AWMF-Registernummer: 030/006

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Delir und Verwirrtheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

Vollständig überarbeitet: 5. Dezember 2020
Gültig bis: 4. Dezember 2025
Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Maschke M. et al., Delir und Verwirrtheitszustände 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 TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

m.maschke@bk-trier.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Thomas Duning, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Klinik für Neurologie, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster GmbH

PD Dr. Oliver Kastrup, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Philippusstift Essen

Prof. Dr. Matthias Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Brüderkrankenhaus Trier

Prof. Gerhard Ransmayr, Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich (ÖGN)

Prof. Thomas Müller, Privatklinik Meiringen, Schweiz (SNG)

Federführend:

Prof. Dr. Matthias Maschke, Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie, Brüderkrankenhaus Trier, Nordallee 1, 54292 Trier

E-Mail: m.maschke@bk-trier.de

Was gibt es Neues?

- Im kürzlich publizierten Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) wurden die Kriterien für das Delir revidiert. Danach müssen Regulationsstörungen der Aufmerksamkeit vorhanden sein, die gemeinsam mit Bewusstseinsstörungen quantitativer Art (Vigilanz) oder qualitativer Art (betreffend Denken, Wahrnehmung, andere kognitive und emotionale Leistungen) auftreten. Die akute Symptomatik darf nicht allein durch eine vorbestehende Erkrankung erklärt sein und sollte nicht im Zusammenhang mit einem Koma oder Erwachen aus dem Koma beobachtet werden (European Delirium Association 2014, Nydahl und Hansen 2019, Maschke 2019).
- Frühere Begriffe wie hirnorganisches Psychosyndrom, Durchgangssyndrom oder akute organische Psychose sollten nicht mehr benutzt werden.

- Treten delirante Symptome (D) auf, sollte auch auf die Auslösefaktoren „Schmerz“ (pain, P) und Agitiertheit (A) geprüft werden (PAD-Management).
- Beim hyperaktiven Delir (ohne Alkolholentzug) ist gerade bei geriatrischen Patienten Melperon oder Pipamperon wirksam, insbesondere zur Behandlung der psychomotorischen Unruhe bei nächtlich betonten Verwirrtheitsphasen.
- Beim Delir (speziell beim Alkoholentzugsdelir) sind Clonidin und Dexmedetomidin als sedierende Alpha-2-Rezeptor-Agonisten auch zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet und beeinflussen die Atmung nur wenig. Bei Clonidin ist insbesondere bei älteren Patienten die lange Halbwertszeit zu berücksichtigen.
- Typische Neuroleptika wie Haloperidol oder atypische Neuroleptika wie Risperidon bzw. Ziprasidon sollten nach neueren Studien nur mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wird durch diese Medikamente nicht verkürzt.
- Medikamentöse Strategien zur Delirvermeidung beschränken sich auf das Absetzen von Risikomedikationen und die Vermeidung von Psychopharmaka und Substanzen mit anticholinerger Wirkung. Neuroleptika, Cholinesterasehemmer und Melatoninderivate zeigten bislang keinen überzeugenden Nutzen. Zur Vermeidung des postoperativen Delirs kann unter Monitorbedingungen Dexmedetomidin sinnvoll sein.
- Neben der medikamentösen Therapie haben nicht pharmazeutische Konzepte zur Delirprävention und -therapie eine mindestens so große Evidenz, insbesondere bei einer vorbestehenden Demenzerkrankung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Das Delir ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Letalität von über 30 % und tritt mit zunehmendem Lebensalter immer häufiger auf. Ein Delir bedarf umgehender Diagnostik und Therapie zur Vermeidung sekundär verbleibender kognitiver Einschränkungen.

- Das Delir ist klinisch v. a. definiert als akut und fluktuierend auftretende Verwirrtheit, Vorhandensein von Aufmerksamkeitsstörungen und einer vorliegenden organischen Genese, also keiner psychiatrischen Grunderkrankung.
- Es wird nach ICD-10 ein Delir ohne Demenz (F05.0) von einem Delir bei Demenz (F05.1) und von einem postoperativen Delir oder gemischten Delir (F05.8) unterschieden.
- Es sollte ein hyperaktives Delir (gesteigerte motorische Unruhe und Rastlosigkeit; ungeduldiges, eventuell aggressives Verhalten) von einem hypoaktiven Delir abgegrenzt werden (motorische und kognitive Verlangsamung, reduzierte Aktivität, Antriebslosigkeit bis hin zur Apathie).
- Die Diagnose Delir erfordert weiterhin eine ärztliche klinische und ggf. apparative Diagnostik, damit organische Hirnerkrankungen mit einer deliranten Symptomatik nicht verkannt und die Ursachen abgestellt werden.
- Der wichtigste erste diagnostische Schritt ist die exakte Anamnese und Erhebung der Fremdanamnese, inklusive Kenntnis der Medikamenten-, Alkohol- sowie Drogenanamnese, dann folgt die allgemeine und neurologisch-psychiatrische körperliche Untersuchung, ergänzt durch apparative Verfahren (v. a. Labordiagnostik, ggf. zerebrale Bildgebung). Eine Überdiagnostik ist häufig und sollte vermieden werden.
- Bei Fragen zum Delir sollen zunächst Medikamente überprüft und ggf. abgesetzt oder reduziert werden (siehe z. B. PRISCUS-Liste (https://media.gelbe-liste.de/documents/priscus-liste.pdf) oder FORTA-Liste (https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch). Wichtig ist, dass man vor allem bei älteren Menschen zumindest auf stark anticholinerge Arzneimittel verzichtet und diese nicht weiter verabreicht.
- Es soll speziell nach Over-the-counter-Medikation (OTC) wie Schlafmitteln oder Erkältungsmitteln oder auch nach alkoholenthaltenden Tonika gefragt werden (enthalten häufig Antihistaminika wie Doxylamin, Diphenhydramin oder Kombinationen aus Doxylamin/Dextrometorphan/Ephedrin + Paracetamol + 18 % Alkohol).
- Interprofessionelle Delir-Screeningverfahren erleichtern die Erkennung des Delirs.

- Als Skala zur Quantifizierung und Einordnung eignet sich die Delirium Motor Subtype Scale, die als deutsche Version validiert ist. Die Skala besteht aus 11 Kriterien, davon 4 für die hyperaktive Form und 7 für die hypoaktive Form. Für die Klassifikation z. B. als hyperaktives Delir müssen ≥ 2 Kriterien aus 1–4 erfüllt sein. Ein geeignetes Screeningtool auf das Vorliegen eines Delirs ist die Confusion Assessment Method (CAM), die insbesondere im klinischen Alltag effektiv und valide durchführbar ist.
- Grundsätzlich ist die medikamentöse Therapie eines Delirs eine zeitlich limitierte und symptomorientierte Maßnahme. Alle Medikamente eignen sich nicht zur dauerhaften Therapie. Ein Monitoring der Delirsymptome muss erfolgen (z. B. CAM-Skala).
- Der Patient sollte zunächst engmaschig überwacht werden, je nach Schwere des Delirs insbesondere bei markanten vegetativen Symptomen und der Notwendigkeit der Gabe intravenöser Medikamente möglichst auf einer Intermediate Care Unit mit Möglichkeiten der Zentralüberwachung von Vitalparametern. Um ein Delir auf einer Normalstation zu behandeln, sollte neben dem pharmazeutischen und medizinischen Management auch ein nicht pharmazeutisches Delirmanagement durchgeführt werden, z. B. eine Bezugspflege, kognitiv aktivierende Maßnahmen und Reorientierung.
- Eine Reizüberflutung (durch Licht- und Lärmeinwirkung) wie auch eine Reizdeprivation (Immobilität, „kognitiver Leerlauf“, fehlende Re-orientierungsmaßnahmen) und Mangelernährung sollen vermieden werden. Anzustreben sind eine möglichst hohe Konstanz der therapeutischen und pflegerischen Bezugspersonen und ein enger Kontakt zu Angehörigen (ggf. Rooming-in). Ziel ist die täglich mehrfache physische und kognitive Aktivierung, sei es bei der unterstützten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder beim mehrfachen Verlassen der Liegeposition zumindest in die sitzende Position, soweit medizinisch vertretbar und möglich (Frühmobilisierung).
- Jede Fixierungsmaßnahme sollte vermieden werden. Bei unvermeidlicher Fixierung (i. d. R. psychomotorische Unruhe mit V. a. Eigen- oder Fremdgefährdung) müssen die Fixierungszeiträume auf ein Minimum beschränkt, technisch sicher durchgeführt und ein Fixierungsprotokoll angefertigt werden. Die rechtlichen Voraussetzungen des jeweiligen Staates bzw. Bundeslandes müssen beachtet werden.

