

Behandlungsstandard (SOP)

Delir

1. Ziel und Zweck

Ziel dieses Standards ist die leitliniengerechte Behandlung des nicht Alkohol-assoziierten Delirs und des Alkoholentzugsdelirs bei Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen.

2. Geltungsbereich

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

3. Verantwortlichkeit

Ärzte und Ärztinnen der Klinik für Neurologie

4. Abkürzungen

KI	Kontraindikation
SOP	Standard Operating Procedure

5. Hintergrund

5.1 Klinische Relevanz

Ein akut auftretender Verwirrtheitszustand oder ein akutes Delir werden bei der stationären Behandlung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie z.B. einem Schlaganfall heute häufiger beobachtet als noch vor ein bis zwei Dekaden. Grund dafür ist das zunehmende Alter der Patienten, welches für das Auftreten eines Delirs prädisponierend ist. Dementsprechend spielen in der Neurologie ein Alkoholentzug oder ein Entzug psychotroper Substanzen – typische Ursachen eines Delirs während der Krankenhausbehandlung jüngerer Patienten – gegenüber Faktoren wie Infektionen, Stoffwechsel-/Flüssigkeitshaushaltsstörungen oder neurodegenerativen Erkrankungen heute eine geringere Rolle. Ein Delir erhöht gerade bei älteren Patienten substanziell die Mortalität und das Auftreten kognitiver Langzeitschäden, sodass dessen frühzeitige Erkennung und Behandlung von großer prognostischer Bedeutung ist.

5.2 Definition und Klassifikation

Obligate Hauptsymptome eines Delirs sind (1) der akute Beginn und fluktuierende Verlauf eines Verwirrtheitszustandes, (2) eine Aufmerksamkeitsstörung und (3) eine Bewusstseinsstörung und/oder kognitiv-emotionale Störungen. Bei der *hyperaktiven Form des Delirs* bestehen zudem eine gesteigerte motorische Unruhe (sowie oft inhaltliche Denkstörungen), beim *hypoaktiven Delir* eine motorische (und kognitive) Verlangsamung bis hin zur Antriebslosigkeit und Apathie. Mischformen beider Ausprägungen sind häufig.

Kernsymptome eines Alkoholentzugsdelirs als Folge eines chronischen Alkoholismus sind quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen und kognitive Defizite. Die Ausprägungen inhaltlicher

Denkstörungen, vegetativer, neurologischer und internistischer Symptome nehmen dabei vom *unvollständigen Entzugsdelir (Entzugssyndrom)* über das *vollständige Entzugsdelir (manifestes Delir)* bis zum *lebensbedrohlichen Entzugsdelir (sehr schweres Delir)* zu. Ist das Entzugssyndrom durch vorübergehende Halluzinationen oder leichte vegetative Symptome sowie fakultativ Grand-mal-Anfälle gekennzeichnet, so treten beim manifesten Entzugsdelir Aufmerksamkeits-, Bewusstseins-, Orientierungs- und/oder affektive Störungen, eine halluzinatorische Psychose, vegetative Entgleisung und Symptome einer metabolischen Entgleisung auf. Das lebensbedrohliche Entzugsdelir zeigt zusätzlich kardiale und pulmonale Komplikationen, eine Hyperthermie und eine schwere quantitative Bewusstseinsstörung.

5.3 Ursachen und kausale Therapie

Anhand von (Fremd-)anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung, Laboruntersuchungen und spezifischen Zusatzuntersuchungen sollte die Art der organischen Ursache eines Delirs ermittelt oder zumindest wahrscheinlich gemacht werden, da deren Diagnose eine kausale Therapie ermöglicht. Häufige Ursachen sind hierbei eine Demenz/neurodegenerative Erkrankungen, Medikamentennebenwirkungen, Noxen, Infektionen, Elektrolyt- und Stoffwechselstörungen (Niere, Leber, Schilddrüse, Glukose) und akute zerebrale Erkrankungen (vaskulär, epileptisch, entzündlich).

5.4 Symptomatische Pharmakotherapie

Da die Wirkung einer kausalen Behandlung erst mit einer gewissen Latenz eintritt und/oder eine kausale Behandlung nicht für jede organische Ursache möglich ist, die Häufigkeit kognitiver Langzeitschäden aber mit der Dauer eines Delirs zunimmt, sollte zügig eine symptomatische Pharmakotherapie initiiert werden. Die symptomatische Pharmakotherapie des nicht Alkohol-assoziierten Delirs unterscheidet sich erheblich von der des Alkoholentzugsdelirs, sodass diese Ursachen-Klassifizierung vor Beginn der Therapie erforderlich ist.

5.4.1 Nicht Alkohol-assoziiertes Delir

Für die Behandlung des nicht Alkohol-assoziierten Delirs werden nachfolgende Neuroleptika und Dosierungen empfohlen. Im Gegensatz zum Alkoholentzugsdelir sollte auf Benzodiazepine wegen deren paradoxer Wirkung insbesondere bei älteren Patienten verzichtet werden.

