

Delir bei Covid-19 – Risikofaktoren und Behandlung

L. C. Hofbauer^{1,2,3}, M. D. Brandt^{1,4,5,6}, R. Haußmann^{1,5,7},
M. Donix^{1,5,6,7}

Hintergrund

In der Bewältigung der Coronavirus-Pandemie dominieren naturgemäß akut- und intensivmedizinische Aspekte sowie die hohe Mortalität in der vulnerabelsten Gruppe der über 80-Jährigen mit Herz- und Lungenvorerkrankungen oder Diabetes mellitus [1, 2]. In der klinischen Versorgungsrealität rücken zunehmend die langwierige Therapie und der komplikationsträchtige Verlauf nach COVID-19-Infektion in den Fokus [1, 2]. Wie die hohe Mortalität nach Infektionen in Alters- und Pflegeheimen belegen, sind ältere Menschen aufgrund eingeschränkter Reserven besonders vulnerabel für einen schweren COVID-19-Verlauf, aber auch für ausgeprägte neuropsychiatrische Symptome [3]. Insbesondere für ältere Pati-

enten mit kognitiven Störungen und Demenzerkrankungen besteht in der Coronavirus-Pandemie das Dilemma, sich einerseits vor einer Infektion bestmöglich zu schützen, andererseits aber aufgrund der dafür erforderlichen Maßnahmen (soziale Distanzierung, Besuchsverbotsregelungen und Schließung kultureller Einrichtungen) ihre unterstützende Struktur und Routine zu verlieren. In diesem Zusammenhang steht das Gesundheitssystem insbesondere in Sachsen wegen der ungünstigen Kombination aus den höchsten

Infektionszahlen und bundesweit ältesten Bevölkerung vor einer besonderen Herausforderung.

Auch jüngere, bislang gesunde Patienten zeigen nach überstandener COVID-19-Infektion Konzentrations- und Gedächtnisstörungen [1]. In den vergangenen acht Monaten beobachten wir in der klinischen Arbeit an einem interdisziplinären universitären Alterszentrum zunehmend bei älteren Patienten bei schwerer Covid-19-Infektion protrahierte Delirverläufe. Hier analysieren

KLINISCHE VIGNETTE

Ein 83-jähriger Mann mit kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie stellte sich zehn Tage nach dem Besuch seiner Enkeltochter (Krankenschwester) aufgrund eines fieberhaften Infektes mit Reizhusten und zunehmender Schwäche in der Notaufnahme vor. Der PCR-Test für SARS-CoV-2 war positiv und der Patient wurde zwölf Stunden später bei respiratorischer Insuffizienz und zunehmender Erschöpfung nicht-invasiv beatmet. In der Fremdanamnese ergab sich eine milde kognitive Einschränkung mit leichter Vergesslichkeit über die letzten zwei Jahre. Während der insgesamt zwölf-tägigen Therapie auf der Intensivstation (für insgesamt zehn Tage erhielt er Dexamethason [6 mg/d]) wirkte er unruhig, desorientiert, fluktuierend vigilanzgestört und zog sich mehrmals die intravenösen Zugänge. Durch Reizabschirmung, eine konsequente Physiotherapie (die bereits auf der Intensivstation begonnen wurde), regelmäßigen Kontakt mit seiner Ehefrau über ein Videotelefonat und weitere reorientierende Maßnahmen (Familienfotos, Uhr, Datum) besserte sich das Delir. Diese Therapien und Maßnahmen wurden für weitere 14 Tage auf einer Post-COVID-Station (bei negativem PCR-Befund) im Rahmen einer geriatrischen Komplexbehandlung durch intensive Ergo- und Physiotherapie ergänzt. Auch wenn die Physiotherapie in persönlicher Schutzkleidung eine Herausforderung war, konnten die Therapeuten frühzeitig Techniken zur Unterstützung der Atmung und Mobilisierung einsetzen. Ergotherapie kam später im Verlauf der Behandlung zur Anwendung, um kognitive Fähigkeiten und Handlungskompetenzen zu stärken. Der Patient wurde nach insgesamt 26 Krankenhaustagen nach Hause entlassen.

- ¹ UniversitätsCentrum für Gesundes Altern, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- ² Zentrum für Altersmedizin, Fachkliniken für Geriatrie Radeburg
- ³ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- ⁴ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- ⁵ Universitäts DemenzCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- ⁶ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, DZNE
- ⁷ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden



Oft fällt es schwer, a priori Symptome eines Delirs von denen einer Demenz oder Depression abzugrenzen.

wir die zugrundeliegenden Risikofaktoren und bieten interdisziplinäre Lösungsansätze an. Neben Aspekten pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlung diskutieren wir strukturell-räumliche Rahmenbedingungen und die Bedeutung altersmedizinischer Kompetenz in allen beteiligten Berufsgruppen.