- Die nicht medikamentöse Therapie als erster Schritt eliminiert Auslösefaktoren und optimiert die Umgebungsverhältnisse des deliranten Patienten (kognitive Aktivierung und Reorientierung tagsüber, Schlafhygiene, Bezugspflege).
- Die Auslösefaktoren Infektion und Schmerz sollten überprüft und bei einem Delir konsequent behandelt werden (u. a. niedrigschwellige anti-infektiöse Therapie, Analgesie, Wund- und Katheterkontrolle bzw. angstreduzierende und reorientierende, nicht pharmazeutische Interventionen).
- Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem Schweregrad und der Form des Delirs. Beim unkomplizierten hyperaktiven Delir ist Gabe von Melperon 25–50 mg 1–3x täglich oder Pipamperon 12–40 mg 1–2x täglich sinnvoll. Bei überwiegend nächtlicher Ausprägung sollte Pipamperon wegen der längeren Halbwertszeit bevorzugt werden. Nur bei Alkoholentzug kommt ggf. eine Kombination mit Lorazepam bzw. Clonazepam 3–4x tgl. 1 mg p. o. infrage. Bei geriatrischen Patienten mit Delir anderer Ursache sollten Benzodiazepine vermieden werden. Für eine neuroleptische Therapie mit hochpotenten Neuroleptika ergibt sich nur bei inhaltlichen Denkstörungen (Verkennen der Situation, Halluzinationen) eine Indikation.
- Wenn eine orale Applikation bei einem schweren Delir v. a. durch Alkoholentzug nicht möglich ist, sollte eine parenterale Kombinationstherapie erfolgen. Intravenöses Diazepam oder Midazolam kann dann mit i. m. Haloperidol (stets unter Monitorbedingungen, Rote-Hand-Brief vom Dezember 2017 bezüglich Kontraindikationen beachten) kombiniert werden. Beim hypoaktiven Delir sind diese Substanzen nicht indiziert.
- Die intravenöse Delirtherapie ist obligatorisch auf der Überwachungsstation unter Monitorkontrolle durchzuführen. Supplementär wird Clonidin i. v. eingesetzt, um die sympathikotone Überaktivität zu dämpfen. Dexmedetomidin ist als Dauerinfusion besser steuerbar und eine sinnvolle Alternative.

Inhalt

1 Einführung 9
1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie 9
1.2 Ziele der Leitlinie 9
1.3 Patientenzielgruppe 10
1.4 Versorgungsbereich 10
1.5 Adressaten der Leitlinie 10
1.6 Schlüsselwörter 10

2 Definition und Klassifikation 10
2.1 Begriffsdefinition 10
2.2 Klassifikation 11
2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt 13

3 Diagnostik 13
3.1 Präambel 13
3.2 Flussdiagramm Diagnostik 14
3.3 Diagnostik 15

4 Therapie 18
4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie 18
4.2 Flussdiagramm Therapie 19
4.3 Therapie 19
4.4 Wahrscheinlich unzureichende oder gefährliche Therapien 27

5 Versorgungskoordination 27

6 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 28

7 Finanzierung der Leitlinie 29

8 Methodik der Leitlinienentwicklung 29

Literatur 30

1 Einführung

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Akute Verwirrtheitszustände und das Delir sind zunehmende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen, die Akutkrankenhäuser vor große Probleme in der Versorgung und Überwachung stellen (Marcantonio 2017, Maschke 2019). Grund für die Zunahme in den letzten Jahrzehnten ist die Alterung der Bevölkerung, da Verwirrtheitszustände und das Delir hauptsächlich nach dem 65. Lebensjahr auftreten. Ein Delir findet sich bei 10–15 % der älteren Patienten, die in der Notaufnahme vorstellig werden (Inouye et al. 2014). In einer Palliativsituation weisen sogar 85 % der Patienten am Ende ihres Lebens ein Delir auf (Kennedy et al. 2014). Die Ursache des Delirs ist gerade im höheren Lebensalter multifaktoriell bedingt, z. B. Infektion, Ortswechsel, Operation, primär neurodegenerative Erkrankungen, Polypharmazie, Dehydratation, Hyponatriämie. Bei jüngeren Erwachsenen überwiegt dagegen das durch den Entzug von Alkohol oder von psychotropen Substanzen ausgelöste Delir. Wichtig ist zu verstehen, dass das Delir gerade bei älteren Patienten eine substanzielle Mortalität aufweist. Hospitalisierte Patienten haben dabei ein deutlich höheres Risiko, ein Delir zu erleiden, als ambulante Patienten. Insbesondere bei älteren Patienten ist die Dauer des Delirs ein positiver Prädiktor für kognitive Langzeitschäden, weshalb die frühzeitige Delir-erkennung und -behandlung eine wesentliche prognostische Bedeutung besitzt (Alexander et al. 2013). Das unbehandelte Delir weist eine hohe Letalität von bis zu 30 % auf. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Tatsache, dass die Behandlung von Verwirrtheitszuständen sehr uneinheitlich gehandhabt wird, ist die vorliegende Leitlinie notwendig. Zusammenfassend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Evidenzlage für die medikamentöse Therapie des Delirs weiterhin brüchig ist, auch wegen der uneinheitlichen Definition der Delirschwere und wegen der wenig vergleichbaren Outcomeparameter (Mortalität, Morbidität, kognitive Defizite, ADLs) der durchgeführten Studien zur Delirtherapie.

1.2 Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie gibt Anhaltspunkte für die korrekte Diagnose des Delirs inklusive eines Alkoholentzugsdelirs. Die Leitlinie soll die Akuttherapie und die

adjuvante Therapie des Delirs darstellen. In der Leitlinie geht es nicht um die Behandlung des rein postoperativen Delirs.

1.3 Patientenzielgruppe

Alle erwachsenen PatientInnen mit akutem Verwirrtheitszustand, Delir und Alkoholentzugsdelir.

1.4 Versorgungsbereich

Stationäre Versorgung in Akutkrankenhäusern.

1.5 Adressaten der Leitlinie

NeurologInnen in Akutkrankenhäusern und internistische Fachabteilungen ohne Neurologische Fachabteilungen im Krankenhaus.

1.6 Schlüsselwörter

F05.0, F05.1, F05.8, F05.9, F10.4

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

Der Terminus Delir leitet sich aus dem lateinischen „de lira ire“ (aus der Spur geraten) ab. Das Delir ist nach ICD-10-Definition (F05.0) ein ätiologisch unspezifisches, polymorphes, hirnorganisches Syndrom, welches nicht allein durch Intoxikation mit Alkohol oder psychotropen Substanzen verursacht wird. Es ist charakterisiert durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und mindestens zwei der nachfolgend genannten Störungen: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer. Es wird nach ICD-10 ein Delir ohne Demenz (F05.0) von einem Delir bei Demenz (F05.1) und von einem postoperativen Delir oder gemischten Delir (F05.8) unterschieden. Die deutschsprachige Version des ICD-11 soll 2022 in Kraft treten. Im 2013 publizierten „Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) wurden die Kriterien für ein Delir enger gefasst. Dabei müssen Störungen der Aufmerksamkeit und Bewusstseinsstörungen sowie ggf. zusätzliche kognitive Defizite auftreten. Diese dürfen nicht allein durch eine vorbestehende Erkrankung erklärt werden und sich nicht im Zusammenhang mit einem Koma oder Erwachen aus dem Koma erklären lassen. Frühere Begriffe wie hirnorganisches Psychosyndrom, Durchgangssyndrom oder akute organische Psychose sollten nicht mehr benutzt werden.

