

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**DFP/CME: Update Delir: Diagnose –
Ätiologie – Therapie // Update
Delirium: Diagnosis – Etiology –
Treatment**

Friedrich ME, Herz SV, Frey R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2022; 23 (2), 62-71

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

D
DGNR 2024

N
K
N

DEUTSCHE GESELLSCHAFT für NEUROREHABILITATION e. V.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT für NEUROTRAUMATOLOGIE und KLINISCHE NEUROREHABILITATION e. V.

10. Gemeinsame Jahrestagung der DGNR e. V. und DGNKN e. V.

28.–30. November 2024

DÜSSELDORF

www.dgnr-dgnkn-tagung.de



© CharlieNati | AdobeStock

Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie

M.-E. Friedrich¹, S. V. Herz¹, R. Frey²

Kurzfassung: Das Delir (Delirium) ist Ausdruck einer schweren akuten Funktionsstörung des Gehirns und hat immer eine organische Ursache. Unabhängig von der ursächlichen intrazerebralen oder systemischen Erkrankung bieten alle Delirien das gemeinsame klinische Bild der akuten und fluktuierenden Aufmerksamkeitsstörung, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit.

Im Folgenden werden die diagnostischen Kriterien erläutert und die Bedeutung des routinemäßigen Delir-Monitorings mittels kurzer Fremdbeurteilungsskalen zur Prävention und Erkennung unterstrichen. Epidemiologische Untersuchungen fokussieren auf hospitalisierte ältere Patienten und Intensiv-Patienten, die am häufigsten von einem Delir betroffen sind, insbesondere von der hypoaktiven Verlaufsform. Hypothesen zur allgemeinen Pathogenese des Delirs beinhalten eine Störung der Konnektivität der neuronalen Netzwerke durch pathologische metabolische und immunologische Prozesse. In der Therapie ist immer die Behandlung der organischen Ursache das Wichtigste, des Weiteren fürsorgliche nicht-medikamentöse Maßnahmen durch das medizinische Personal, für deren Wirksamkeit es auch Evidenz gibt.

Wir gehen auf die drei häufigsten Ursachen näher ein: Delir bei Demenz, Alkoholentzugsdelir, postoperatives Delir bzw. Delir an Intensivstationen. Es ist unstrittig, dass nur beim Alkoholentzugsdelir hohe Benzodiazepin-Dosierungen empfohlen werden. Das postoperative Delir wird am intensivsten beforscht, es gibt aber keine Evidenz für die Wirksamkeit eines

Antipsychotikums im Vergleich zu Placebo; die Verwirrtheit klingt damit nicht schneller ab. Nur zur Sedierung beim hyperaktiven Delirium (mit Agitation) können Haloperidol oder die besser verträglichen Antipsychotika der 2. Generation empfohlen werden. Zum Delir bei Demenz gibt es keine spezifischen psychopharmakologischen Studien; der Grund dafür sind differentialdiagnostische Probleme, Komorbiditäten und eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit. Zuletzt wird noch auf Delirien bei COVID-19 eingegangen.

Schlüsselwörter: Delir, Demenz, postoperatives Delirium, Alkoholentzugsdelirium, Intensivstation, Psychopharmakologie, COVID-19

Abstract: Update Delirium: Diagnosis – Etiology – Treatment. Delirium is classified as an organic mental disorder and indicates severe dysfunction of the brain. Irrespective of the etiological intracerebral or systematic disorders, delirium appears clinically with acute and fluctuating attention deficit disorder, impaired consciousness and mental confusion.

Subsequently the diagnostic criteria are illustrated and the meaning of routine delirium screening and monitoring based on short questionnaires is highlighted. Epidemiological studies focus on hospitalized elderlies as well as on patients from intensive care units, who are at high risk of suffering from delirium, especially from the hypoactive form of delirium. Hypotheses of the pathophysiology

of delirium include disrupted brain connectivity due to pathological metabolic and immunological processes. The most important task when treating delirium is the observance of medical causes, furthermore, the implementation of evidence based non-pharmacological interventions.

In this article, we comment on three main causes of delirium: delirium superimposed on dementia, delirium related to alcohol withdrawal and post-operative delirium. In fact, high dosages of benzodiazepines are only recommended for patients with alcohol withdrawal delirium. Significant research data are available for patients suffering from post-operative or intensive care unit delirium, but studies fail to find evidence for the effectiveness of anti-psychotics, as there is no faster reduction of mental confusion by prescribing antipsychotics as compared to placebo. Only for the sedation of agitated patients with hyperactive delirium, haloperidol or even better antipsychotics of the second generation are indicated. So far, there are no specific psychopharmacological studies and recommendations regarding delirium superimposed on dementia. This can be explained by methodological problems like co-morbidities and the ability to consent. Finally, we will give a short overview of delirium in patients with COVID-19. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2022; 23 (2): 62–71.**

Keywords: Delirium, dementia, alcohol withdrawal, intensive care unit, psychopharmacology, COVID-19

■ Diagnose

Ein Delir stellt eine interdisziplinäre Herausforderung an der Schnittstelle zwischen Psychiatrie und somatisch orientierten medizinischen Fächern dar und gilt als medizinischer Notfall. Das Delir ist eine organische Erkrankung mit einer primär psychiatrischen Symptomatik und entspricht dem klinischen Bild einer akuten organischen Psychose bzw. eines akuten organischen Psychosyndroms. Unterschiedliche Noxen können eine schwere akute Funktionsstörung des Gehirns bewirken und das gemeinsame Bild der akuten Verwirrtheit verursachen.

Die Hauptkriterien des Delirs sind die akute quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung, die sich als Aufmerksamkeitsstörung auswirkt. Quantitative Bewusstseinsstörungen entsprechen einer Bewusstseinsminderung (Somnolenz – Sopor

– Koma, in Abhängigkeit von den Weckschwellen). Qualitative Bewusstseinsstörungen entsprechen einer sog. Bewusstseins-trübung; es mangelt an Klarheit und es imponiert die Verwirrtheit. Box 1 bietet alle Kriterien des Delirs laut internationaler Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10: F05).

Box 1: Delir im ICD-10 (F05.0)

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit (auf einem Kontinuum zwischen leichter Bewusstseinsminderung und Koma; reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit auszurichten, aufrechtzuerhalten und umzustellen)
- Globale Störung der Kognition, Desorientiertheit, Denkstörungen, Merkschwäche, Wahrnehmungsstörungen (Verkennungen, Illusionen, optische Halluzinationen) und flüchtige Wahnideen
- Psychomotorische Störungen → hyperkinetische oder hypokinetiche Delirien
- Affektive Störungen wie Angst, Reizbarkeit oder Apathie
- Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Akuter Beginn und Schwankungen, Fluktuationen
- Zerebrale oder systemische Erkrankung wird vermutet
- Dauer < 6 Monate

Eingelangt am: 10.09.2021, angenommen nach Überarbeitung am: 12.01.2022

Aus der ¹Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinik Floridsdorf, Wien, und ²Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: A. o. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: richard.frey@meduniwien.ac.at

Box 2: Confusion Assessment Method (CAM) als Instrument zur Erkennung des Delirs

1. Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

- a. Gibt es Anzeichen für eine akute Veränderung des mentalen Status des Patienten?
 b. Fluktuierte das (veränderte) Verhalten während des Tages, d.h. hatte es die Tendenz aufzutreten und wieder zu verschwinden, oder wurde es stärker oder schwächer?

2. Aufmerksamkeitsstörung

Hatte der Patient Schwierigkeiten, seine Aufmerksamkeit zu fokussieren, z. B. war er leicht ablenkbar, oder hatte er Schwierigkeiten dem Gespräch zu folgen?

3. Formale Denkstörung

War der Gedankenablauf des Patienten desorganisiert oder zusammenhanglos, wie Gefasel oder belanglose Konversation, unklarer oder unlogischer Gedankenfluss oder unerwartete Gedankensprünge?

4. Veränderte Bewusstseinslage

Wie würden Sie die Bewusstseinslage des Patienten allgemein beschreiben? Ist das Bewusstsein getrübt?