Definition und mögliche Auslöser für ein Delir bei COVID-19

Das Delir ist definiert als akute organisch bedingte Psychose mit Bewusstseinsstörungen, Störungen der Aufmerksamkeit, Orientierung und Wahrnehmung sowie affektiven und vegetativen Symptomen. Es ist durch fluktuierende Symptome von mehr als 24 Stunden und weniger als zwei Wochen gekennzeichnet und kann sich als hyperaktive, hypoaktive oder gemischte Form manifestieren. Als diagnostischer Goldstandard wird die Confusion Assessment Method (CAM) eingesetzt, auf der Intensivstation auch der prag-

matischere 4AT-Test (<http://www.the4at.com/>) mit Bewertung der Kategorien Wachheit, Orientierung, Aufmerksamkeit und Fluktuation.

Verschiedene akute Infektionen, die eine Akut- und Intensivtherapie erfordern, können bei vulnerablen älteren Menschen häufig ein Delir verursachen. Beispielsweise liegt bei bakterieller Pneumonie mit Beatmungspflicht für Menschen über 65 Jahren das Risiko für ein Delir bei 30 bis 50 Prozent. Bei COVID-19 kommt es jedoch zu einer ungünstigen Akkumulation auslösender Faktoren. Hierbei unterscheiden wir infektiös- von patientenseitigen Risikofaktoren (Tab. 1).

Schwere COVID-19-Verläufe sind oft durch einen Zytokinsturm mit hohem, undulierendem Fieber und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) gekennzeichnet. Eine Hypoxämie ist delirogen, wobei sie bei Patienten mit COVID-19 auch in Abwesenheit von Dyspnoe vorkommen kann. Dieses

Phänomen der stummen Hypoxämie erscheint zunächst ungewöhnlich, ist aber pathophysiologisch plausibel [4]. Zunehmende Hypoxämie erfordert bei schweren Verläufen die Gabe von Sauerstoff über High Flow oder eine nicht-invasive Beatmung, welche von den Patienten als bedrohlich empfunden wird. Bei fortschreitender Einschränkung der Lungenfunktion erfolgt die invasive Beatmung und Intensivtherapie auf einer Intensivstation. Die Dynamik erfordert oft rasche Ortswechsel mit Verlegungen innerhalb und zwischen den Kliniken mit der Folge einer sich schnell ändernden Umgebung in reizintensiver Atmosphäre. Bei schweren Verläufen werden verschiedene deliogene Medikamente eingesetzt, insbesondere hochdosiertes Dexamethason, welches bei fast allen unserer Patienten mit Delir nach COVID-19 gegeben worden war. Bei über 80-jährigen Menschen mit typischer geriatrischer Komorbidität ist die Entwicklung eines Delirs im Zusammenhang mit COVID-19 häufig, insbesondere bei kognitiver Einschränkung und Demenz. Gerade in dieser Population ist die Ansteckungsgefahr durch fehlende Einsicht in die Hygieneregeln hoch und die Compliance mit den therapeutischen Maßnahmen gering. Die oben beschriebenen Umstände (Verlegungen, Intensivstation, eingeschränkte Kommunikation durch Mund-Nasen-Masken, Besuchsverbot) wirken gerade bei dementen Patienten delirogen. Hinzu kommt eine längere Immobilität, bedingt durch den Lockdown, während der Infektion und auch danach durch eine ausgeprägte Myopathie und Fatigue.

Tab. 1: Risikofaktoren für ein Delir bei COVID-19

COVID-19-Infektion	Patient
Zytokinsturm/hohes Fieber	Alter > 80
Beatmung/Hypoxämie	geriatrische Komorbiditäten
Intensivtherapie	kognitive/sensorische Defizite
Glukokortikoide	Immobilität

Epidemiologie des Delirs bei COVID-19

Neben den Leitsymptomen Fieber, Husten, Halsschmerzen und Hyposmie treten bei älteren Patienten gehäuft neurologische Symptome wie Aufmerksamkeitsstörung, Desorientiertheit,

Sturzneigung und Vigilanzstörungen auf. Einzelne Fallserien beschreiben sogar atypische COVID-19-Verläufe bei älteren Patienten, bei denen sich ein Delir als einziges oder erstes Symptom vor dem Auftreten von Fieber oder respiratorischer Beschwerden präsentiert [5, 6].