Das Delir hat zusammengefasst folgende obligate Hauptsymptome, die im klinischen Alltag auch die Abgrenzung von vorbestehenden neurodegenerativen Erkrankungen ermöglichen:

a) Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

b) Aufmerksamkeitsstörung

c) Bewusstseinsstörung und/oder kognitiv-emotionale Störungen

Das Alkoholentzugsdelir (Synonym: Delirium tremens (DT), Entzugsdelir, F10.4) ist von der oben genannten Delirdefinition abzugrenzen und eine potenziell lebensbedrohliche akute Folge des chronischen Alkoholismus mit psychotischer und neurovegetativer Symptomatik. 3 % der Bevölkerung sind alkoholkrank, 5 % (3–15 %) der Alkoholkranken erleiden Delirien, 12–23 % der Delirkranken erleben Rezidive. Die Kernsymptome des Alkoholentzugsdelirs umfassen vorübergehende qualitative und quantitative Bewusstseins-störungen und kognitive Defizite. Durch die im Vgl. zu den o. g. Delirien andere Pathophysiologie unterscheiden sich auch die therapeutischen Prinzipien des Alkoholentzugsdelirs.

2.2 Klassifikation

Insgesamt wird ein hypoaktives von einem hyperaktiven Delir unterschieden, wobei Mischformen häufig sind. Zudem unterscheiden manche Autoren noch den nicht motorischen Typ. Das hypoaktive Delir kommt etwas häufiger bei Patienten ≥ 65 Jahre vor, wobei auch in dieser Patientengruppe ein hyperaktives Delir nicht selten ist.

- **Hyperaktives Delir:** gesteigerte motorische Unruhe und Rastlosigkeit; ungeduldiges, eventuell aggressives Verhalten

- **Hypoaktives Delir:** motorische und kognitive Verlangsamung, reduzierte Aktivität, Antriebslosigkeit bis hin zur Apathie
- Diese Klassifikation der psychomotorischen Symptome ersetzt nicht die für ein Delir notwendigen Symptome (Fluktuation der Symptome, Aufmerksamkeitsstörungen, s. o.). Die hyperaktiven Episoden sind zumeist durch inhaltliche Denkstörungen bedingt: Patienten verkennen Situationen, haben optische Halluzinationen und fühlen sich wahnhaft bedroht.

Bei Anwendung einer Skala zur Evaluation eines Delirs, der sogenannten **Delirium Motor Subtype Scale (DMSS),** findet sich in 22 % ein hyperaktives Delir, in 39 % ein hypoaktives Delir, in 27 % ein gemischtes Delir und in 13 % ein nicht motorisches Delir bei Patienten in einem Alter > 60 Jahre, die stationär mit schwerer Erkrankung aufgenommen werden (Morandi et al. 2017). Auch wenn das hyperaktive Delir für die Überwachung und das medizinische Personal die größten Probleme bereitet, weist das hypoaktive Delir eine deutlich höhere Mortalität auf: 33 % vs. 15 % (Avelino-Silva et al. 2018).

Beim Alkoholentzugsdelir findet noch folgende Klassifikation Anwendung:

- Das **unvollständige Delir** (sog. Prädelir, bei Alkoholabhängigkeit synonym kompliziertes Entzugssyndrom) bietet vorübergehende, zumal abendliche Halluzinationen **oder** eine leichte vegetative Symptomatik mit Schreckhaftigkeit, Schlafstörungen, Schwitzen und vorwiegend morgendlichem Tremor, zudem fakultativ epileptische Anfälle vom Grand-mal-Typ.
- Das **vollständige Delir** (Delirium tremens bei Alkoholentzugsdelir) weist Aufmerksamkeits-, Bewusstseins-, affektive und Orientierungsstörungen, Übererregbarkeit **und** Symptome der halluzinatorischen Psychose (illusionäre Verkennungen, optische und taktile Halluzinationen, Suggestibilität) **und** eine vegetative Entgleisung (Hyperthermie, Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrose, Tremor) **sowie** Symptome der metabolischen Entgleisung (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie etc.) auf.
- Das **lebensbedrohliche Delir** macht 7 % aller Alkoholentzugsdelirien aus mit der Symptomatik des vollständigen Delirs und ist bestimmt von schweren, vor allem kardialen und pulmonalen Komplikationen, Hyperthermie und schweren quantitativen Bewusstseinsstörungen.

2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

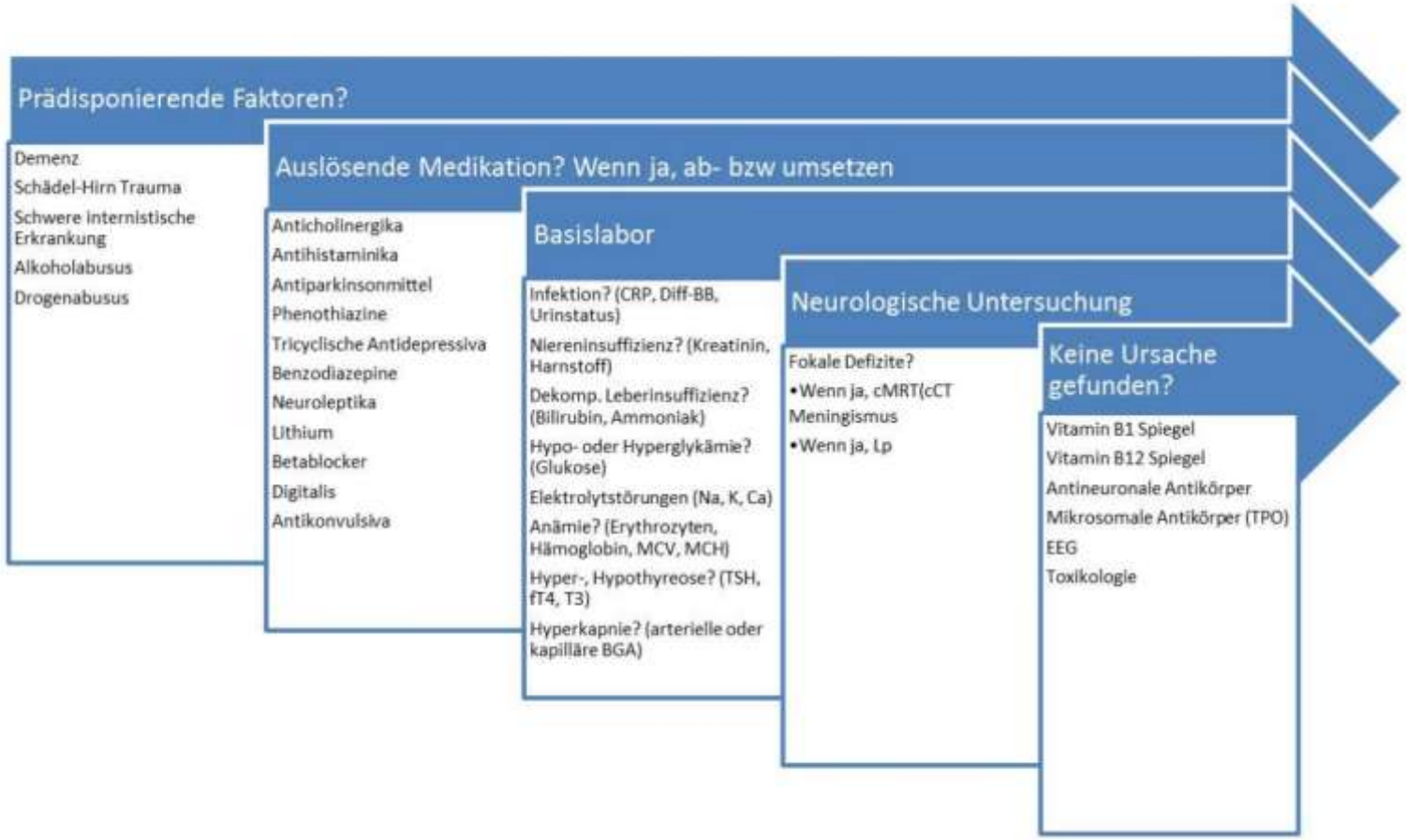
Die Leitlinie geht nicht auf die Behandlung der chronischen Alkoholabhängigkeit und auf die medikamentöse Rückfallprophylaxe sowie die dauerhafte Therapie kognitiver Defizite oder Demenzsymptome ein.

