

Postoperatives Delirium: Prophylaxe und Therapie¹

Teil 2

Martin Siegemund^a, Paola Massarotto^b, Oliver Reuthebuch^c, Hans Pargger^d

^a Anästhesie, Intensiv- und Rettungsmedizin, Kantonsspital, Baden

^b Medizinische Intensivstation, Universitätsspital, Basel

^c Herzchirurgie, Universitätsspital, Basel

^d Operative Intensivbehandlung, Universitätsspital, Basel

Quintessenz

- Haloperidol ist trotz Verlängerung der QT-Zeit mit der Gefahr von «Torsades de pointes» sowie der Provokation extrapyramidaler Symptome das intravenöse Mittel der Wahl zu Therapie von hyperaktiven und gemischten Formen des Delirs.
- Die Verabreichung von grösseren Dosen Haloperidol (>10 mg/Tag) sollte immer unter kontinuierlicher Kontrolle an einem EKG-Monitor durchgeführt werden.
- Atypische Neuroleptika wie Quetiapin und Risperidon können zur peroralen Therapie und Prophylaxe von Delirien eingesetzt werden.
- Neben der medikamentösen Therapie kann mit multimodalen, pflegerischen Präventionsmassnahmen die Inzidenz von deliranten Zustandsbildern um 30–40% gesenkt werden.
- Bei Patienten mit einem hohen Delirrisiko (Alter, männliches Geschlecht, dementielle Entwicklung, generalisierte Arteriosklerose usw.) kann mit einer gezielten Auswahl von intra- und postoperativ verwendeten Anästhetika und Sedativa möglicherweise Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs genommen werden.

Einleitung

Die Diagnose eines Delirs ist im Endeffekt immer eine Differentialdiagnose, welche erst nach Ausschluss anderer behandelbarer Ursachen (Infekt, Hypoxie usw.) gestellt und behandelt werden sollte. Dabei muss beim Auftreten eines postoperativen Deliriums dem zeitlichen Zusammenhang mit der Operation immer Beachtung geschenkt werden. Während das in den ersten 1–3 Tagen nach der Operation auftretende Delirium mit hoher Wahrscheinlichkeit direkt mit der Operation assoziiert ist, sollte ein später auftretendes Delir immer Anlass zu einer intensiven diagnostischen Aufarbeitung sein, da andere Krankheitsbilder wie eine Sepsis oder ein zerebrovaskulärer Insult Ursache der neurokognitiven Veränderung sein können [1, 2].

Die ausserhalb der Intensivstation sicher wichtige Evaluation der eingenommenen delirauslösenden Medikamente ist bei postoperativen, herzchirurgischen Patienten sicher zweitrangig, da die dort eingesetzten Medikamente (Amiodaron, Furosemid, Digoxin usw.), auch wenn Delirien in deren Folge beschrieben wurden, für die Behandlung der schwerstkranken Patienten unabdingbar sind.

Therapie

Für die hyperaktive und gemischte Form des Delirs mit Agitation ist die intravenöse Verabreichung von Haloperi-