Erste Kohorten-Studien zeigen, dass etwa 25 bis 28 Prozent der über 65-jährigen hospitalisierten COVID-19-Patienten Symptome eines Delirs aufweisen [7, 8]. Bei 16 Prozent der Patienten trat das Delir als erstes Symptom von COVID-19 auf, und immerhin 37 Prozent entwickelten weder respiratorische Symptome noch Fieber [7]. Letztere Beobachtung unterstreicht den Stellenwert des Delirs als wichtigen klinischen Marker einer COVID-19-Infektion bei älteren Patienten. Im Rahmen schwerer Krankheitsverläufe mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung steigt die Delir-Prävalenz auf bis zu 80 Prozent [9]. Neben einem schweren COVID-19-Verlauf waren in den genannten Studien ein höheres Lebensalter, vorbestehende Pflegebedürftigkeit und neuropsychiatrische Vorerkrankungen (Demenz, M. Parkinson, zerebrovaskuläre Erkrankungen) die wichtigsten Prädiktoren für die Entwicklung eines Delirs. Zudem ist ein Delir im Rahmen von COVID-19 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Allerdings bestand diese Assoziation in den bisherigen Studien nicht unabhängig von Alter, Multimorbidität und Schweregrad der respiratorischen Symptome. Es ist daher anzunehmen,

dass ein Delir im Rahmen von COVID-19 eher den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt und nicht als unabhängiger Mortalitätsprädiktor fungiert.

Neurotropismus von SARS-CoV-2

Neben den typischen oben beschriebenen delirogenen Faktoren während der Behandlung von COVID-19 sind auch die neuroinvasiven Eigenschaften von SARS-CoV-2 ein wesentlicher Grund für das hohe Delirrisiko von COVID-19-Patienten [10]. Bereits während früherer SARS- und MERS-Epidemien traten Delirien gehäuft auf, was das neuroinvasive Potenzial der Vertreter der Corona-Viren veranschaulicht [11]. SARS-CoV-2 nutzt den ACE-2-Rezeptor als Eintrittspforte, der neben dem Respirationstrakt auch im Bereich des oberen Ösophagus, auf Enterozyten des Darms und im Hirngewebe exprimiert wird [11]. Die Invasion des zentralen Nervensystems durch SARS-CoV-2 erfolgt in drei Phasen:

- (I) Zunächst kommt es zur direkten Invasion durch retrograden axonalen Transport über olfaktorische Nerven oder transvasal über die Blut-Hirn-Schranke.
- (II) Nachfolgend infiziert das Virus Astrozyten und Mikroglia über den ACE-2-Rezeptor, leitet die Replikation ein und führt zum Zelltod.
- (III) Im letzten Schritt mündet die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 in den bereits beschriebenen Zytokinsturm, der als wesentliche Ursache für die gestörte ZNS-Funktion bei COVID-19 angesehen wird [10].

Insbesondere der Hypothalamus, der Hippocampus, das Mittelhirn und der Hirnstamm gelten hinsichtlich der direkten ZNS-Invasion als vulnerabelste Hirnregionen [10, 11]. Die ZNS-Invasion durch Corona-Viren über die Blut-Hirn-Schranke gilt allgemein als selten und tritt meist erst spät im Erkrankungsverlauf auf [11], wobei die direkte intranasale Infektion mit früher Anosmie eine Besonderheit von SARS-CoV-2 darzustellen scheint [11]. Weitere klinische Manifestationen eines ZNS-Befalls mit SARS-CoV-2 können Kopfschmerzen (acht Prozent) und eine zentral vermittelte Übelkeit (ein Prozent) sein [11].

Prävention und Behandlung

Vor dem Hintergrund neurologischer Manifestationen bei COVID-19 [12] sind dyskognitive Symptome ein Alarmsignal für die Behandler. In einer Untersuchung an über 40.000 Patienten mit COVID-19 wurden bei über 22 Prozent der Patienten neuropsychiatrische Symptome identifiziert [13]. Durch sie steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Delir in einer ohnehin schon vulnerablen Patientengruppe mit oft vorbestehenden kognitiven Einbußen.