3 Diagnostik

3.1 Präambel

Die Diagnose des Delirs bzw. Verwirrtheitszustands beruht vorwiegend auf der klinischen Einschätzung. Das Delir ist ein medizinischer Notfall, weshalb eine zügige klinische Diagnose essenziell ist. Im klinischen Alltag sind deshalb v. a. die o. g. Symptome anzuwenden, was auch eine Abgrenzung zu vorbestehenden neurodegenerativen Erkrankungen ermöglicht: akut und fluktuierend auftretende Verwirrtheit, Vorhandensein von Aufmerksamkeitsstörungen und einer vorliegenden organischen Genese. Die diagnostische Klärung der zugrunde liegenden organischen Genese sollte erfolgen, jedoch ist eine Überdiagnostik zu vermeiden (z. B. niedrigschwellige Liquordiagnostik oder MRT), die eine schnelle und notwendige symptomatische Therapie verzögert. Wichtig ist, dass parallel zur Diagnostik empfohlen wird, die symptomatische Therapie zügig zu initiieren. Die nachfolgende Diagnostik sollte v. a. internistische und neurologische Auslöser des Delirs klären. Sinnvoll ist ein stufenweises diagnostisches Vorgehen, um die organische Genese des Delirs zu detektieren. Dieses stützt sich dabei auf Eigen- und Fremdanamnese, die exakte internistische, neurologische und psychiatrische Untersuchung und eine begrenzte Zusatzdiagnostik (Labordiagnostik, Bildgebung, ggf. Liquor, EEG). Dabei muss auf die klinische Durchführbarkeit bei z. B. hyperaktiv deliranten Patienten geprüft werden. Es muss v. a. auf Kofaktoren für die Entwicklung eines Delirs geachtet werden (z. B. Schmerzen, Einnahme von Psychopharmaka, Sedativa-Entzug und Schlafmangel, Infektionen, operativer Eingriff, Fixierung und Immobilität, Seh- und Hörbehinderung etc.).

3.2 Flussdiagramm Diagnostik



3.3 Diagnostik

Anamnese

- In der Regel ist beim Delir eine Eigenanamnese nur schwer erhältlich. Insofern beruhen die Angaben vorwiegend auf der Fremdanamnese von Angehörigen oder aus der Pflegeanamnese z. B. durch den Überleitungsbogen aus Altenheimen. Folgende Fragen sind auch in der Delirprävention wichtig:
  - Demenz oder neuropsychiatrische Erkrankungen?
  - Häusliche Situation, vorbestehende Pflegegrade?
  - Vorausgegangene Erkrankungen (wenn möglich)?
  - Exakte Medikamentenanamnese inklusive Over-the-counter-Präparate (OTC)
  - Drogenanamnese
  - Bei Alkoholentzugsdelir: vorausgegangene Entzüge, Delirien? Manchmal korrekte Angabe des Alkoholkonsums, häufig Dissimulation durch Patient und Angehörige
  - Kopfschmerzen (z. B. als Hinweis auf ein subdurales Hämatom)

Klinische Untersuchung

- Hypo- oder hyperaktives Delir?
- Fokal-neurologische Symptome? Zeichen der Mangelernährung und Exsikkose?
- Infektionszeichen inklusive Meningismus?
- Wunden und Prellmarken, Sturz- und Stoßverletzungen?
- Bei V. a. Alkoholentzug:
  - Manchmal noch Foetor alcoholicus
  - Zerebelläre Symptome (zentrale Ataxie, Dysarthrie, sakkadierte Blickfolge, Rebound, Dysmetrie)
  - Kognitive Störungen (mnestisches Syndrom)
  - Zeichen der Leberdysfunktion: Lebervergrößerung, faziale Teleangiektasien, Gerinnungsstörung, Ikterus u. a.
  - Stammfettsucht und distale Muskelatrophien, Mangelernährung

Labor (siehe auch Flussdiagramm Diagnostik)

- Erhöhte CK und erhöhtes Myoglobin (z. B. durch Stürze oder toxische Myopathie, Cave: Rhabdomyolyse, CK kann auch auf stattgehabte Anfälle hinweisen)?
- Elektrolytstörungen (v. a. Kalium, Natrium und Magnesium)?
- Erhöhte Nierenretentionswerte?
- CRP, Leukozytose?
- Schilddrüsenwerte, -antikörper, insbesondere mikrosomale Antikörper (Anti-TPO)?
- BGA, Azidose, Glukose?
- Bei Alkoholentzugsdelir:
  - bisweilen noch erhöhte Werte für Blutalkohol
  - sehr häufig erhöhte Transaminasen und erhöhtes Bilirubin sowie CDT (Carboanhydrasedefizientes Transferrin)
  - im Blutbild häufig erhöhtes MCV, Anämie und Thrombozytopenie
  - plasmatische Gerinnungsstörungen (verlängerte PTT oder abnormer INR/Quick)
  - häufig erhöhte Harnsäure und erhöhte Triglyzeride
  - bisweilen erhöhte Lipase und Alpha-Amylase

Zusatzdiagnostik

- CCT stets 1. im Fall unerklärter fokal-neurologischer Zeichen und 2. bei Trauma, bei gerinnungshemmender Therapie, bei Immunsuppression und onkologischen Patienten. Speziell bei Infarktverdacht wird die CT-Angiographie mit der Frage nach rekanalisierbaren Gefäßverschlüssen nachgeschaltet (DD Top-of-the-basilar-Syndrom). Zu vermeiden ist eine niedrigschwellige Sedierung nur zum Zweck der weiteren Ausschlussdiagnostik
- Bei klinischen Hinweisen auf Meningoenzephalitis Durchführung der Liquordiagnostik
- Ggf. Röntgenthorax und Urinstatus, sofern bei unruhigem Patienten möglich

- EKG (insbesondere mit Frage nach QTc-Zeit vor mögl. Neuroleptikamedikation)

Im Einzelfall erforderlich

Bei initialen epileptischen Anfällen, neurologischen Herdzeichen (s. o.), unklarer Ätiologie trotz durchgeführtem CCT:

- MRT (Wernicke-Enzephalopathie? Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRS), limbische Enzephalitis, Basalganglieninfarkte?)
- Liquorpunktion (Meningoenzephalitis?)
- EEG (nach Anfallsereignis zum Ausschluss nicht konvulsiver Status epilepticus)
- Antikörperdiagnostik bei V. a. limbische Enzephalitis (z. B. Anti-NMDA-Rezeptor, Kalium-Kanal-Antikörper etc.)
- Endokrine Diagnostik (Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT, syn.: Hashimoto-Enzephalopathie)? Erhöhtes Parathormon bei primärem Hyperparathyreoidismus?)

Im EEG findet sich, soweit bei psychomotorischer Unruhe ableitbar, oft eine Verlangsamung der Grundaktivität, die von Medikationseffekten schwer abzugrenzen ist (Zschocke & Hansen 2013), und im Liquor eine leichte lymphozytäre Zellzahlerhöhung. Pathognomonische Laborwert-veränderungen oder Befunde in der zerebralen Bildgebung existieren beim Delir nicht.