dol das Mittel der Wahl [3, 4]. Haloperidol ist wahrscheinlich durch die starke Bindung an Dopamin-D₂-Rezeptoren bei der agitativen Komponente des hyperaktiven Delirs besonders wirksam. Diese antidopaminerge Wirkung, welche atypische Neuroleptika nicht haben, sowie die geringe anticholinerge Potenz und die inaktiven Abbauprodukte machen Haloperidol im Moment zum beinahe einzigen intravenös verwendbaren Medikament zur Therapie des Deliriums. Haloperidol zeigt bei gutem intravaskulärem Füllungszustand wenig Einfluss auf die Kreislaufstabilität und hat nur eine schwach sedierende Wirkung. Mit dem Wirkungseintritt von intravenösem Haloperidol ist nach ca. 20 bis 30 Minuten zu rechnen, die Halbwertszeit beträgt ungefähr 24 Stunden. Bei Bolusverabreichung von 1–2 mg bis zu einer maximalen Tagesmenge von 20 mg scheidet eine gute Wirkung mit minimalen Nebenwirkungen gewährleistet zu sein [4]. Die beiden häufigsten Nebenwirkungen, Verlängerung der QT-Zeit mit der Gefahr von «Torsades de pointes» sowie die Entstehung extrapyramidaler Symptome muss dabei in Kauf genommen werden. Um der Entstehung kardialer Arrhythmien vorzubeugen, muss die QT-Zeit regelmässig monitorisiert werden und bei QT-Intervallen über 500 msec wird empfohlen, die Therapie abzubrechen. Darüber hinaus sollte auf die Verwendung anderer Medikamente mit starkem Einfluss auf die QT-Zeit (Fluorochinolone, Makrolide, Methadon usw.) verzichtet werden. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome ist bei der intravenösen Verabreichung deutlich seltener als bei oraler oder gar intramuskulärer Applikation [5]. Da die intravenöse Verabreichung von Haloperidol auf einer Normalstation ohne Monitoring des Herzrhythmus schwieriger ist, sollte immer so früh wie möglich mit der Verabreichung einer oralen Therapie begonnen werden. Das am Universitätsspital Basel zurzeit verwendete Schema der Dosissteigerung für Patienten mit manifestem hyperaktivem oder gemischtem Delir ist in Abbildung 1 dargestellt. Dabei wird initial mit kleinen Dosen von Haloperidol begonnen, um dem hohen Durchschnittsalter unserer Patienten Rechnung zu tragen. Sobald die verabreichte Menge von Haloperidol 3 mg überschreitet, beginnen wir mit einer gleichzeitigen Quetiapin- (Seroquel®-) Therapie. Dieses atypische Neuroleptikum konnte in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie die Dauer und Schwere des Deliriums, nicht aber die Mortalität und Dauer des Intensivaufenthaltes verringern [6]. Der Einsatz von atypischen Neuroleptika bei Delirien zeigte bisher noch keine Überlegenheit dieser Substanzgruppe über Haloperidol. Allerdings war das Auftreten von extrapyra-



Martin Siegemund

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

1 Der erste Teil dieses Artikels «Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose» erschien in Heft 20 am 18.5.2011. Schauen Sie auch unter www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html.