- Hyperalert? Agitiert?
- Somnolent (schläfrig, leicht weckbar)?
- Soporös (erschwert weckbar)?
- Komatös (nicht weckbar)?

Werden die Kriterien 1a, 1b und 2 als vorhanden angegeben und dazu entweder 3 oder 4 oder beide mit ja beantwortet sind, kann auf die Diagnose eines Delirs geschlossen werden.

Box 3: Häufige Risikofaktoren für ein Delir

- Alter (65 Jahre plus), Cave: Immobilität, Gebrechlichkeit
- Demenz
- Delir in Anamnese
- Exsikkose
- Hohe Infektparameter
- Schwere Traumata (SHT, Polytrauma etc.), Schmerzen
- Protrahierter Aufenthalt an Intensivstation
- Polypharmazie, pro-delirogene Pharmaka, Benzodiazepine
- Substanzabhängigkeiten

Die Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und der Kognition sowie die formalen und inhaltlichen Denkstörungen führen zum Bild der Verwirrtheit. Die Wahnideen sind zu meist nur flüchtig, weil die Schwankungen der Symptomatik dem Patienten kaum die Zeit bieten, einen Wahninhalt zu organisieren. Das macht einen Unterschied zur schizophrenen Störung aus, in denen der Wahn häufig systematisiert auftritt. Interessant ist auch, dass die Halluzinationen im Rahmen eines Delirs primär optischer Natur sind, während sie beim schizophrenen Patienten viel eher akustisch sind.

Die psychomotorischen Störungen sind, wie man das polarisiert ausdrückt, entweder hypoaktiv/hypokinetisch/hypomotorisch – „still“ oder hyperaktiv/hyperkinetisch/hypermotorisch – „laut“ (englisch: hypoactive or hyperactive delirium).

Pathognomonisch sind die Fluktuationen, also der schwankende bzw. undulierende Verlauf des Delirs. Ohne dieses Cha-

rakteristikum lässt sich ein Delir gar nicht diagnostizieren. Prinzipiell sind Fluktuationen innerhalb all der genannten Symptome zu erwarten, also bezüglich Bewusstseinslage, Aufmerksamkeit, Kognition, Halluzinationen, Wahnphänomenen, psychomotorischen Auslenkungen und Schlafstörungen.

Hypoaktive Delirien sind häufiger als hyperaktive Delirien (außer bei Entzugssyndromen) und werden dabei leichter übersehen. Auch innerhalb der postoperativen Delirien, die am meisten beforscht werden, dominieren die hypoaktiven Delirien und machen sogar über 80 % aus [1]. Andererseits ist eine strikte Zuordnung eines einzelnen Patienten in hypo- oder hyperkinetisch in der klinischen Praxis nur in einer Momentaufnahme sicher möglich, weil im Verlauf auch zwischen diesen Polaritäten Fluktuationen zu erwarten sind.

■ Epidemiologie des Delirs

In Abhängigkeit von untersuchten Patientenstichproben und angewandten Screening-Instrumenten schwanken die publizierten Zahlen zur Inzidenz des Delirs deutlich. Das *Syndrom Delir* ist eine häufige, schwere Erkrankung, welche viel Aufmerksamkeit vom medizinischen Personal verlangt, weil es sonst v.a. im hypoaktiven Status unentdeckt bleiben kann. Die geschulte Anwendung von Testverfahren, z. B. der Confusion Assessment Method (CAM) [2] (Box 2), die für internistische und geriatrische Bereiche entwickelt wurde, kann einen wesentlichen Beitrag zur besseren Erkennung und Prävention leisten [3].

Übersichtsarbeiten zur Häufigkeit des Delirs im stationären Behandlungssetting unterschieden zwischen Prävalenz (vorhanden bei der Aufnahme, „present on admission“) und der Inzidenz (neu aufgetreten, „new onset“). Inouye et al. [4] berichteten bei hospitalisierten älteren Menschen von einer Prävalenz von 18–35 % bzw. Inzidenz von 11–14 % an allgemeinmedizinischen Stationen (inkl. Innere Medizin) sowie 25 % bzw. 20–29 % an geriatrischen Funktionseinheiten. Im Prinzip muss man die Prävalenz- und Inzidenzraten addieren, um eine Vorstellung von der Häufigkeit insgesamt zu erhalten; schließlich schreiben die Autoren, dass 29–64% der Patienten an solchen Stationen delirant sein dürften, und sie meinen, dass der Anteil nicht überschätzt ist, weil in etlichen Studien Ältere mit Demenz von der Analyse ausgeschlossen worden sind. Die Autoren führen auch an, dass Delirien das Risiko für Tod, Stürze, Funktionseinbußen und lange Pflegeaufenthalte in etwa verdoppeln.

Die Delir-Inzidenzen in Intensivstationen (Intensiv Care Unit, ICU) werden zwischen 19 und 82 % [4] oder auch zwischen 16 und 89 % [5] angegeben. Zum postoperativen Delir gibt es eine Übersicht, die 5–39 % für betroffen erachtet [6]. Hohes Alter, diverse körperliche Erkrankungen, Demenz, Unfälle mit Schädel-Hirn-Verletzungen, Operationen, intensivmedizinische Erfordernisse und Substanzabhängigkeiten erhöhen zweifellos das Risiko eines Delirs; obendrein führen Autoren auch die Gabe von Sedativa (Benzodiazepinen) als Risikofaktor an [7]. Eine Auswahl bietet die Box 3.

■ Ursachen des Delirs

Als Ursache oder Auslöser eines Delirs kommen so gut wie alle Erkrankungen in Frage, die sich direkt oder systemisch im

Tabelle 1: Auswahl an Delirauslösern

ZNS	Metabolisch	Kardiovaskulär	Infektiologisch	Intensivmedizin (ICU)	Toxisch (Intoxikation oder Entzug)	Psychoaktive Substanzen, Internistika
Epilepsien	Hypoxie	Hypo/Hypertonie	Pneumonie	Post-operativ	Alkohol	Anticholinerge Substanzen (z. B. typische Neuroleptika)
Enzephalitis	Hypo-/Hyperglykämie	Dehydratation	Harnwegsinfekt	Post-traumatisch	Sedativa, Benzodiazepine	Dopaminerge Substanzen (z. B. Levodopa)
Tumore	Anämie	Herzinsuffizienz	Virale Infekte	Respiratorische Insuffizienz, Beatmung	Stimulanzien	Lithium
Blutung	Elektrolytungleichung (v.a. Hyponatriämie)	Myokardinfarkt	Sepsis	Narkotika/Sedativa	Halluzinogene	Antikonvulsiva
Hirnfarkt	Hepatische Enzephalopathie	Herzrhythmusstörungen	Fieber	Sensorische Deprivation	Opiate	Antibiotika (v.a. Fluorchinolone), Chemotherapeutika
Demenzen	Urämie	Schock				Glukokortikoide, Immunsuppressiva
Autoimmunol. Geschehen	Hypo-/Hyperthyreose					Antiarrhythmika (z. B. Digitoxin)

Tabelle 2: Abgrenzung Delir/Demenz

	Altersdelir	Demenz
Symptombeginn	subakut	schleichend
Symptomverlauf, folgende Symptome	fluktuierend	stabil
– Bewusstsein	verändert	klar
– Aufmerksamkeitsstörung	prinzipiell	anfänglich nicht
– Orientierungsstörung	häufig	je nach Schweregrad
– Wahrnehmungsstörung/Halluzinationen	häufig	möglich
– Schlafstörung	häufig	möglich
– Störung der Psychomotorik	agitiert oder hypoaktiv	möglich

Gehirn auswirken können, wie dies der Tabelle 1 exemplarisch entnommen werden kann. Im Folgenden wird auf die drei häufigsten Ursachen des Delirs eingegangen.

Delir bei Demenz

Angesichts der Altersverteilung der Bevölkerung, der Häufigkeit der Demenz und der Annahme, dass jeder demente Mensch auch ein Delir erfahren wird, ist anzunehmen, dass die Demenz die häufigste Ursache für ein Delir ist. Für das Delir bei Demenz gibt es eine eigene Diagnose im ICD-10 (F05.1), aber keine eigens definierten Kriterien, die sich von jenen in Box 1 unterscheiden.