In der Abklärung des Delirs und des akuten Verwirrtheitszustands sollten folgende Erkrankungen berücksichtigt werden (Hansen 2013, Maschke 2019, Hansen et al. 2019):

- Intoxikationen (z. B. bei Kokain-, Stimulanzien-, Cannabis-, Lösungsmittel- oder Halluzinogenmissbrauch)
- Pharmakogene (L-Dopa) und toxische Psychosen, anticholinerges und serotonerges Syndrom
- Primär psychiatrische Erkrankungen (z. B. schizophrene Psychose, Manie, aber auch somatoforme oder psychogen-dissoziative Symptome)

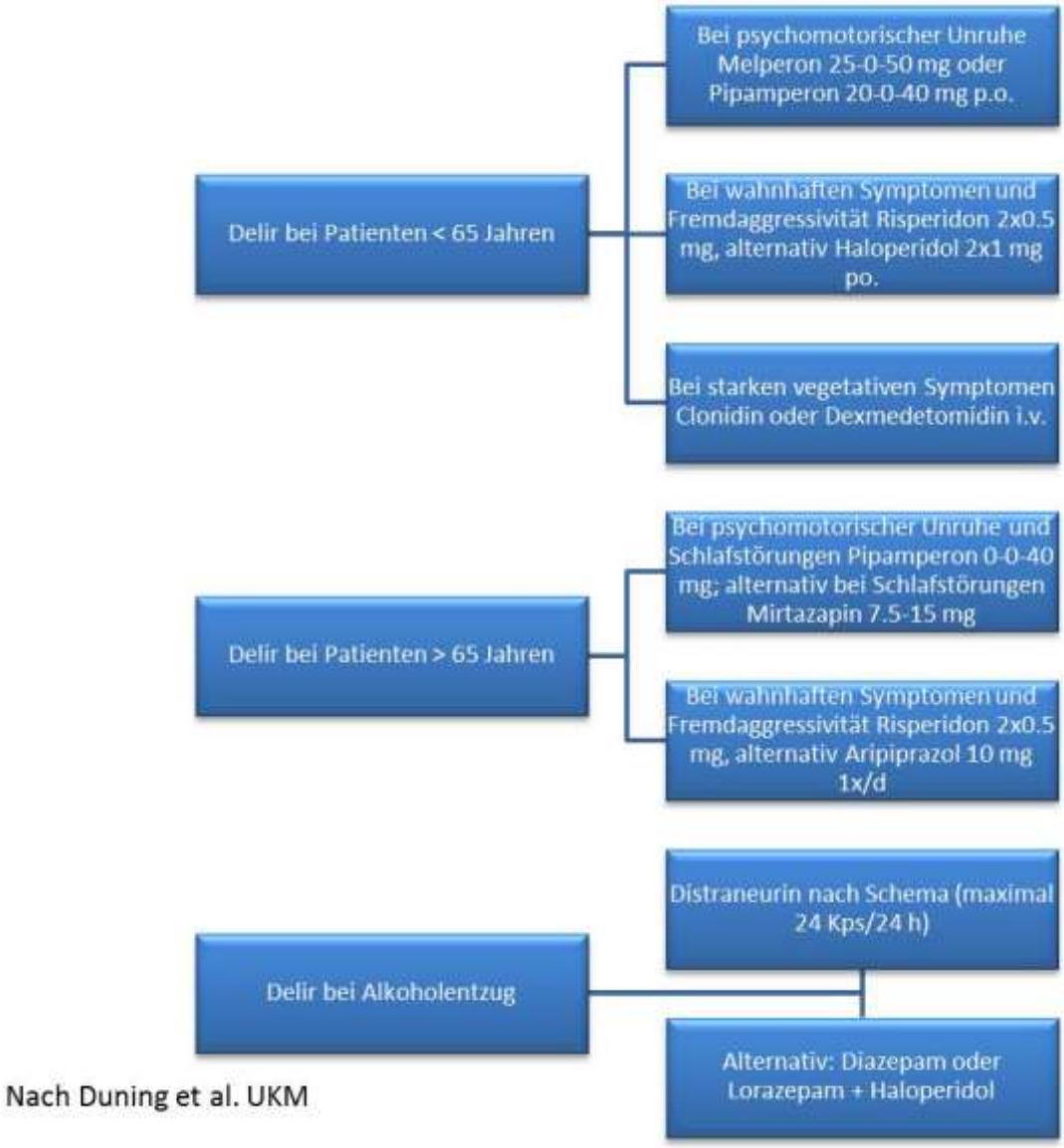
- Alkoholfolgeerkrankungen: Wernicke-Korsakow-Syndrom, Alkoholhalluzinose
- Traumatische zerebrale Läsionen (Hirnkontusion, subdurales Hämatom nach initialem epileptischem Anfall oder Sturz in der Alkoholintoxikation)
- Posthypoxische, posthypoglykämische Enzephalopathien
- Metabolische (hepatische, renale) und endokrine (hyperthyreote) Enzephalopathien
- Epileptisch-postiktuale Syndrome, nicht konvulsiver Status epilepticus
- Septische Enzephalopathie
- Entzündungen des ZNS: virale oder bakterielle Enzephalitis/Meningoenzephalitis
- Autoimmune Enzephalitiden (durch NMDA-Antikörper oder andere antineuronale Antikörper, z.B. paraneoplastisch oder autoimmunbedingt)
- Transiente globale Amnesie (TGA)

4 Therapie

4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Das Delir bedarf einer stationären Behandlung. Eine Monitorüberwachung auf einer Intermediate Care Station ist bei Patienten mit schwerer Ausprägung des Delirs und vegetativer Symptomatik notwendig. Patienten mit einem Alkoholentzugsdelir und ausgeprägten Entzugssymptomen (mindestens ab dem unvollständigen Delir, „Prädelir“) sind stationär zu behandeln, besonders Patienten mit komplizierten Verläufen in der Anamnese (z. B. Entzugsanfälle oder prolongierte Delirien). Bei einem lebensbedrohlichen Alkoholentzugsdelir (s. o.) ist eine Behandlung auf der Intensivstation obligat.

4.2 Flussdiagramm Therapie



Nach Duning et al. UKM

4.3 Therapie

4.3.1 Vorgehen bei der Aufnahme

- Kontrolle der Vitalfunktionen
- Sicherer venöser Zugang
- Bei **jedem** Patienten mit Sucht- oder Malnutritionsanamnese Vitamin $B_1$100 mg i. v. oder 3x 100 mg p. o., bei Verdacht auf eine Wernicke-

Enzephalopathie sogar höhere Dosen bis zu 5 x 100 mg i. v., erst dann glukosehaltige Infusionslösungen

4.3.2 Allgemeine Therapiemaßnahmen

- Erster Schritt ist das Absetzen von delirogenen bzw. nicht akut benötigten Arzneimitteln. Cave: abrupter Benzodiazepinentzug bei chronischem Gebrauch
- Ruhige, gut beleuchtete Umgebung. Verwenden von Seh- und Hörhilfen, Zuwendung mit Reorientierung, Schaffen eines Tag-Nacht-Rhythmus (Schlafhygiene, ggf. medikamentös (Circadin, langwirksame niedrigpotente Neuroleptika, Mirtazapin, keine Benzodiazepine, keine Z-Substanzen))
- Adäquate Überwachung und Patientensicherung, ggf. Klärung der Rechtsgrundlage (in Deutschland nach länderspezifischem PsychKG oder Betreuungsgesetz)
- Fixierung vermeiden, nur in absoluten Ausnahmesituationen bei Eigen- oder Fremdgefährdung, Fixierungszeiträume dann auf ein Minimum beschränken, technisch sicher nach MedGV durchführen. Fixierungsprotokoll anfertigen, adäquate Beobachtung des Fixierten ggf. durch eine Sitzwache oder im Überwachungsraum, hochfrequente Kontrolle der Fixierung dokumentieren, dabei Beachten der gesetzlichen Rahmenbedingungen je nach Staat bzw. Bundesland
- Bei Exsikkose: angepasste Flüssigkeitszufuhr i. v. und ggf. exakte Bilanzierung, ZVD, Bettwaage erwägen (inadäquate ADH-Sekretion möglich)
- Elektrolytveränderungen ausgleichen: Hypokaliämie häufig, adäquate Kaliumzufuhr sicherstellen (Cave: Muskelschwäche, Arrhythmie), bei Hypomagnesämie 100 mg Magnesiumcitrat oder Magnesiumaspartathydrochlorid einmal täglich. Hyponatriämie, falls chronisch vorhanden, nur langsam ausgleichen und bis zum Serum-Natriumwert von 130 mmol/l wegen Gefahr des osmotischen Demyelinisierungssyndroms (früherer Begriff: zentrale pontine Myelinolyse) (Steigerung des Na-Spiegels maximal um 6 mmol/24 h bei Alkoholanamnese/Malnutrition). Fehlen Risikofaktoren wie Serum-Na < 105 mmol/l, Sepsis, Hypokaliämie, Alkoholkrankheit, Malnutrition,

Lebererkrankungen, Bulimie, Polydipsie, M. Addison, Hypopituitarismus, Nierenversagen, darf der Anstieg auf 10–12 mmol/24 h abzielen. Berechnung des Natriumdefizits: Na^+-Defizit = [135 mmol/l –Na^+_{Ist}] x 0,3 x kg KG; Infusion von 2–5%iger NaCl-Lösung (peripher-venös) unter fortlaufender, zunächst stündlicher Kontrolle von Natriumserumwerten). Merke: 1 ml /kg KG 3 % NaCl hebt die Natriumserumwerte um ca. 1 mmol/l.