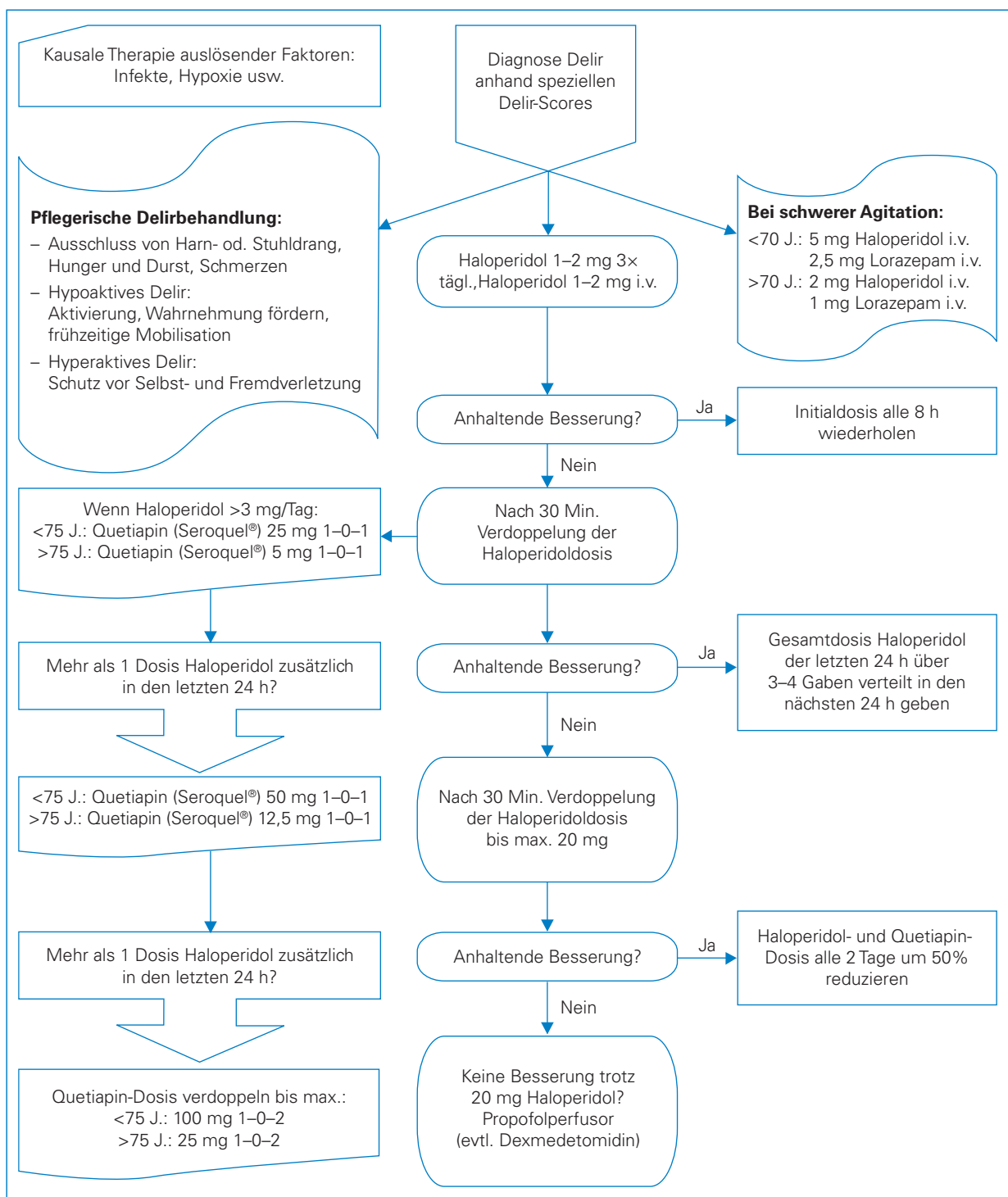


Abbildung 1
Das zurzeit am Universitätsspital Basel verwendete Schema für die Dosissteigerung bei Patienten mit manifestem hyperaktivem oder gemischtem Delir.

midalen Nebenwirkungen verglichen mit oral verabreichtem Haloperidol seltener [3, 4, 7–9]. Bei kardialen Nebenwirkungen und plötzlichem Herztod besteht kein Unterschied zwischen atypischen und klassischen Neuroleptika [10]. Für die Therapie des hypoaktiven Delirs gibt es im Moment keine etablierte medikamentöse Therapie. Neben gezielten, pflegerischen Präventionsmassnahmen (Tab. 1) kann nach unserer Meinung eine Therapie mit 3- bis 4-mal 0,5 mg Haloperidol oder 2-mal 5 mg Quetiapin bei dieser Form des Delirs erwogen werden, da diese Medikamente möglicherweise eine zentrale Hemmung der Acetylcholin synthese verhindern.

Prophylaxe

Eine gesicherte evidenzbasierte medikamentöse Prophylaxe gegen das Auftreten des Delirs gibt es im Moment noch nicht. Verschiedene Versuche, sowohl mit typischen oder atypischen Neuroleptika als auch mit zentral wirksamen Acetylcholin antagonistischen, haben nicht zu einer Abnahme der Inzidenz des postoperativen Delirs geführt. Wohl aber konnte eine Reduktion der Dauer und der Ausprägung des Delirs gezeigt werden. So konnten Kalisvaart und Kollegen bei 430 Patienten mit Hüftoperationen mit der prophylaktischen Gabe von 3-mal 0,5 mg Haloperidol

Tabelle 1. Pflegerische Präventionsmassnahmen des Delirs [26].