Die strukturelle Pathologie der Demenz in Gestalt einer degenerativen und vaskulären Schädigung des Gehirns kann selbst ein Delir verursachen (z. B. bei einem rezenten Infarkt, der eventuell ohne Herdsymptome subklinisch bleiben kann) oder eine Vulnerabilität bedingen, die schon bei einer relativ häufigen Noxe, wie etwa Flüssigkeitsmangel oder Hyperglykämie, zum akuten Überschreiten der Symptomschwelle bzw. zum klinischen Bild des Delirs führt.

Ein Delir bei Demenz kann als solches eingegrenzt werden, wenn man auf die akute Unterschiedsbildung in Hinblick auf Bewusstseinslage, Aufmerksamkeit, Orientierung, produktive Symptomatik, Schlafstörung und Psychomotorik achtet (Tabelle 2).

Zusammenfassend gibt es eine Schnittmenge insofern, als Demenz und Delir (evtl. mit einem protrahierten Verlauf) eine wichtige Differentialdiagnose darstellen, die Demenz einen Risikofaktor oder die Ursache für ein Delir darstellt und darüber hinaus jedwedes Delir die Neurodegeneration und damit die Entwicklung einer Demenz fördern kann [8].

Alkoholentzugsdelir

Ein Entzugssyndrom mit Delir beinhaltet neben den allgemeinen Kriterien auch einen ausgeprägten Tremor und eine vegetative Übererregung mit arterieller Hypertonie, Tachykardie und Schwitzen. Bei schwerer Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit kommt das am ehesten vor. Der relative oder absolute Entzug von Alkohol kann zum vital gefährdenden Delirium tremens (ICD-10: F10.4) führen; ein hohes Risiko haben Patienten mit hirnorganischen oder systemischen Begleiterkrankungen (z. B. hepatische Enzephalopathie) oder Entzugsanfällen. Schon im Prodrom (sog. „Prädelir“, vor der Verwirrung) imponieren Zittern, Angst, psychomotorische Unruhe und Schlafstörungen.

Auf die vital indizierte Therapie mit Benzodiazepinen beim Alkoholentzugsdelir wird weiter unten eingegangen. Auch das Entzugssyndrom von Benzodiazepinen kann mit einem Delir mit Tremor und vegetativer Auslenkung ablaufen (ICD-10: F13.4). Sowohl beim Alkohol-, als auch beim Benzodiazepin-Entzugssyndrom sind Patienten in Hinblick auf symptomatische Krampfanfälle (generalisiert, tonisch-klonisch) gefährdet.

Postoperatives Delir

Das postoperative Delir ist innerhalb der Chirurgie und Anästhesie gerne als „Durchgangssyndrom“ bezeichnet worden,

weil aus dem bekannten Auslöser und dem zeitlichen Ablauf ein Begriff abgeleitet wurde, der die Erfahrung und Erwartung widerspiegelt, dass die postoperative Verwirrtheit in der Regel innerhalb von Stunden bis zu wenigen Tagen spontan ohne Therapie abklingt. Ein so günstiger Verlauf darf aber nicht vorausgesetzt werden; nicht selten sind protrahierte Verläufe, Komplikationen und langwierige Nachwirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Delirs steigt mit dem zunehmenden Alter und mit dem zunehmenden Schweregrad der Operation auf 25 bis 50 % der Eingriffe (siehe oben).

Erfassung, Prävention

Zur klinischen Erfassung eines Delirs an einer Intensivstation ist die „Confusion Assessment Method“ für Intensiv Care-Units (CAM-ICU) [9] in der Routine gebräuchlich und auch in der Studienlandschaft zur strukturierten Verlaufskontrolle an Intensivstationen üblich. Sie stellt eine Adaptation an die CAM [2] dar. Zur Testung der Aufmerksamkeit wird der Patient bei der CAM-ICU beispielsweise aufgefordert, im Zuge der Nennung verschiedener Buchstaben ein Signal beim „A“ zu geben [8].

Das Kriterium der veränderten Bewusstseinslage wird an Intensivstationen auch im Kontext der CAM-ICU mit der bekannten „Richmond Agitation-Sedation Scale“ (RASS-Scale) erfasst, die im Minusbereich eine Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma beschreibt, aber im Plusbereich eigentlich die psychomotorische Auslenkung bis hin zur Agitation oder Aggression graduiert.

Ein anderer Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung ist der „4AT“, der die Beurteilung der Wachheit (Alertness; bei deutlich unnormaler Weckreaktion → 4 Punkte), der Orientierung (Abbreviated Mental Test mit Nennung von Alter, Geburtsdatum, ggw. Ort, Jahreszahl; ein Fehler → 1 Punkt, ≥ 2 Fehler → 2 Punkte), der Aufmerksamkeit (Attention, months backwards test; bei Fehlern → 1 Punkt, nicht durchführbar → 2 Punkte) und der fluktuierenden Symptomatik (Acute change or fluctuating course; ja → 4 Punkte) beinhaltet. Bei einem Score von 4 oder mehr Punkten lautet die Einschätzung: kognitive Beeinträchtigung, Delir möglich.

Intensivmedizinische Maßnahmen zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit für postoperative Delirien werden seit etwa 10 Jahren in der Literatur als „ABCDE-Bundle“ beschrieben. Dieses Maßnahmenpaket beinhaltet:

- rasches Erwachen (Awakening),
- rasche Entwöhnung vom Respirator (Breathing)
- optimierte Auswahl (Choosing) an Sedativa und Schmerzmittel,
- Erkennen eines Delirs (Delirium detection),
- frühzeitige Mobilisierung (Early mobility) und
- Einbindung der Familie (Family engagement and empowerment).

Es ist belegt, dass es durch ein solches ICU-Management zu einer Reduktion der Anzahl und Dauer von Delirien kommen kann [10–12].

Inouye et al. [13] haben eine vielbeachtete kontrollierte, prospektive Studie publiziert, in der sich gezeigt hat, dass ältere

hospitalisierte Patienten ein geringeres Delir-Risiko haben, wenn sie in Hinblick auf Kognition, Schlafhygiene, Mobilität, Sehen, Hören und ausreichend Flüssigkeitszufuhr in einem strukturierten Programm Unterstützung erfahren.

Komplikationen des postoperativen Delirs

Die Präanästhesie und die allfällige sogenannte „interne Freigabe“ mit einer präoperativen Optimierung der Therapie bestehender Erkrankungen sind auch zur Prävention des Delirs, welches durch verschiedenste Ursachen (Tabelle 1) mitverursacht sein kann, vorgesehen. Die Komplikationen des postoperativen Delirs sind längere Beatmungsdauer, längere stationäre Aufenthaltsdauer, im Falle eines hyperaktiven Deliriums Selbst- und Fremdgefährdung, im Falle eines hypoaktiven Deliriums eine erschwerte Aktivierung und Mobilisation.

Darüber hinaus sind kognitive Beeinträchtigungen über eine längere Zeit [14, 15] und eine höhere Mortalität [16, 17] beschrieben worden. Witlox et al. [18] haben eine Metaanalyse über sieben Studien zur erhöhten Mortalität nach einem Delirium im Vergleich zu Kontrollen ohne Delirium (714 versus 2243) bei Älteren publiziert. Die Nachbeobachtungszeit lag im Durchschnitt bei 23 Monaten. Währenddessen war die Wahrscheinlichkeit des Todes in der Gruppe der Post-Delir-Patienten (n = 217) fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

■ Pathophysiologie des Delirs

Weil unterschiedliche zerebrale Noxen das gemeinsame Bild des Delirs (akute Verwirrtheit) verursachen können, vermutet man schon seit über 100 Jahren eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke (Noxen-Unspezifität beim exogenen Reaktionstyp, Bonhoeffer K, 1912). In der Fachliteratur zur allgemeinen Pathophysiologie des Delirs sieht man den Ausgangspunkt vor allem in einer metabolischen Dysfunktionalität und/oder in systemischen Entzündungsprozessen, inkl. Neuroinflammation. In der Endstrecke führen die Stressoren zu einer gestörten strukturellen und funktionellen Konnektivität in den neuronalen Netzwerken des Gehirns [19] (Abbildung 1).