Nicht Alkohol-assoziiertes Delir			
Medikament	Besonderheit	HWZ	Dosis
Melperon (Eunerpan®)		4-6 Std.	Bis 3 x tgl. 25-50 mg
Pipamperon (Dipiperon®)		bis 17 Std.	1-2 x tgl. 20-40 mg
Quetiapin (Seroquel®)	M.-Parkinson-Pat.	7-12 Std.	1-3 x tgl. 12,5-75 mg
Clozapin (Leponex®) ¹	M.-Parkinson-Pat. mit lebhaften Halluzinationen	10-24 Std.	25-50 mg tgl. anstreben Testdosis 6,25-12,5 mg
Risperidon (Risperdal®)	Bei lebhaften Halluzinationen (Zulassung bei Verwirrtheit bei Demenz)	4-24 Std.	1-3 x tgl. 0,5-1 mg

¹ Agranulozytosegefahr, starke sedierende und anticholinerge Wirkung, prokonvulsive Effekte, Speichelfluss

In einem Review zur Behandlung des postoperativen Delirs werden als Alternative für Risperidon auch Haloperidol (Haldol®) und Aripiprazol (Abilify®), für Pipamperon Mirtazapin (Remergil®) empfohlen. Bei starker vegetativer Symptomatik zudem Clonidin (Catapresan®) und Dexmedetomidin (Dexdor®), letztere nicht jedoch bei Patienten älter als 65 Jahre. Die Auswahl eines der o.g. Medikamente sollte sich dabei am Patientenalter und an dem im Vordergrund der deliranten Symptomatik stehenden Syndrom und deren Ausprägung orientieren.

Nicht Alkohol-assoziiertes Delir			
Alter	Psychomotorische Unruhe	Wahnhaftige Symptome, Fremdaggressivität	Starke vegetative Symptome
≤ 65 Jahre	Melperon 25-0-50 mg oder Pipamperon 20-0-40 mg	Risperidon 0,5-0-0,5 mg oder Haloperidol 1-0-1 mg p.o.	Clonidin oder Dexmedetomidin i.v.
> 65 Jahre	Pipamperon 0-0-40 mg oder Mirtazapin 0-0-7,5 bis 15 mg	Risperidon 0,5-0-0,5 mg oder Aripiprazol 10-0-0 mg	

5.4.1 Alkoholentzugssyndrom und Alkoholentzugsdelir

Das Alkoholentzugssyndrom und das Alkoholentzugsdelir können mittels oraler Pharmakotherapie und damit auf einer Überwachungsstation wie der Intermediate Care oder Stroke Unit durchgeführt werden. Die Behandlung des schweren Alkoholentzugsdelirs, das mit kardialen/pulmonalen Komplikationen, einer Hyperthermie und einer schweren quantitativen Bewusstseinsstörung einhergeht, ist auf einer Intensivstation und i.d.R. durch i.v.-Applikation von Medikamenten durchzuführen. Letzteres ist nicht Gegenstand dieser SOP.

Parallel zur Behandlung der Entzugs- bzw. Delirsymptomatik sollte häufigen, mit einer Alkoholerkrankung einhergehenden neurologischen Komplikationen vorgebeugt werden.

Alkoholentzugssyndrom

Zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms werden die orale Gabe von Benzodiazepinen oder Clomethiazol (Distraneurin®) empfohlen. In Kombination mit einem niedrigpotenten Neuroleptikum wie Melperon (Eunerpan®) ließen sich zudem günstige Effekte erzielen.

Alkoholentzugsdelir

Zur Behandlung des Alkoholentzugsdelirs werden die orale Gabe von Benzodiazepinen oder Clomethiazol in Verbindung mit einem präferentiell niedrigpotenten Neuroleptikum empfohlen. Die Neuroleptika Levomepromazin (Neurocil®) und Promethazin (Atosil®) sollten wegen deren anticholinergen Effekt vermieden werden.

Alkohol-assoziierte neurologische Komplikationen

Charakteristische neurologische Komplikationen bei Patienten mit chronischer Alkoholerkrankung sind ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom [zentrale pontine Myelinolyse] infolge eines zu raschen Ausgleichs einer Hyponatriämie und eine Wernicke-Enzephalopathie infolge eines Vitamin B1-Mangels.

6. Durchführung

6.1 Nicht Alkohol-assoziiertes Delir

Die initial auszuwählende Pharmakotherapie sollte das Patientenalter (≤ 65 Jahre/ > 65 Jahre), das im Vordergrund des Delirs stehenden Syndrom (psychomotorische Unruhe, inhaltliche Denkstörung, vegetative Entgleisung), den tageszeitlichen Schwerpunkt des Auftretens (tagsüber/nachts) und die neurologische Grunderkrankung berücksichtigen.