- Vitamin-B_1-Mangel bei 50 % der Alkoholkranken (Gefahr der Wernicke-Enzephalopathie, WE), Prophylaxe der WE mit Thiamin 3 x 50–100 mg/d p. o. über 7–14 Tage (bei Erbrechen, Dysphagie oder Malabsorption i. v. oder i. m.). Präventiv sollten bei Alkoholkranken erforderlich werdende parenterale Glukosegaben mit einer parenteralen Thiamin-Applikation kombiniert werden.
- Verlaufsbeurteilung:
  Die Besserung des Delirs sollte spätestens innerhalb von 2 Wochen erkennbar sein. Bleibende Residuen sind allerdings häufig (Goldberg et al. 2020). Prinzipiell lässt sich aufgrund der multifaktoriellen Genese die Ätiologie eines Delirs nicht immer eindeutig klären und diagnostizieren, insbesondere bei älteren Patienten. Selten finden sich bei therapieresistenten Delirsymptomen folgende Ätiologien, die dann eine weiterführende Diagnostik erfordern (aus Hansen & Förstl 2013):
  - Adjuvante Pharmakotherapie (z. B. Opioide)
  - Entzug unbekannter Substanzen
  - Intoxikation (z. B. Digitalis, Lithium)
  - Nonkonvulsiver Status epilepticus
  - MeningoEnzephalitis
  - Metabolische oder septische Enzephalopathien

4.3.3 Spezielle Pharmakotherapie

Die Therapie des Alkoholentzugsdelirs unterscheidet sich von derjenigen eines Delirs anderer Ursache, sodass die Pharmakotherapie hier getrennt abgehandelt wird.

Die Therapie des Delirs ist symptomatisch. Präparate zur Behandlung des hyperaktiven Delirs und des Alkoholentzugdelirs sollten sedieren, ohne die vitalen Schutzreflexe zu beeinträchtigen (bei psychomot. Unruhe), sollten nicht prokonvulsiv sein, die vegetativen Symptome behandeln und

antipsychotisch wirksam sein sowie möglichst wenig wesentliche Nebenwirkungen entwickeln. Da keine Einzelsubstanz alle Anforderungen erfüllt, sind Kombinationstherapien möglich und sinnvoll. Die Therapie richtet sich nach den vorhandenen Symptomen und ist immer individuell angepasst. Zudem ist eine frequente und kontinuierliche Kontrolle notwendig (1 x Schicht auf INT oder mind. 1x/Tag, z. B. mittels CAM), ob weiterhin eine Indikation zur symptomatischen med. Th. des Delirs besteht.

Die letzte Cochrane-Database-Analyse (Burry et al. 2019) identifizierte 14 Studien zur Behandlung des Delirs bei **intensivmedizinisch** zu betreuenden Patienten, davon 10 placebokontrolliert und randomisiert. In dieser Meta-analyse schnitt der Alpha-2-Agonist Dexmedetomidin am besten ab, gefolgt von atypischen Neuroleptika, Opioiden und typischen Neuroleptika. In der multifaktoriellen Analyse blieb nur Dexmedetomidin als einzig signifikant wirksame Substanz übrig. Haloperidol und das atypische Neuroleptikum Zisapridon sind nicht in der Lage, ein Delir zu verkürzen (Girard et al. 2018).

4.3.3.1 Therapie des Alkoholentzugsdelirs

Die Behandlung des **unvollständigen Delirs bei Alkoholentzug** ist mit oralen Gaben von Benzodiazepinen wie Lorazepam oder Clomethiazol durchzuführen. Clomethiazol ist bei Patienten mit schweren pulmonalen Erkrankungen und Patienten über 65 Jahren vor allem wegen der bronchialen Hypersekretion nicht anzuwenden, im Alter ist die Sturzgefahr zu beachten. Die Kombination von Benzodiazepinen mit mittellanger Halbwertszeit wie Lorazepam mit niedrigpotenten Neuroleptika wie Melperon erzielt günstige Effekte und kann auch außerhalb der Intensivstation unter möglichst engmaschiger Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgen (Maschke 2019).

Das **manifeste Delir bei Alkoholentzug** kann p. o. mit einem Benzodiazepin oder mit Clomethiazol allein behandelt werden. Verschiedene Individuen benötigen höchst unterschiedliche Dosen. Wir empfehlen die orale Kombinationstherapie einer GABA-ergen Substanz (Benzodiazepin oder Clomethiazol), ggf. mit einem niedrigpotenten Neuroleptikum, jedoch nicht mit Levomepromazin (Neurocil®) oder Promethazin (Atosil®) wegen ihrer anticholinergen Effekte.

Beim **sehr schwerem, lebensbedrohlichem Delir** reicht die orale Behandlung nicht aus, eine intravenöse Kombinationstherapie ist sinnvoll. Die intravenöse

Delirtherapie ist obligatorisch auf der Intensivstation unter Monitorkontrolle durchzuführen. Intravenöses Diazepam oder Midazolam kann nur off-label mit Haloperidol (seit 2017 kontraindiziert) kombiniert werden, alternativ mit i. m. Haloperidol. Vielfältige Interaktionen und die Beeinflussung der QTc-Zeit sind für erhebliche Limitierung des Einsatzes mitverantwortlich, für ältere Patienten wurden 5 mg als maximale Tagesdosis festgelegt. Supplementär wird Clonidin i. v. eingesetzt, um die sympathikotone Überaktivität zu dämpfen. Dexmedetomidin war in Einzelfällen und kleineren Fallserien zur Einsparung von Benzodiazepinen hilfreich (Awissi et al. 2013). Therapierefraktäre Delirien können als Rescue-Strategie mit Propofol abgefangen werden.

Tabelle 1. Behandlung des Alkoholentzugssyndroms und Alkoholentzugsdelirs

I. Ausgeprägteres Alkoholentzugssyndrom (CIWA-Ar > 10 Punkte) ohne Delir (hpts. vegetative Symptomatik, keine relevanten BS, Anfälle vereinzelt)	
Klinische Überwachung und Allgemeintherapie sowie Clomethiazol	4x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder 4x tägl. 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik (z. B. 2 Kapseln pro Tag) oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Diazepam	4–6x tägl. 10 mg p. o., Reduktion um 10 % pro Tag *oder* 3× 20 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading Dose *oder* bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Lorazepam oder Clonazepam	4–6x tägl. 1 mg p. o., Reduktion um 10 % pro Tag *oder* bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar
oder Chlordiazepoxid	4–6x tägl. 25–50 mg, Reduktion um 20 % pro Tag *oder* 3× 100 mg im Abstand von 2 Stunden als Loading Dose
II. Delir im Alkoholentzug (relevante BS mit/ohne Wahrnehmungsstörungen, Anfälle, vegetative Symptomatik)	
Clomethiazol	4–8x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder jeweils 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik, bis zu 24 Kapseln pro 24 Stunden möglich
oder Clomethiazol *plus* Haloperidol	6–8 (max. 12)x tägl. 2 Kapseln à 192 mg p. o. (oder jeweils 10 ml Saft) 3–6x tägl. 5–10 mg p. o. oder i. m. (Monitor)
oder Diazepam *plus* Haloperidol*	6x tägl. 10 mg p. o. 3–6x tägl. 5–10 mg p. o. oder i. m. (Monitor)
oder Lorazepam *plus* Haloperidol	6x tägl. 1 mg p. o. 3–6x tägl. 5–10 mg p. o. oder i. m. (Monitor)

III. Lebensbedrohliches Delir im Alkoholentzug mit intensivpflichtigen Organinsuffizienzen/ Hyperthermie	
Diazepam *plus* Haloperidol	120–240 mg i. v. pro Tag (kontinuierlich oder als Boli) 3–6x tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i. m.
oder Midazolam *plus* Haloperidol	bis zu 20 mg pro Stunde, nach Wirkung 3–6x tägl. 5 (in Ausnahmen 10) mg i. m.
Fakultativ zusätzlich Clonidin	initial 0,025 mg i. v. pro Stunde, Dosis bei Bedarf erhöhen
Fakultativ zusätzlich Dexmedetomidin§	initiale Infusionsgeschwindigkeit 0,7 µg/kg/h, schrittweise Anpassung auf 0,2–1,4 µg/kg/h
oder bei therapie-refraktären Patienten Propofol§	langsame Titration, Dosierung an Alter u./od. KG anpassen. Aufrechterhaltung mittels Infusion 9–15 mg Propofol/kg KG/h. Cave: Propofolinfusionssyndrom