Erkennen und Bewerten

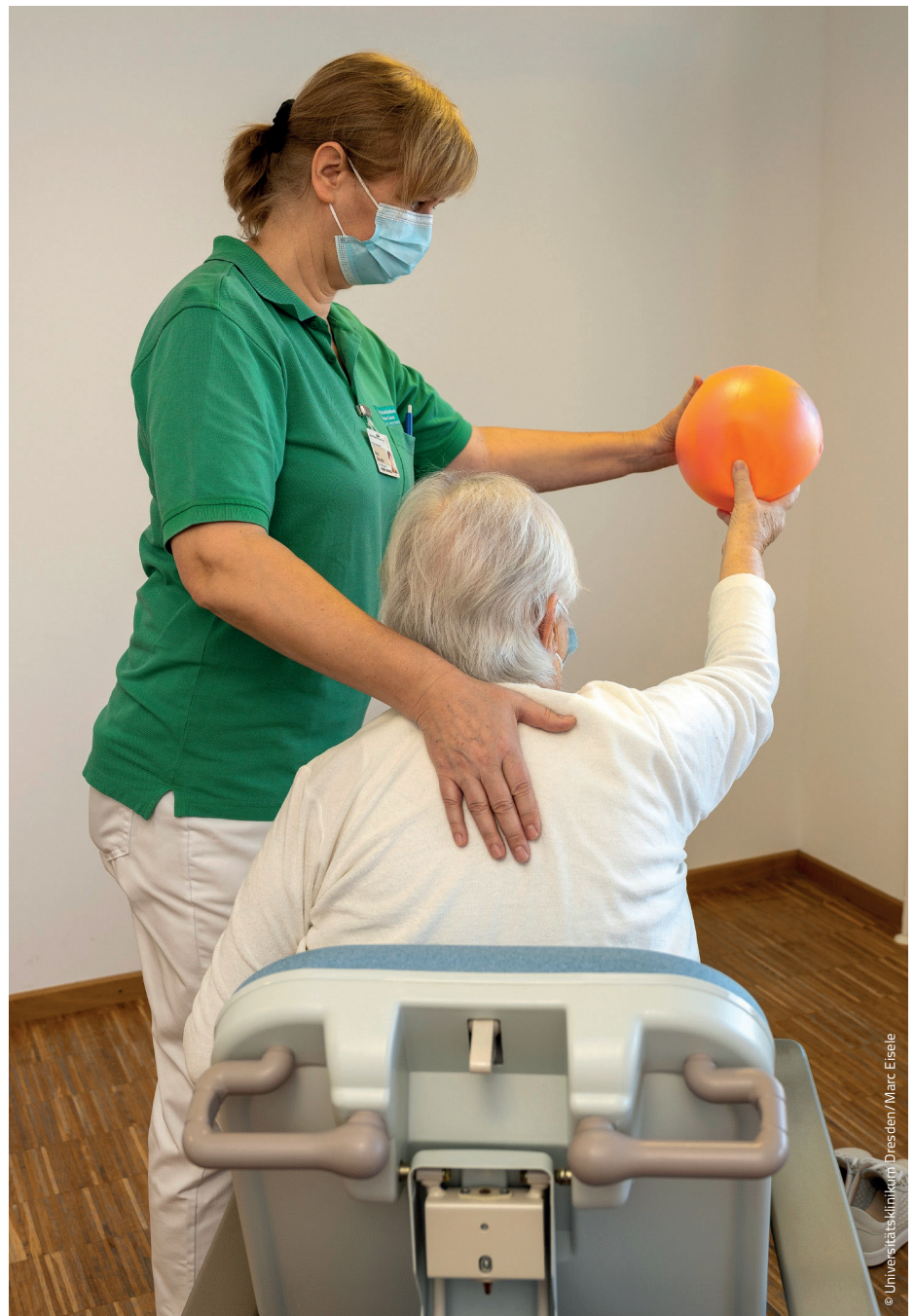
Ein Delir sollte rasch erkannt und adäquat behandelt werden. Nicht nur prolongierte Delirien sind nach ihrer Remission mit einem Risiko für dauerhafte kognitive Schäden verbunden, bereits bei einem über zehn Tage anhaltenden Delir ist dies möglich [14]. Zunächst ist es wichtig, dass dem gesamten Behandlungsteam das Delir in seinen verschiedenen klinischen Ausprägungen (hyperaktiv, hypoaktiv, gemischt) als häufige Komplikation bekannt ist. Berufsgruppenübergreifende Teambesprechungen und Visiten erlauben es, Symptome gemeinsam zu würdigen und einzuordnen. Die eingangs erwähnten Assessments wie die

Tab. 2: Abgrenzung Delir vs. Demenz

	Delir	Demenz
Beginn	plötzlich	schleichend
Dauer	Stunden bis Tage	Monate bis Jahre
Aufmerksamkeit	reduziert	normal
Bewusstsein/Vigilanz	wechselnd	intakt

CAM können sinnvolle Hilfsmittel sein, um die Diagnostik zu unterstützen, müssen aber im klinischen Gesamtkontext interpretiert werden.