Über Hypoxie und/oder systemisch wirksame metabolische Auslöser oder schädigende Substanzen kann es zu einer globalen Beeinträchtigung des zerebralen Metabolismus kommen, der zu einer reduzierten oder zumindest veränderten Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern führt. Man postuliert ein Neurotransmitter-Ungleichgewicht insbesondere betreffend dopaminerger, cholinерger, glutamaterger und GABA-erger Neurone, weiters bezüglich Orexin-Neuropeptide aus dem Hypothalamus und den Orexin-Rezeptoren [20].

Dies lässt sich in klinischen Studien beim Menschen in vivo aber kaum nachweisen. Untersuchungsverfahren, die Einblicke in einzelne Aspekte der Transmittersysteme ermöglichen, gibt es (Positronen-Emissions-Tomographie, PET; Magnetresonanztomographie, MRS), aber wissenschaftliche Untersuchungen mit diesen Methoden sind bei den *a priori* akut und schwer erkrankten, nicht einwilligungsfähigen deliranten, unruhigen Patienten sehr schwer möglich. Für die klinische Routine haben diese aufwendigen und eingeschränkt verfügbaren bildgebenden Untersuchungsmethoden noch keinen Stellenwert in der Verlaufsbeschreibung des Delirs.

Das metabolische Ungleichgewicht führt zu einer Störung der synaptischen Kommunikation bzw. Konnektivität. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Elektroenzephalographie (EEG) lässt sich die Konnektivität unter-

suchen [21]. Durch eine Verschmelzung der funktionell bildgebenden und elektrophysiologischen Methoden ließen sich die Vorteile hoher räumlicher und hoher zeitlicher Auflösung kombinieren.

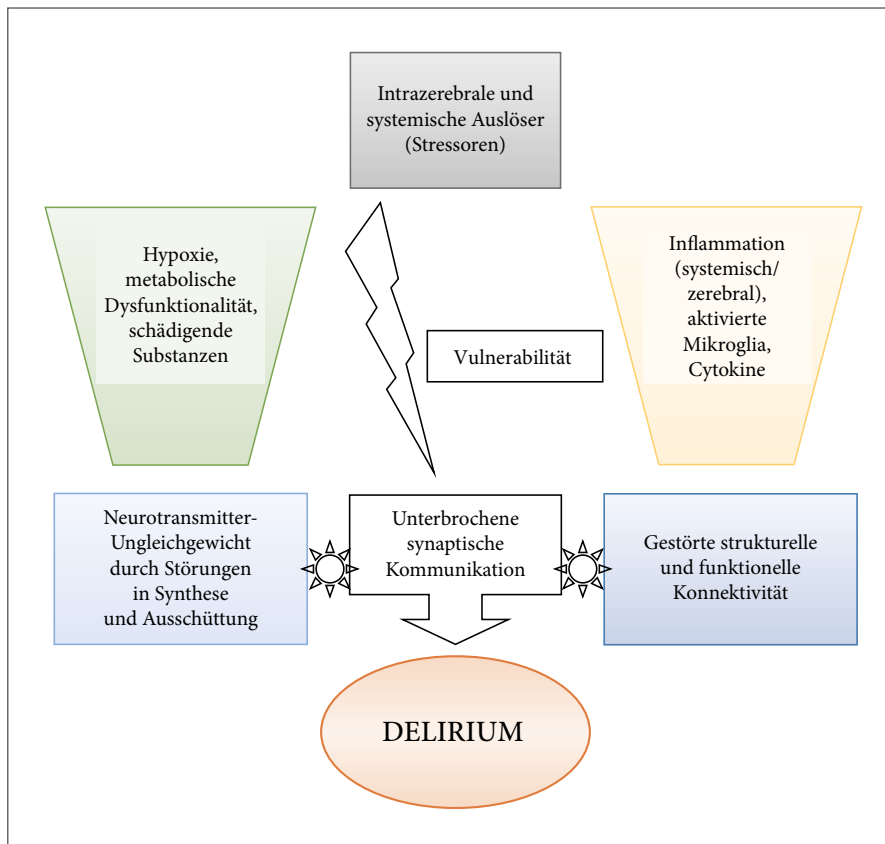


Abbildung 1: Vereinfachte, schematische Darstellung der Pathophysiologie des Gehirns: Diverse Auslöser, insbesondere solche, die metabolisch oder inflammatorisch am Gehirn wirksam sind, führen zu einer Imbalance im Transmittersystem und zu einer gestörten Konnektivität im Gehirn, wodurch es zum klinischen Bild des Delirs kommt.

Eine systemische Entzündung kann im Gehirn zu einer Aktivierung der Mikroglia und zu einem Anstieg intrazerebraler Zytokine [22] führen, wodurch es wiederum zu einer verringerten Konnektivität und Plastizität des Gehirnes kommt. Zur entzündlichen bzw. immunologischen Genese gibt es eigentlich nur einen praxisrelevanten Befund, nämlich, dass ein erhöhtes C-reaktives Protein ein Prädiktor für die Entstehung eines Delirs ist [23].

In der klinischen Routine ist eine kraniale Magnetresonanztomographie präoperativ machbar und tatsächlich zeigen Studien, dass Patienten mit kortikalen Infarkten und Hyperintensitäten in der paraventriculären weißen Substanz als Ausdruck lakunärer Hirninfarkte (Leukoaraiose) ein erhöhtes Risiko für postoperative Delirien haben.

Die Elektroenzephalographie ist ein aussagekräftiges und in der Routine praktikables Instrument zur Beschreibung der Hirnfunktion. Eine vermehrte Delta-Theta-Aktivität oder eine reduzierte Konnektivität im EEG sind charakteristisch für ein Delir. Darüber hinaus gibt es Studien, die zeigen, dass solche EEG-Veränderungen bei älteren Menschen prädiktiv für die Entwicklung eines Delirs während eines Krankenhausaufenthaltes sind [24]. Zum Delir-Management wurde der Deltascan Brain State Monitor® (Habel Medizintechnik) entwickelt, der mittels einer frontalen Ein-Kanal-EEG-Analyse das Auftreten polymorpher Deltawellen quantifiziert und 5-stufig graduiert. Die Stufen 3, 4 und vor allem 5 sprechen dann für ein Delir auf Basis eines Biomarkers (Delta-Wellen), beispielsweise auf Intensivstationen.

Therapie des Delirs

An erster Stelle steht die Therapie der Ursache bzw. des Auslösers, im Wesentlichen durch die somatische Medizin, wie Innere Medizin, Neurologie oder Intensivmedizin bzw. Anästhesie. Hier geht es speziell um schwierige differentialdiagnostische Überlegungen (Tabelle 1) und die Behandlung etwaiger Delir-auslösender Risikofaktoren (Box 3).