Nicht Alkohol-assoziiertes Delir	
Patienten älter als 65 Jahre	
Psychomotorische Unruhe tagsüber	Melperon ² 2-3 x tgl. 25 mg p.o.
Psychomotorische Unruhe nachts	Pipamperon abends 20-40 mg p.o.
Inhaltliche Denkstörung (psychotisch)	Risperidon ² 2 x tgl. 0,5 mg
Patienten bis 65 Jahre	
Psychomotorische Unruhe tagsüber	Melperon ² 2-3 x tgl. 25-50 mg p.o. bzw. bei Bedarf
Psychomotorische Unruhe nachts	Pipamperon abends 40 mg p.o.
Inhaltliche Denkstörung (psychotisch)	Risperidon ² 1-3 x tgl. 0,5-1 mg
Starke vegetative Symptomatik	Clonidin-Perfusor 0,025 mg/Std. i.v. bis maximal 0,5 mg/Std. i.v.
Patienten mit Parkinsonsyndrom	
Psychomotorische Unruhe und/oder inhaltliche Denkstörung (psychotisch)	Quetiapin 1-3 x tgl. 12,5-75 mg

6.2 Alkoholentzugssyndrom und Alkoholentzugsdelir

6.2.1 Alkoholentzugssyndrom

Zur Behandlung werden folgenden alternativen Therapieschemata empfohlen:

Alkoholentzugssyndrom		
Medikament	Dosierung	Anmerkung
Clomethiazol ³ (Distraneurin®)	4x tgl. 2 Kps. à 192 mg p.o. oder 4x tgl. 10 ml Saft	Reduktion nach Bedarf (z.B. um 2 Kps. pro Tag)
Diazepam (Valium®)	4-6x tgl. 10 mg p.o. oder 3x 20 mg 2-stündl Loading-Dose	Reduktion nach Bedarf oder um 10 % pro Tag
Lorazepam (Tavor®)	4-6x tgl. 1 mg p.o. oder bedarfsadaptiert	Reduktion nach Bedarf oder um 10 % pro Tag
Clonazepam (Rivotril®)	4-6x tgl. 1 mg p.o. oder bedarfsadaptiert	Reduktion nach Bedarf oder um 10 % pro Tag
Chlordiazepoxid (Librium®)	4-6x tgl. 25-50 mg p.o. oder 3x 100 mg 2-stündl. als Loading-Dose	Reduktion um 20 % pro Tag

² Bei Kombination maximal Melperon 75 mg und Risperidon 1 mg pro Tag wegen additiver kardiotoxischer Effekte. QTc-Zeit mittels EKG kontrollieren

³ KI bei schweren pulmonalen Erkrankungen und Alter > 65 Jahre.

6.2.2 Alkoholentzugsdelir

Zur Behandlung des Alkoholentzugsdelirs werden folgende alternative Therapieschemata empfohlen:

Alkoholentzugsdelir		
Medikament(e)	Dosierung	Anmerkung
Clomethiazol	4-8x (max. 12x) tgl. 2 Kps. à 192 mg p.o. oder 4-8x (max. 12x) tgl. 10 ml Saft p.o.	
Clomethiazol + Haloperidol	Siehe Zeile oben 3-6x tgl. 5-10 mg p.o. oder i.m.	KI für Haloperidol i.v., wg. QT- Zeitverlängerung am Monitor
Diazepam + Haloperidol	6x tgl. 10 mg p.o. 3-6x tgl. 5-10 mg p.o. oder i.m.	KI für Haloperidol i.v., wg. QT- Zeitverlängerung am Monitor
Lorazepam + Haloperidol	6x tgl. 1 mg p.o. 3-6x tgl. 5-10 mg p.o. oder i.m.	KI für Haloperidol i.v., wg. QT- Zeitverlängerung am Monitor

6.2.3 Prävention Alkohol-assoziiertes neurologischer Komplikationen

Zur Prävention eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms [zentrale pontine Myelinolyse] und einer Wernicke-Enzephalopathie werden folgende Vorgehen empfohlen:

Prävention Alkohol-assoziiertes neurologischer Komplikationen	
Prävention eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms	
Ziel	Ausgleich Hyponatriämie bis Serumnatrium ≥ 130 mmol/l mit Steigerung des Natriumspiegels um maximal 6 mmol/l pro 24 Std.
Berechnung Na ⁺ -Defizit	$(135 \text{ mmol/l} - \text{Na}^+_{\text{Ist}}) \times 0,3 \times \text{kg Körpergewicht [mmol]}$
Infusion	1 ml/kg Körpergewicht 3%iger NaCl hebt Serumnatrium um ca. 1 mmol/l Zunächst stündliche Kontrollen des Serumnatriums
Prävention einer Wernicke-Enzephalopathie	
Ziel	Kompensation eines Vitamin B1-Mangels
Applikation	3x tgl. 50-100 mg p.o. über 7-14 Tage Bei Erbrechen, Dysphagie oder Malabsorption i.v. oder i.m.

7. Mitgeltende Unterlagen

Keine.

8. Referenzen

Duning T, Ilting-Reuke K, Beckhuis M, Oswald D. Postoperative delirium - treatment and prevention. Curr Opin Anaesthesiol. 2021;34(1):27-32.

Maschke M. et al., Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 05.07.2021)