Oft fällt es schwer, a priori Symptome eines Delirs von denen einer Demenz oder Depression abzugrenzen, und letztlich können verschiedene Erkrankungen und Syndrome parallel vorliegen (Tab. 2). Entscheidend ist in diesem Fall die Erhebung einer Fremdanamnese von Angehörigen, Heimpersonal oder Hausarzt und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Demenz von einem Delir abzugrenzen oder das gemeinsame Vorliegen zu erkennen, ist ohne Fremdanamnese nicht möglich. Sie gibt Auskunft darüber, ob und welche kognitiven Defizite bereits vor COVID-19 bestanden. Eine psychiatrische Expertise kann hilfreich sein, gedrückte Stimmung, Apathie und Antriebsdefizit zu differenzieren, oder verständliche Sorgen von pathologischen affektiven Veränderungen zu unterscheiden. Kontaktbeschränkungen und Besuchsverbote machen es in der COVID-19-Pandemie erforderlich, Angehörige aktiv und regelmäßig zu kontaktieren, um dyskognitive Phänomene in Art und Ausprägung als vorbestehend oder neu aufgetreten zu bewerten. Zusätzlich kann während des stationären Aufenthaltes die mehrfache Anwendung kognitiver Kurztestverfahren in der Differenzialdiagnostik hilfreich sein. Selbst bei anamnestisch vorbekannter Demenz kann eine Verbesserung im Mini-Mental Status Test (MMST) oder Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Indiz dafür sein, dass von der Demenz unabhängige dyskognitiv wirksame Mechanismen, wie beispielsweise metabolische Entgleisungen oder ein Delir, die Gesamtheit der kognitiven Einbußen zur Aufnahme mitbedingt haben. Die Vielzahl delirauslösender Faktoren, und die entsprechenden Möglichkeiten der laborchemischen und



Eine interdisziplinäre altersmedizinische Station bietet das ideale Setting für eine hochwertige Patientenversorgung nach COVID-19.

bildgebenden Diagnostik sind wichtig zu würdigen, da weitere Auslöser in Kombination mit COVID-19 ätiologisch bedeutsam sein könnten.

Nichtpharmakologische Prävention und Therapie

In der nichtpharmakologischen Präventions- und Behandlungsstrategie haben folgende Maßnahmen einen hohen

Stellenwert: Reorientierung durch gut sichtbare Uhren und Kalender, Sicherstellung des Gebrauchs von Hilfsmitteln wie Brille und Hörgerät, beruhigende Atmosphäre, Einbeziehen von Angehörigen, Vermeidung von stationären Verlegungen, Mobilisierung, ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr, Behandlung von Schmerzen und Minimierung delirogener Medikation

[15]. Auch in der COVID-19-Pandemie gilt, dass nichtmedikamentöse Interventionen den höchsten Evidenzgrad in der Primärprävention eines Delirs besitzen [15]. Maßnahmen der Isolation, medizinisches Personal in Schutzkleidung, Alarmer und Veränderungen im Tag-Nacht-Rhythmus können ängstigen und bedrohlich wirken. Bei eingeschränkter nonverbaler Kommunikation sind klare und verbindliche Gespräche wichtig und für den Patienten eine Möglichkeit zur Orientierung und Rückversicherung. Die Sprache sollte klar, laut und langsam sein und Informationen sollten wiederholt vermittelt werden. Kreative Lösungen, wie das Tragen von großen Namensschildern oder Porträtfotos können eine gute Ergänzung sein [16]. Patienten sollten Zugang zu Telefonen und Tablets haben, wenn sie mit dieser Technologie vertraut sind, um mit Angehörigen in Kontakt zu bleiben [17]. Pflegerische Maßnahmen sind möglichst am Tag und nicht nachts durchzuführen (daytime care clustering) [18].