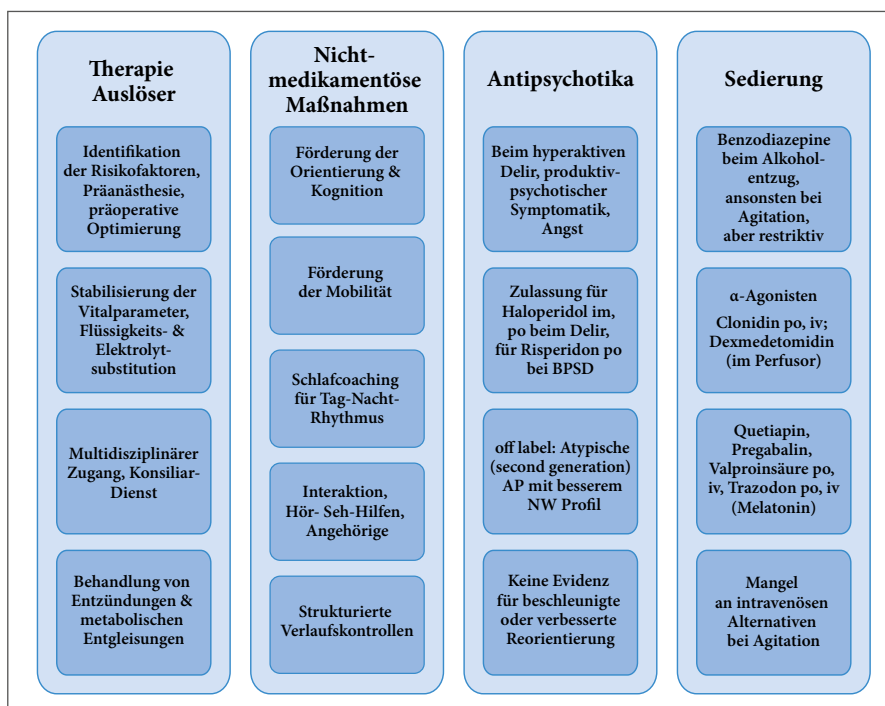


Abbildung 2: Allgemeine Säulen der Delirtherapie, begonnen mit der Therapie der Ursache bzw. Auslöser (AP = Antipsychotikum, NW = Nebenwirkung, BPSD = Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, iv = intravenös, im = intramuskulär, po = peroral)

Neben der Behandlung der Ursache und etwaiger Psychopharmaka sind die nicht-medikamentösen Maßnahmen des medizinischen Personals von großer Bedeutung (Abbildung 2). Nach dem zuverlässigen Erkennen des Delirs geht es hierbei um die Maßnahmen, die oben als Prävention beschrieben sind, nämlich das ABCDF-Bundle und Interventionen, die mit Inouye et al. [13] referenziert sind.

Psychopharmakologische Therapie des Delirs bei Demenz

Verhaltensbezogene und psychologische Symptome bei Demenz (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia = BPSD) treten sehr häufig auf. In einer Verlaufskaskade kommt es über die mnestiche Dysfunktion zur Desorientiertheit, psychotischen Symptomen (Wahrnehmungsstörungen, Wahnbildungen aufgrund falscher Interpretationen der äußeren Wirklichkeit), Ängstlichkeit und Agitation [25]. Hiermit gibt es die differentialdiagnostische Herausforderung zur Abgrenzung gegenüber dem Delir.

Antidementiva, d.h. Cholinesterasehemmer oder Memantin, sind die wesentliche Therapie bei BPSD, weil sie die kognitiven Störungen als ursächliches Substrat der BPSD verbessern können, aber sie haben keine akute Wirkung gegen Agitation oder Aggression. In dieser Indikation ist Risperidon das einzige Antipsychotikum der zweiten Generation, das für demente Patienten zugelassen ist. Verordnungen anderer Substanzen erfolgen „off-label“. Quetiapin eignet sich zur Sedierung und hat bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz und bei Parkinson-Syndrom einen besonderen Stellenwert. Aus der Reihe der Antidepressiva hat Trazodon positive Auswirkungen auf Verhaltensstörungen bei Demenz gezeigt.

Diese Psychopharmaka sind nicht nur bei BPSD, sondern in Kombination mit einer kausalen Therapie auch beim agitierten Delir bei Demenz sinnvoll anwendbar. Dazu gibt es allerdings keine spezifischen prospektiven klinischen Prüfungen – vermutlich wegen der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, der Stichprobenverzerrung durch unterschiedliche Komorbiditäten bzw. auslösende Faktoren und der Schwierigkeiten mit der Teilnahmebereitschaft und Einwilligungsfähigkeit bei Demenz.

Die plausible Hypothese einer Besserung der kognitiven Störungen des Delirs durch antidementive Cholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin) hat sich in randomisierten klinischen Studien im Kontext von Operationen leider nicht bestätigt; die Ergebnisse sind negativ, daher kann keine Empfehlung für den klinischen perioperativen Einsatz gegeben werden. Die Datenlage zur Therapie des Delirs bei Demenz (ICD-10: F05.1) mit Cholinesterasehemmern ist mit nur einer placebokontrollierten Studie und negativem Ergebnis extrem dünn [26]. Der Einsatz des Antidementivums Memantin (5–10 mg Tagesdosis), einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, ist beim Delir vielversprechend, aber Ergebnisse wurden noch nicht veröffentlicht.

Psychopharmakologische Therapie des Alkoholentzugssdelirs

Die Ursache des Delirs im genuinen psychiatrischen Fachgebiet kann eine Alkohol- oder Drogenintoxikation (Rauschsyndrom) oder ein Entzugssyndrom bei Substanzabhängigkeiten

sein. Wenn es sich um ein Entzugssyndrom mit Delir bei Alkoholabhängigkeit handelt, sind sehr hohe Benzodiazepin-Dosen erforderlich, um die vegetative Auslenkung, Tremor, Verwirrtheit, Agitation und Wahrnehmungsstörungen des Delirium tremens zu beherrschen. Innerhalb der Kreuztoleranz werden Alkoholabhängige quasi mit Benzodiazepinen substituiert. Dabei können Diazepam-Äquivalente von mehr als 100 oder 200 mg pro Tag kontinuierlich in Kurzinfusionen oder im Perfusor nötig sein. Neben Diazepam ist auch Lorazepam sowohl peroral als auch parenteral verfügbar (10 mg Diazepam entsprechen 2 mg Lorazepam).

Etliche Benzodiazepine werden durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert (z. B. Midazolam, Alprazolam, Triazolam). Dieses Isoenzym der Cytochrom-P450-Familie ist auch für den oxidativen Metabolismus von Diazepam zu Temazepam und weiter zu Oxazepam verantwortlich. Oxazepam ist zur peroralen Entzugsbehandlung eine gute, häufig angewandte Option. Sowohl Oxazepam als auch Lorazepam haben gegenüber Diazepam und anderen Benzodiazepinen den wesentlichen Vorteil, dass keine aktiven Metabolite entstehen und dadurch eine bessere Steuerbarkeit vor allem bei Leberschädigungen gegeben ist [27].

Die Benzodiazepine wirken auch antikonvulsiv, so dass die Gabe eines Antikonvulsivums im Entzugsdelir nicht obligat vorgeschrieben ist. Im nachfolgenden sukzessiven Benzodiazepin-Reduktionsschema werden allerdings Antikonvulsiva empfohlen. Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Levetiracetam können dafür verwendet werden. Carbamazepin kann als starker Induktor von CYP3A4 den Benzodiazepin-Abbau beschleunigen bzw. die Benzodiazepinwirkung beeinträchtigen. Auch die S3-Leitlinie der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen (Version 2020) geht im Kapitel 3.4.3.5 auf den hohen Benzodiazepin-Bedarf ein und empfiehlt darüber hinaus bei deliranten Syndromen mit Halluzinationen, Wahn oder Agitation die Gabe von Antipsychotika. Haloperidol hat zur Behandlung des Deliriums eine Zulassung, Risperidon wird gerne „off-label“ verwendet.

Die sympathikotone vegetative Auslenkung (Blutdruck, Puls) kann unterstützend gut mit Clonidin peroral oder intravenös behandelt werden. Dieser Alpha-2-Agonist wird seit vielen Jahren nicht nur als Antihypertensivum, sondern „off-label“ zur Sedierung adjuvant bei Entzugssyndromen neben Benzodiazepinen verwendet. Das verwandte modernere Dexmedetomidin, ebenfalls ein Alpha-2-Agonist, ist im ICU-Management intravenös im Perfusor mit Monitoring zur Sedierung zugelassen (siehe unten) und wird auf Intensivstationen beim Entwöhnen vom Respirator und bei Unruhezuständen bzw. Delirien breit angewendet.

