>