Pharmakologische Therapie

Eine pharmakologische Delirprävention wird leitliniengerecht nicht empfohlen, es existieren jedoch einzelne Hinweise zum Nutzen von Melatoninagonisten oder Neuroleptika [15]. Wenn nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen nicht oder unzureichend wirksam sind, kann eine pharmakologische Therapie des Delirs zusätzlich erfolgen. Häufige Indikationen sind schwere Agitation, Incompliance für lebensnotwendige Behandlungen oder anderweitig drohende Selbstschädigung [19]. Am häufigsten findet in der pharmakologischen Delirbehandlung Haloperidol Anwendung, auch wenn atypische Neuroleptika wie Risperidon oder Olanzapin in dieser Indikation äquipotent erscheinen und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen [19, 20]. Im Zusammenhang mit einem COVID-19-assozi-

ierten Delir gibt es erste Erfahrungen zu pharmakologischen Therapiestrategien, wobei auf den individuellen Heilversuch hingewiesen werden muss. Weiterhin ist es wichtig, dass potenzielle Nebenwirkungen einer neuroleptischen Behandlung (extrapyramidale und zerebrovaskuläre Effekte, Kardiotoxizität) bei der hier betrachteten oft hochbetagten Patientengruppe berücksichtigt werden.

Melatonin und Melatoninrezeptor-Agonisten werden aufgrund ihrer schlafregulierenden, immunmodulatorischen und neuroprotektiven Wirkungen als interessante Substanzen in der frühen medikamentösen Delirbehandlung gesehen [17, 21]. Alpha-2-Agonisten könnten in einem weiteren Schritt vor den Neuroleptika eingesetzt werden, beispielsweise Dexmedetomidin oder Clonidin. In der neuroleptischen Behandlung bei Delir und COVID-19 erscheint Olanzapin aufgrund des im Vergleich zu Haloperidol oder Risperidon günstigeren kardiovaskulären Risikoprofils geeignet, potenzielle Interaktionen mit Remdesivir sind weniger gravierend als bei anderen Neuroleptika [17]. Haloperidol bleibt aber auch insbesondere aufgrund der verschiedenen Darreichungsformen eine nützliche Option [17]. Die Notwendigkeit zur Überwachung kardialer Funktionen, zum Beispiel der QTc-Zeit, ist bedeutsam, auch wenn kardiale oder auch extrapyramidale Nebenwirkungen unter niedriger Dosierung der Neuroleptika selten auftreten. Selbstverständlich gilt auch gerade bei den Patienten mit COVID-19-assoziertem Delir eine geringe Startdosis und langsame Dosistitration als allgemeine Richtlinie [17]. Benzodiazepine sollten generell in der Behandlung des nicht-entzugsbedingten Delirs vermieden werden. Ihre Wirksamkeit ist nicht belegt und sie erhöhen das Risiko für Stürze und Übersiedierung [22], im Zusammenhang mit COVID-19

limitiert eine mögliche Atemdepression noch zusätzlich [16].

Ausblick

Unklar bleibt, ob die mögliche Heterogenität bei COVID-19-assozierten Delirien – ausgelöst über den Zytokinsturm oder eine direkte virale Beteiligung des ZNS – unterschiedliche Behandlungsstrategien nach sich ziehen sollte. Das Delir trägt jedoch wesentlich zu einer prolongierten Hospitalisierung mit akutmedizinischem Behandlungsbedarf bei, auch nach nicht mehr bestehender Infektiosität. Präventive und therapeutische Ansätze müssen daher kontinuierlich gewährleistet sein. Hierfür ist spezifische internistische, neurologische, psychiatrische und pharmakologische Expertise erforderlich. Die Behandlung kann in einem interdisziplinären Team wesentlich besser gelingen als über konsiliarische Hilfen. Eine interdisziplinäre altersmedizinische Station im Behandlungspfad bietet das ideale Setting für eine hochwertige Patientenversorgung nach COVID-19. Neuropsychiatrische Phänomene werden nicht „zusätzlich“ behandelt, sie sind Teil von COVID-19. Die Bewertung von medikamentösen Interaktionen und Vermeidung von Polypharmazie wird nicht allein durch Mitarbeiter der Klinikapotheke möglich, sie gelingt im Austausch mit dem gesamten Behandlungsteam, welches neben dem ärztlichen und pflegerischen Dienst auch Physio-, Logo- und Ergotherapie sowie den Sozialdienst einschließt. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Korrespondierender Autor
Prof. Dr. med. Lorenz Hofbauer
UniversitätsCentrum für Gesundes Altern
Bereich Endokrinologie/Diabetes/
Knochenerkrankungen,
Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum
Dresden & Center for Regenerative Therapies
Dresden (CRTD) Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: lorenz.hofbauer@uniklinikum-dresden.de