* Hersteller empfiehlt wegen der QT-Zeit-Verlängerung mittlerweile lediglich eine intramuskuläre Applikation; die intravenöse Applikation ist seit 2017 als kontraindiziert bezeichnet. Sie liegt somit (off-label) im Ermessen des behandelnden Arztes und ist bei kardiovaskulärer Anamnese per Rote-Hand-Brief kritisch zu bewerten; kontinuierliches EKG-Monitoring wird daher bei parenteraler Gabe empfohlen

§ nur unter intensivmedizinischer Überwachung

Die letzte Metaanalyse von Amato et al. (2010) fasste 64 Studien mit Benzodiazepinen in der Alkoholentzugstherapie zusammen und zeigte eine bessere Wirksamkeit als andere Substanzen wie Antikonvulsiva v. a. in der Kontrolle von Anfällen und in der Vermeidung eines Delirs. Chlordiazepoxid zeigte einen Trend für die beste Wirksamkeit, jedoch war dies gegenüber anderen Benzodiazepinen nicht signifikant. Aus zahlreichen Studien zusammengefasst (Schuchardt & Hacke 2000), sind die folgenden Punkte bedeutsam: Benzodiazepine sind wegen der Sättigung der GABA-A-Rezeptoren sicherer als Clomethiazol, in der Monotherapie aber weniger effektiv. Alle Studien und Metaanalysen zusammengefasst, sind alle Benzodiazepine als äquivalent anzusehen. Langwirksame Substanzen wie Diazepam und Chlordiazepoxid (in Österreich nicht zugelassen) bieten Vorteile, können jedoch bei alten Menschen und Leberkranken zur Kumulation führen. Dieses Risiko bietet Lorazepam (z. B. Tavor) wegen seiner mittellangen Halbwertszeit und des Abbaus durch Glukuronidierung nicht. Einer streng symptomgetriggerten Dosierung ist der Vorzug vor festen Schemata zu geben (Amato et al. 2010, Awissi et al. 2013) (z. B. mittels Monitorings anhand CIWA-Ar (deutsche Übersetzung durch Stuppaeck et al. 1994 (https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/CIWA-de.htm)

oder Gabe nach semiquantifizierbaren vegetativen und neurologischen Zielsymptomen, wie z. B. Blutdruck, Herzfrequenz oder Tremor). Benzodiazepine besitzen wie Alkohol (und Clomethiazol) das Risiko der Kumulation und sekundären Abhängigkeit.

Clomethiazol ist als GABA-erge Substanz sedierend, vegetativ stabilisierend, antikonvulsiv und anxiolytisch wirksam, nach McGrath (1975) ist es potenter als Benzodiazepineund nach Ritola u. Malinen (1981) dem Carbamazepin überlegen. Majundar (1991) betont die Überlegenheit von Clomethiazol gegenüber anderen Substanzen bei frühem Einsatz. Überdosierungen kommen dafür leichter vor. Hauptnebenwirkungen sind Bronchorrhoe (kontraindiziert bei Lungenerkrankungen), Atemdepression und Kreislaufdepression. Die parenterale Applikationsform ist nicht mehr verfügbar. Clomethiazol ist mit Alkohol und anderen GABA-ergen Substanzen (Benzodiazepine) kumulativ wirksam. Wegen seines Abhängigkeitspotenzials soll es nur stationär verabreicht und vor der Entlassung ausgeschlichen werden (Schuchardt & Hacke 2000).

Clonidin und **Dexmedetomidin** sind als sedierende Alpha-2-Rezeptor-Agonisten zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet und beeinflussen die Atmung nahezu nicht (Baumgärtner 1988), allerdings auch nicht Halluzinationen und epileptische Anfälle. Es eignet sich zur ergänzenden Beeinflussung der vegetativen Entgleisung mit einer Initialdosis von 0,025 mg/h i. v. und Tagesdosen von 0,29–2,37 mg (Fauler &. Verner 1993). Dexmedetomidin ist 8-mal stärker alpha-2-agonistisch wirksam und durch eine niedrigere Halbwertszeit (2 Stunden) leichter steuerbar (0,–1,4 µg/kg KG/h). Es ist auch anxiolytisch wirksam (Coursin et al. 2001) und zur intensivmedizinischen Kurz- und Langzeitsedierung zugelassen, speziell zum Weaning eingesetzt. Kontraindikationen sind kardiale Leitungsstörungen, Hypotonie und akute zerebrovaskuläre Erkrankungen. Bei geringer Erhöhung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks im Rahmen des Delirs können auch Betablocker wie Bisoprolol (2 x 2,5– 5 mg) oder Metoprolol (25–200 mg) nach Ausschluss einer relevanten AV-Blockierung sinnvoll sein, dann aber nicht in Kombination mit Dexmedetomidin.

4.3.3.2 Therapie des Delirs anderer Ätiologie

Gerade bei älteren und geriatrischen Patienten sollte, anders als beim Alkoholentzugsdelir, auf Benzodiazepine wegen der Erhöhung der

Sturzgefahr und möglicher paradoxer Wirkung verzichtet werden. Es kommen daher v. a. Neuroleptika wie Melperon und Pipamperon zum Einsatz.

Melperon entstammt der Klasse der Butyrophenone und wird pharmakologisch den typischen Neuroleptika zugeordnet. Seine antipsychotische Potenz ist der sedativen Komponente unterlegen, bei Risperidon ist es umgekehrt. Insofern kommt bei lebhaften Halluzinationen Risperidon als Alternative mit stärkerer antihalluzinogener Wirkung in Betracht, in Kombination mit Melperon oder Pipamperon unter Beachtung extrapyramidaler Nebenwirkungen (max. 1 mg Risperidon und 75 mg Melperon pro Tag, auch wegen kumulativer kardiotoxischer Effekte). Bei Patienten mit M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen kommen Clozapin und Quetiapin in Frage, da diese geringere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen aufweisen (Tabelle 1).

Tabelle 2. Substanzen zur Behandlung des Delirs (auch bei geriatrischen Patienten)

Medikament	Halbwertszeit	Dosis
Melperon	4–6 Stunden	bis zu 3x tgl. 25 mg–50 mg
Pipamperon	bis 17 Stunden	1–2x täglich 12–40 mg
Quetiapin bei Patienten mit M. Parkinson	7–12 Stunden	1–3x täglich 12,5–75 mg
Clozapin bei Pat. mit M. Parkinson und lebhaften Halluzinationen	10–24 Stunden	Testdosis 6,25–12,5 mg, Tagesdosis 25–50 mg anstreben. Agranulozytose-Gefahr, starke sedierende und anticholinerge Wirkung, prokonvulsive Effekte, Speichelfluss
Risperidon bei lebhaften Halluzinationen (bei Verwirrtheit bei bestehender Demenz als Medikation zugelassen)	4–24 Stunden	1–3x täglich 0,5–1 mg

Im Stufenschema sollte bezüglich der Behandlung inhaltlicher Denkstörungen (Verkennung, Halluzinationen, Wahn) und der Behandlung der psychomotorischen Unruhe unterschieden werden. Wenn möglich, sollte auf die Gabe von Haloperidol aufgrund der Nebenwirkungen und der geringen Wirksamkeit bei geriatrischen Patienten verzichtet werden. Wenn Wahn und Halluzinationen im Vordergrund stehen, kommen v. a. bei geriatrischen Patienten Risperidon und ggf. Haloperidol in niedriger Dosierung (2x 1–2 mg p. o., nicht intravenös) in Frage. Melperon und Pipamperon v. a. sind sedierend und deutlich weniger antipsychotisch wirksam und erste Wahl bei

der Behandlung der psychomotorischen Unruhe. Sie sind am wenigsten kreislaufwirksam, kaum anticholinerg, deshalb möglichst zu präferieren. Die Halbwertszeit von Pipamperon ist deutlich länger als bei Melperon (z. B. bei „Sundowning“ oder nächtlicher Unruhe, Melperon eher tagsüber, dann auch als Bedarfsmedikation).