Clomethiazol (Distraneurin®) hat in Deutschland eine lange Tradition als Psychopharmakon zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms, des Prädelirs und des Delirium tremens, während das Präparat in Österreich bereits vor mindestens 10 Jahren vom Markt genommen wurde. Clomethiazol hat als GABA-erge Substanz eine gute hypnotische und antikonvulsive Wirksamkeit, wobei sich die Dosierung wegen der kurzen Halbwertszeit von etwa 4 Stunden in peroraler oder intravenö-

ser Anwendung relativ gut titrieren lässt. Eine Kapsel enthält 200 mg Clomethiazol und bis zu 8 Stück innerhalb von 2 Stunden werden zur Delir-Behandlung empfohlen. Intravenös können auch Perfusoren zur Anwendung gelangen. Clomethiazol hat aber ein relativ hohes Abhängigkeitspotential und lässt sich im Unterschied zu Benzodiazepinen bei Überdosierung nicht antagonisieren. Auch die häufige Nebenwirkung einer verstärkten Speichel- und Bronchialsekretion ist problematisch und kann vor allem bei bettlägerigen Patienten zu Atemwegsbehinderungen und -entzündungen führen.

Die Malnutrition im Falle eines schweren chronischen Alkoholismus bringt auch einen Vitaminmangel mit sich. Ein Mangel an Thiamin (Vitamin B1) kann zu einem Wernicke-Korsakow-Syndrom mit den Symptomen einer Ophthalmoplegie, Ataxie, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit (Differentialdiagnose: Delir), Gedächtnisstörung, Hypotension und Hypothermie führen. Der Metabolismus von Glukose erfordert Thiamin als essentiellen Kofaktor und Kohlenhydratzufuhr kann ein akuter Auslöser des lebensgefährlichen Zustandsbildes sein (insbesondere parenterale Ernährung, Glukose-Infusionen). Daher ist bei Alkoholkranken in schlechtem Allgemeinzustand im stationären Setting schon die prophylaktische Gabe von Thiamin-Infusionen ratsam. Jedenfalls müssen die Thiamin-Infusionen beim Alkoholentzugsdelir und/oder beim Verdacht auf Wernicke-Korsakow-Syndrom erfolgen [27]. Empfohlen werden für 3 bis 5 Tage (mindestens) je 500 mg Thiamin i.v. oder sogar ähnlich hohe Dosierungen bis zum Erreichen eines stabilen oralen Kostaufbaus. Es gibt keinen Konsensus zur Dosierung und Dauer auf Basis randomisierter kontrollierter Studien. Die Laboruntersuchung zum Vitamin-B1-Spiegel (Thiamin, Thiaminpyrophosphat) ist leider keine Routineleistung.

Malnutrition bei Alkoholabhängigkeit geht nicht selten auch mit einem Magnesiummangel einher, der leicht durch eine Blutabnahme objektiviert werden kann. Über die perorale Substitution hinaus empfiehlt sich in diesem Fall im stationären Setting die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat 400 mg 1–2× täglich zumindest bis zum Ausgleich der Elektrolytbilanz. Magnesiumsulfat senkt die Herzfrequenz und wirkt antiarrhythmisch, wobei es einer QTc Verlängerung entgegen wirkt. Es kann also nützlich sein, wenn man Magnesiumsulfat als Komedikation zu Antipsychotika wählt, welche potentiell QTc prolongieren können. Magnesiumsulfat kann in hoher Dosierung auch die Wirkung von Sedativa verstärken. Abgesehen von der nahe liegenden Substitution bei Hypomagnesiämie gibt es aber keine Evidenz für eine Wirksamkeit im Einsatz beim Alkoholentzugsdelir [27].

Psychopharmakologische Therapie des postoperativen Delirs und ICU-Delirs

Antipsychotika

In der Behandlung des postoperativen Delirs und der Delirien, die insgesamt auf Intensivstationen auch im Rahmen interner Erkrankungen von Herz und Lunge usw. auftreten (ICU-Delirien), hat die Anwendung von Antipsychotika so gut wie keine Evidenz. Somit schreiben Wilson et al. 2020 in einem Nature-Review [22] in der Zusammenfassung, dass pharmakologische Behandlungen des Delirs, auch durch Antipsychotika, nicht wirksam sind, was eine substantielle Lücke im Verständ-

nis der Pathophysiologie des Delirs widerspiegelt. Auch diese Publikation kommt aus der Gruppe um den Seniorautor Wesley Ely aus dem Critical Illness, Brain Dysfunction and Survivorship (CIBS) Center der Vanderbilt University; Nashville, Tennessee, USA. Diese Autorengruppe hat auch Komplikationen des postoperativen Delirs beschrieben (siehe oben) und seit 2010 wesentliche prospektive, placebokontrollierte Studien mit Antipsychotika beim postoperativen ICU-Delir geboten.

Zuletzt gab es die vielbeachtete Publikation von Girard et al. [1]. In dieser multizentrischen Studie wurden ab 2010 in 16 Zentren insgesamt 20.914 Patienten gescreent, um schließlich in drei Gruppen mit jeweils etwa 190 Patienten randomisiert, verblindet intravenös mit Haloperidol (maximal 20 mg), Ziprasidon (maximal 40 mg) oder Placebo zu behandeln. Die Patienten waren vor der ICU-Aufnahme gefragt worden, ob sie im Falle eines Delirs mit der randomisierten Behandlung einverstanden sein würden. Ausschlusskriterien waren z. B. eine Demenz oder eine QTc-Verlängerung. Innerhalb der insgesamt eingeschlossenen 566 Patienten gab es keine Gruppenunterschiede bezüglich der Anzahl der Tage ohne Delir oder ohne Koma während der ersten 14 Tage und auch keine Unterschiede bezüglich der Überlebensrate über 30 bis 90 Tage. Aus psychiatrischer Sicht ist es besonders bemerkenswert, dass 88 % der Patienten laut CAM-ICU ein hypoaktives (stilles) Delir hatten. Außerdem muss auch die Schwere der Grunderkrankung dieser ICU-Patienten berücksichtigt werden, so dass es nicht wundern muss, dass die beiden Antipsychotika Haloperidol und Ziprasidon nicht effektiv genug waren. Tatsächlich zeigte die Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensraten, dass in allen 3 Gruppen innerhalb von 15 Tagen 25 % der Patienten verstorben sind und nach 60 bis 90 Tagen etwa 30 %. Das lässt sich durch die schwere Grunderkrankung erklären und sekundär womöglich durch das Delir. Es ist die größte von insgesamt 6 prospektiven placebokontrollierten Studien mit Antipsychotika zur Behandlung eines postoperativen Delirs. Sie wurden zwischen 2010 und 2019 publiziert und bieten allesamt negative Ergebnisse. Eine Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass Antipsychotika den Schweregrad und die Mortalität von Delirien an der Inneren Medizin, Chirurgie und Palliativmedizin nicht signifikant bessern; die Autoren bemängeln aber, dass die Delir-Dauer in den Studien nicht als Zielvariable berücksichtigt wurde [28].

Frühere und vereinzelte rezente Studien bieten einen Vergleich zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika der zweiten Generation (SGAP) ohne Placebo-Kontrolle. Im Wesentlichen erachten sie die SGAP für äquipotent und besser verträglich [29]. Der Vergleich mit Haloperidol liegt nahe, weil Haloperidol seit vielen Jahren als klassisches Neuroleptikum eine Zulassung zur Behandlung des Delirs hat. Zu beachten ist, dass die intravenöse Applikation von Haloperidol seit 2010 mit Warnhinweisen wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht mehr empfohlen wird, sondern nur intramuskulär oder peroral. Umso mehr bietet sich an, dass in der Therapie des Delirs die modernen, besser verträglichen Antipsychotika „off-label“ eingesetzt werden. In der Auswahl sollte z. B. berücksichtigt werden, dass Risperidon eine Zulassung bei anhaltender Aggression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hat (siehe oben) und somit immerhin ein etabliertes Anwendungsgebiet innerhalb der organischen Psychosyndrome ge-

geben ist. Eine Off-label-Anwendung von Amisulprid macht Sinn bei einer Leberinsuffizienz, weil die Substanz ausschließlich renal ausgeschieden wird. Aripiprazol gilt als Antipsychotikum mit der geringsten QTc-verlängernden Nebenwirkung, daher empfiehlt sich die Substanz bei verlängerten QTc-Zeiten im EKG und bei Herzrhythmusstörungen generell. Aripiprazol ist auch günstig bei einer Niereninsuffizienz, weil die Substanz nahezu ausschließlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird. Quetiapin wird ebenfalls fast ausschließlich und rasch über die Leber metabolisiert; Quetiapin ist eine viel genutzte Off-label-Option beim Delir mit hohem Sedierungsaufwand und einer Empfindlichkeit für Antipsychotika-induzierte extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen oder beim Morbus Parkinson.

In Hinblick auf die Anwendung von Antipsychotika beim Delir an Intensivstationen oder generell bei Delirien, die durch schwere Erkrankungen verursacht sind, kann man in Kenntnis der gegebenen Literatur zusammenfassen, dass Antipsychotika nur indiziert sind, wenn ein hyperaktives Delir vorliegt. Dann können sie dem Patienten helfen, indem sie anxiolytisch, sedierend und *sui generis* antipsychotisch wirken. Diese Empfehlung lässt sich leicht aussprechen, weil Antipsychotika zur Sedierung bei Erregungszuständen bzw. bei Agitation geeignet sind [25]. Geprüft wurde dies insbesondere in der Behandlung der Schizophrenie. Die SGAP sind eindeutig zur akuten Sedierung („Rapid Tranquilization“) indiziert und es gibt keine Evidenz für eine schadhafte Wirkung beim Delir. Bei einem hypoaktiven Delirium sind Antipsychotika nicht indiziert, man darf sich von einem Antipsychotikum nicht erwarten, dass die Bewusstseinsstörung, die Aufmerksamkeitsstörung, die Kognition, also die Kernsymptome des Deliriums, gebessert werden können [28].

Dexmedetomidin, Benzodiazepine

Eine gute Evidenz gibt es für die sedierende Wirkung von Dexmedetomidin intravenös (0,2–1,4 µg/kg/h im Perfusor) an Intensivstationen. Die Substanz (Dexdor®) hat diesbezüglich einen zugelassenen Anwendungsbereich und es gibt etliche Studien, die in Hinblick auf den Outcome bei einem Delirium die Überlegenheit von Dexmedetomidin im Vergleich zu Benzodiazepinen zeigen ([30], eine Metaanalyse zu 25 Studien, n = 3240). Hingegen gilt es als Lehrmeinung, dass Benzodiazepine bei Delirien, insbesondere bei älteren oder gar dementen Patienten, nur sehr sparsam und bei starker Agitation eingesetzt werden sollen [31, 32]. Dennoch werden sie in der klinischen Routine bzw. im Konsiliar-Liaison-Dienst durch Psychiater beim Delirium mehr verwendet, als es die Literatur empfiehlt. Aber man muss sich bewusst sein, dass man von einem vigilanzmindernden Präparat nicht erwarten darf, dass es die Delirdauer verkürzt; es wird damit lediglich die Agitation gebessert, aber das Delir eventuell sogar verlängert. Die Ausnahme bildet hierbei das Entzugsdelir (siehe oben).

Ausblick

Es ist wäre extrem lohnend, wenn ein Präparat entwickelt wird, das eine bewiesene Wirksamkeit in der Behandlung des Deliriums bietet. Die Off-label-Anwendung von Antidementiva, welche intuitiv helfen müssten, weil sie das Gedächtnis und die Kognition stützen, hat sich nicht durchgesetzt, weil kontrollierte Studien negativ ausgingen. Pregabalin wird zunehmend

„off-label“ verwendet, weil es beim hyperaktiven Delirium wegen seiner anxiolytischen und sedierenden Wirkung helfen kann, Benzodiazepine einzusparen. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des Deliriums wird die selektive Anwendung oder Entwicklung von Präparaten zur Behandlung des Deliriums, im Idealfall auch des hypokinetischen Deliriums, begünstigen.

■ **Delir und COVID-19**

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) ist eine virale Erkrankung, verursacht durch das neuartige Corona-Virus („severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2“ = SARS-CoV-2), welche im Spätjahr 2019 zuerst beschrieben und durch die World Health Organization (WHO) zu einer Pandemie deklariert wurde. SARS-CoV-2 kann typischerweise schwere Krankheits-symptome im Respirationstrakt verursachen, es gibt aber auch eine systemische Beteiligung mit neurologischen Komplikationen [33]. Im Rahmen von COVID-19 besteht ein hohes Risiko eines Delirs. Die Prävalenz unter Patienten der ICU beträgt in der Übersicht 65–80 %, davon zeigt der Großteil (87 %) das Bild eines hypoaktiven Delirs [33]. Im fluktuierenden Verlauf sind aber erfahrungsgemäß schwere Angst- und Unruhezustände häufig. Das Risiko eines Delirs bei hospitalisierten Patienten wird überwiegend mit dem Alter und bestehenden Vorerkrankungen in Verbindung gebracht, insgesamt bietet die Literatur aber Hinweise für eine höhere Prävalenz unter Patienten mit COVID-19 als unter Patienten mit anderen Diagnosen. Ein Delir im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher [33]. Das altersassoziiert steigende Risiko für die Entwicklung eines Delirs sowie für die mit COVID-19 verbundenen Komplikationen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) machen während der COVID-19-Pandemie ältere Erwachsene besonders vulnerabel für verlängerte Krankenhausaufenthalte sowie längere Behandlungsdauer auf der ICU [34].

Die Ätiologie eines Delirs im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion ist multifaktoriell [33]. Die Literatur liefert sowohl Hinweise auf direkte Auswirkungen des Virus durch Invasion in das zentrale Nervensystem oder Induktion inflammatorischer Mediatoren im ZNS, als auch auf indirekte Faktoren wie mechanische Ventilation, Sedierung, Immobilisation und soziale Isolation, sowie Komplikationen von COVID-19 wie ARDS, systemische Inflammation, Hypoxie und Multiorganversagen. Zur Vorbeugung eines schlechten Outcomes und erhöhter Mortalität sind die Prävention und rasche Detektion eines Delirs unter der Risikopopulation älterer Erwachsener ausschlaggebend. Dies wird jedoch im klinischen Alltag unter Pandemie-Bedingungen durch Personalmangel, durch die Schutzausrüstung zur Infektionsprophylaxe, durch soziale Isolation und reduzierten Kontakt mit Angehörigen erschwert. Duggan et al. [34] schlagen Maßnahmen wie das Involvieren Angehöriger durch elektronische Medien (zur Beruhigung des Patienten, Hilfestellung zur Basiserfassung der Kognition und Kommunikation) sowie visuelle und verbale Orientierungshilfen vor. Weitere präventive Maßnahmen entsprechen den generellen Prinzipien der Delirprophylaxe, nämlich Vermeidung von Anticholinergika und tiefer Sedierung, adäquate Schmerztherapie etc.

Es gibt zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine klaren Empfehlungen bezüglich pharmakologischer Strategien, im Allgemeinen wird der Einsatz von Lorazepam bei Angst und Agitation sowie zumeist der Einsatz von Haloperidol zum Management des Delirs vorgeschlagen [33]. In dem Übersichtsartikel wird ein interessanter Fallbericht [35] erwähnt, der eine 70-jährige Patientin mit einem COVID-19-assoziierten Delir beschreibt. Darin werden neben Haloperidol auch Valproinsäure (bis zu 2000 mg/Tag oral oder intravenös), die beiden Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin (intravenös) und Guanfacin (bis zu 3 mg/Tag oral), der Orexin-Antagonist Suvorexant (bis zu 20 mg/Tag oral) sowie Melatonin (bis zu 15 mg nachts oral) empfohlen und diskutiert. Diese Substanzen wurden bereits früher in Arbeiten zum ICU-Delir (nicht COVID-19 assoziiert) experimentell mit einem guten Link zur Pathophysiologie des Delirs geprüft [29]. Suvorexant [36] ist in den USA als Belsomra® seit 2014 immerhin bei Schlafstörungen zugelassen. Andererseits ist diese Kasuistik [35] ein Beispiel für Polypharmazie, welche für sich ein Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines Delirs ist. Insbesondere kann es durch Entzündungsvorgänge zu Veränderungen des Arzneistoffmetabolismus und zur Hemmung des Abbaus von Psychopharmaka kommen [37], sodass der Wirkstoffspiegel ansteigen kann. Die Kontrolle des Wirkstoffspiegels im Serum (drug monitoring) und allenfalls relativ niedrigere Dosierungen sind also angezeigt.