Risperidon wirkt nicht sedierend, sodass gerade bei gleichzeitiger psychomotorischer Unruhe die Kombination mit Melperon günstig ist. Hier ist zu beachten, dass aufgrund additiver kardiotoxischer Effekte beider Substanzen maximal 1 mg Risperidon pro Tag und 75 mg Melperon pro Tag eingesetzt werden kann. Zudem sollte unter der Therapie ein EKG erfolgen (QTc-Zeit). Zudem ist Melperon ein sehr potenter CYP2D6-Hemmer und kann zu einer Wirkverstärkung anderer Substanzen führen.

Besonderheiten in der Schweiz und in Österreich

Clomethiazol und Chlordiazepoxid sind in Österreich nicht zugelassen. Die rechtlichen Voraussetzungen für Unterbringungen sind landesspezifisch zu betrachten.

4.4 Wahrscheinlich unzureichende oder gefährliche Therapien

Phenytoin ist nicht antidelirant wirksam (Mayo-Smith 1997, Alldredge et al. 1989, Eyer et al. 2011), **Valproat** wurde bisher nur beim Alkoholentzugssyndrom untersucht, beim Delir fehlen prospektive Studien. Über die Wirkung von **Topiramat, Vigabatrin** oder **Gabapentin** beim Delir sind keine Aussagen möglich.

5 Versorgungskoordination

Nur 10–20 % aller Delirpatienten bleiben nach dem alkoholbedingten Delir alkoholabstinent. Eine längerfristige Entwöhnung ist nach der Entgiftung immer anzustreben. Die Behandlung obliegt suchtmedizinisch ausgebildeten Psychiatern und ist nicht Gegenstand der Leitlinie.

6 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Prof. Dr. med. Matthias Maschke, dessen Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

Ergebnisse

Bei 5 von 6 Mitwirkenden des Redaktionskomitees wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, weshalb hier keine Konsequenzen erfolgten.

Interessen moderater Relevanz wurden bei Beratungen und Vorträgen für die Firmen Orion Pharma und Fresenius Medical Care gesehen. Das betreffende Redaktionsmitglied hat daher bei Empfehlungen zu Dexmedetomidin nicht mitgewirkt.

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten. Diese besagt, dass mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

7 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinienerstellung erfolgte mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Eine darüber hinausgehende Unterstützung durch Dritte erfolgte nicht. Die Leitlinie wurde durch die Mitglieder ehrenamtlich und ohne Zahlung von Honoraren erstellt.

8 Methodik der Leitlinienentwicklung

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diese Leitlinie entstand ohne Unterstützung oder Einflussnahme durch die Industrie.

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Endgültig verabschiedet durch die Expertengruppe im Umlaufverfahren am 23.11.2020.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

Literatur

1. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures. Am J Med 1989;87:645–648.
2. Alexander H, Flannery AH, Flynn JD. More questions than answers in ICU Delirium: pressing issues for future research. Annals of Pharmacotherapy 2013; 47:1558–1561.
3. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal Cochrane Database Syst Rev 2010; 3:CD005063.
4. American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed.: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
5. Athen D. Comparative investigation of clomethiazole and neuroleptic agents in the treatment of alcoholic delirium. Acta Psychiatr Scand 1986; 329(Suppl):167–170.
6. Athen D, Hippius H, Meyendorf R, Riemer C, Steiner C. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Clomethiazol bei der Behandlung des Alkoholentzugsdelirs. Nervenarzt 1977; 48:528–532.
7. Avelino-Silva TJ, Campora F, Curiati JAE, et al. Prognostic effects of delirium motor subtypes in hospitalized older adults: A prospective cohort study. PLoS One 2018; 13:e0191092.
8. Awissi DK, Lebrun G, Fagnan M, Skrobik Y. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. Crit Care Med. 2013; 41(9 Suppl 1): S57–68.
9. Baumgärtner GR. Clonidine vs. chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal: a preliminary report. Southern Med J 1988; 81:56-60.
10. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S, Adhikari NK, Cheng W, Ely EW, Egerod I, Fergusson DA, Rose L. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; 9:CD011749.
11. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care. 2001 Aug; 7(4):221–6.

12. European Delirium Association, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. BBMC Med 2014; 12: 141.

13. Fauler J, Verner L. The pharmakokinetics of clonidine in high dosage. Eur J Pharmacol 1993; 45:165–167.

14. Garcia Nuñez D, Boettger S, Meyer R et al. Validation and Psychometric Properties of the German Version of the Delirium Motor Subtype Scale (DMSS). Assessment 2017. doi: 10.1177/1073191117744047.

15. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. MIND-USA Investigators. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. NEngl J Med. 2018; 379:2506-2516.

16. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2020:e202273.

17. Hansen HC (2013) Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

18. Hansen HC. und Förstl H. Qualitative Bewusstseinsstörungen. In: Hansen HC. (2013) Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien, Kap. 1.3. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

19. Hansen HC, Dohmen C, Els T, Haupt WF, Wertheimer D, Erbguth F. Notfälle mit Bewusstseinsstörungen und Koma, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2019.

20. Heuzeroth L, Grünklee D. Clonidine – alternative therapy in the treatment of delirium tremens. Med Klin 1988; 83:783–789.

21. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. CMAJ 1999; 160:649-655.

22. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet 2014; 383:911–922.

23. Kennedy M, Enander RA, Tadiri SP, Wolfe RE, Shapiro NI, Marcantonio ER. Delirium risk prediction, healthcare use and mortality of elderly adults in the emergency department. J Am Geriatr Soc 2014; 62:462–469.

24. Majundar SK. Chlormethiazole: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. Drug Alcohol Depend 1991; 3:201-207.

25. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. N Engl J Med 2017; 377:1456-1466.

26. Maschke M. Ätiologie und Behandlung des Delirs. Dtsch Med Wochenschr 2019; 144:101-107.

27. Mayo-Smith MF, et al. Pharmacological management of alcohol withdrawal: JAMA 1997; 278:144-151.

28. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med 2004; 164:1405-1412.

29. Mc Grath SD. A controlled trial of clomethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. Conference on alcoholism. London: Longman, 1975:81-90.

30. Morandi A, Di Santo SG, Cherubini et al. Clinical Features Associated with Delirium Motor Subtypes in Older Inpatients: Results of a Multicenter Study. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:1064-1071.

31. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2005:20:CD 005063.

32. Nydahl P, Hansen HC. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin | 2019; 10(4)132–134.

33. Pandharipande et al., Long-term cognitive impairment after critical illness. NEJM 2013; 369:1306-1316.

34. Schuchardt V, Hacke W. Klinik und Therapie alkoholassoziierter neurologischer Störungen. In: Seitz HK, Lieber CS, Simanowski UA, Hrsg. Handbuch Alkohol, Alkoholismus, alkoholbedingte Organschäden. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth, 2000.

35. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, Seppelt IM, Stuppaeck CH, Barnas C, et al. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome – validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A). Addiction. 1994; 89:1287–1292.

36. Takala J, Wise MP, Webb SA. ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2019; 380:2506-2517.

37. Sullivan JT, Sykora K, Schneidermann J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict 1989; 84:1353–1357.

38. Verbalis JG et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatriemia. Am J Med 2013; 126:S1–42.

39. Von Haken R, Hansen HC. Delir erkennen in 3 Schritten – vom Screening über die Diagnosesicherung zur Ursachenklärung. DMW 2019; 144:1619-1628.

40. Zoremba N, Coburn M. Delir im Krankenhaus Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 101–6. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0101.

41. Zschocke St und Hansen HC. Klinische Elektroenzephalographie, 3. Auflage 2012, Springer Verlag, 2013.

Impressum

© 2020 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener (stellv.)

Mitglieder
Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
PD Dr. med. Oliver Kastrup
Prof. Dr. med. Christine Klein
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)
Prof. Dr. med. Christian Weimar
Prof. Dr. med. Michael Weller
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion:	Katja Ziegler, Sonja van Eys, DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
Clinical Pathways:	Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt:	leitlinien@dgn.org