■ Interessenkonflikt

Richard Frey hat von Lundbeck Honorare für Vorträge bezogen, von Janssen für Vorträge und Beratungstätigkeit.

Literatur:

- Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 2506–16.
- Inouye SK. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. *Ann Int Med* 1990; 113: 941–8.
- Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017; 318: 1161–74.
- Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski J. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911–22.
- Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs* 2012; 72: 1457–74.
- Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med* 2017; 22: 387–97.
- Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26: 277–87.
- Spies M, Frey R, Friedrich M-E, Kasper S, Baldinger-Melich P. Delir – ein evidenzbasierter Überblick. *Wien Klin Wochenschr Educ* 2019; 14: 1–17.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286: 2703–10.
- Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness – crossing the quality chasm. *Chest* 2010; 138: 1224–33.
- Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 51–65.
- Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med* 2019; 47: 3–14.
- Inouye SK, Bogardus Jr ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669–76.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369: 1306–16.
- Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30–9.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753–62.
- Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g6652.
- Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, et al. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 443–51.
- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 210–20.
- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 1428–57.
- Shafi MM, Santaronechi E, Fong TG, et al. Advancing the neurophysiological understanding of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1114–8.
- Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehavi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 90.
- Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, et al. High C-reactive protein predicts delirium incidence, duration, and feature severity after major non-cardiac surgery. *Am Geriatr Soc* 2017; 65: e109–e116.
- Boord MS, Moezbi B, Davis D, Ross TJ, et al. Investigating how electroencephalogram measures associate with delirium: A systematic review. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 246–57.
- Kasper S, Baranyi A, Eisenburger P, Erfurth A, Ertl M, Frey R, et al. Die Behandlung der Agitation beim psychiatrischen Notfall. *Konsensus-Statement – State of the art 2013*. *Clinicum neuropsych* 2013; Sonderausgabe November.
- Yu A, Wu S, Zhang Z, Denning T, Zhao S, Pinner G, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012494.
- Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, et al. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 86–119.
- Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD005594.
- Friedrich ME, Kasper S, Frey R. DFP-Literaturstudium: Die Psychopharmakologie des Delirs. *Delir: interdisziplinäre klinische Herausforderung*. *Clinicum neuropsych* 2018; 5: 10–1.
- Ng KT, Shubash CJ, Chong JS, et al. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019; 74: 380–92.
- Loneragan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006379.
- Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41: 30–8.
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, et al. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res* 2021; 141: 110350.
- Duggan MC, Van J, Ely EW. Delirium assessment in critically ill older adults: considerations during the COVID-19 pandemic. *Crit Care Clin* 2021; 37: 175–90.
- Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-associated hyperactive intensive care unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report. *Psychosomatics* 2020; 61: 544–50.
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for delirium prevention in 948 patients with delirium risk factors. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m12865.
- Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Toto S. Psychopharmakotherapie in Zeiten der Covid-19-Pandemie. *Der Nervenarzt* 2020; 91: 604–10.

Dr. Michaela-Elena Friedrich, MSc



Promotion an der Medizinischen Universität Wien und dem Kings College London. Von 2004 bis 2019 war sie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Wien tätig. Als Oberärztin leitet sie derzeit die Station für Transitionspsychiatrie an der Klinik Floridsdorf in Wien. Zum Forschungsschwerpunkt Delir kooperiert sie auch mit dem Institute of Psychiatry in London.

Dr. Sarah Vanessa Herz



Geboren in Heidelberg, Studium der Humanmedizin in Wien, Diplomarbeit und Publikation im Bereich Kinder-Jugend-Psychiatrie, ist derzeit im letzten Ausbildungsjahr zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin an der Klinik Floridsdorf, Wien.

A. o. Univ.-Prof. Dr. Richard Frey



Promotion an der Medizinischen Universität Wien, seither an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Wien beschäftigt. Über 20 Jahre lang leitete er bis 2019 die Psychiatrische IMC der Klinik. Er ist stellvertretender Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie und hatte zwischenzeitlich von Oktober 2019 bis April 2021 die interimistische Leitung über. Im Forschungsschwerpunkt geht es ihm im Wesentlichen um schwierig zu behandelnde psychiatrische Zustandsbilder.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Universitätsklinik für Psychiatrie Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München
Priv.-Doz. DDr. Sabrina Mörkl, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

meindfp.at **akademie der ärzte**

Aktuelles E-Learning DFP-Konto SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning
 ▶ Fortbildungen
 ▶ Statistik

DFP-Konto
 ▶ Übersicht
 ▶ Kontodetails
 ▶ Punkte buchen
 ▶ Diplome

Update Delir: Diagnose – Ätiologie – Therapie

AUTOR
M.-E. Friedrich, S. V. Herz, R. Frey

[Abmelden](#)
Dr. Max Mustermann
 Arztnummer: t68880-30
[Stammdaten ändern](#)
[Übersicht](#)

Schnelleinstieg
 » Fortbildungen suchen
 » Veranstaltungen
 » E-Learning Angebot
 » ÖÄK-Arztnummer abfragen

1. Welche Aussage zum Delir stimmt nicht?
 a) Ein Delir ist ein medizinischer Notfall mit Bewusstseinsstörung.
 b) Für die Behandlung des Delirs braucht man immer ein psychiatrisches Konsilium.
 c) Das Delir hat immer eine organische Ursache.
 d) Im Kontext der Ätiologie gibt es während der vergangenen 30 Jahre die meisten wissenschaftlichen Untersuchungen zum postoperativen bzw. ICU-Delir.

2. Immer indiziert sind Antipsychotika bei welchem Syndrom?
 a) Akute Sedierung bei produktiv psychotischer Symptomatik und Agitation
 b) Alkoholentzugsdelir
 c) Vorbeugung einer Demenz-assoziierten Verhaltensstörung
 d) Postoperatives ICU Delir

3. Zum postoperativen Delir-Management gibt es das „ABCDEF-Bundle“. Welche Aussage/n ist / sind richtig?
 a) Buchstabe E: Early mobility
 b) Buchstabe F: Family engagement
 c) Buchstabe A: Agitation tranquilization
 d) Buchstabe D: Delirium detection

4. Welche beiden Kriterien müssen bei der Confusion Assessment Method (CAM) für die Feststellung eines Delirs obligat erfüllt sein?
 a) Veränderte Bewusstseinslage und formale Denkstörung
 b) Verwirrtheit, Agitation
 c) Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf sowie formale Denkstörung
 d) Aufmerksamkeitsstörung sowie akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

5. Welche Aussagen zum Benzodiazepin-Einsatz beim Delir sind richtig?
 a) Beim hyperaktiven Delir (Agitation) lassen sich Benzodiazepine in Kombination mit einem Antipsychotikum verantworten.
 b) Sie sind lebensrettend beim Alkoholentzugsdelir.
 c) Sie eignen sich ideal zur Beatmungsentwöhnung (Weaning) an Intensivstationen.
 d) Sie gelten als delirogene Psychopharmaka.

6. Welche Aussagen können in diesem Artikel als „Take Home Messages“ gewertet werden?
 a) Die suffiziente Behandlung des Delirs erfordert immer Psychopharmaka.
 b) Medizinisches Personal sollte validierte Testverfahren verwenden, v.a. um die relativ häufigen hypoaktiven Delirien nicht zu übersehen.
 c) Das Delir ist eine psychiatrische Erkrankung, die immer gemeinsam mit der ursächlichen Erkrankung dokumentiert und behandelt werden muss.
 d) Die Komplikation eines Deliriums verschlechtert die Prognose und erhöht die Mortalität, wofür es v.a. bei Älteren eine klare Evidenz gibt.

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter
<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)