Selbst- und Umweltwahrnehmung fördern	z.B. erforderliche Brille, Hörgeräte anwenden
Fördern der Kommunikation	z.B. Kommunikationshilfsmittel Block, Alphabet einsetzen
Fördern der Orientierung	z.B. Uhr und Kalender im Blickfeld positionieren
Schmerzbehandlung	Schmerzerfassung, Visual Analog Scale Score <3, Behavioral Pain Scale <4 anstreben
Ausreichende Sauerstoffversorgung	z.B. O ₂ /Atemtherapie nach Bedarf, SpO ₂ >92%
Ausgleichen des Nährstoffhaushalts	z.B. Substitution von Elektrolyten nach Bedarf, Überwachung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Vermeiden von Hunger und Durst
Fördern eines normalen Schlaf-Wach-Rhythmus	z.B. Nachruhe einhalten, Einschlafhilfen
Mobilität/Frühmobilisation	z.B. Mobilisation so früh und häufig wie möglich, Selbstpflege fördern [27]
Miteinbezug und Information der Angehörigen	z.B. Information über die Delir-Prävention, zu Besuchen ermuntern, in die Pflege mit einbeziehen
Vermeidung von Infektionen und Fieber	z.B. überflüssige Katheter entfernen, Kontrolle aller Einstichstellen, Behandeln von Fieber und Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten

nicht die Inzidenz, aber die Dauer des Delirs um im Mittel 6,5 Tage und die Länge des Spitalaufenthaltes um 5,5 Tage verkürzen [11]. Bei herzchirurgischen Eingriffen scheint die einmalige Verabreichung von Risperidon (Risperdal®) 1 mg früh postoperativ ebenfalls eine verminderte Inzidenz zu bewirken [12]. Trotz Evidenz für eine pathogenetische Beteiligung von zentralen anticholinergen Transmitterkonstellationen oder einem relativen Acetylcholinmangel beim Delir konnte bisher weder eine Prophylaxe noch Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren eine Beeinflussung von Inzidenz, Dauer und Intensität des Delirs zeigen [13, 14]. Eine holländische Multizenterstudie zur Therapie des floriden Delirs mittels Rivastigmin musste wegen erhöhter Mortalität in der Verum-Gruppe abgebrochen werden [15]. Da bis heute keine sichere medikamentöse Prophylaxe zur Verfügung steht und evidenzbasierte, medikamentöse Therapieansätze des postoperativen Delirs ebenfalls nicht bestehen, kommt der nichtmedikamentösen Prophylaxe des Delirs eine herausragende Bedeutung zu. Ein Delirium ist eine durchaus vermeidbare Komplikation bei älteren Patienten im Spital [14]. So konnten Inouye et al. mit der Einführung eines multimodalen nichtmedikamentösen Protokolls (Tab. 1) das Risiko eines Delirs um 30–40% verringern [16]. Trotz der Reduktion der absoluten Anzahl an Tagen mit Delirium oder Delirepisoden wurden aber die Schwere der aufgetretenen Delirien und die Rückfallrate nicht beeinflusst.

Neben der nichtmedikamentösen Prophylaxe scheint auch die Verwendung von intra- und postoperativ verwendeten Anästhetika und Sedativa einen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs zu haben. So konnte gezeigt werden, dass die einmalige Verabreichung von Ketamin 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Einleitung der Anästhesie bei Herzoperationen über die Blockade von NMDA-Rezeptoren zu einer verminderten Entzündungsreaktion [17] und einer sehr tiefen Delirinzidenz von 3% führte [18]. Auch über die Anpassung des postoperativ verwendeten Opiates scheint ein Einfluss auf die Delirentstehung möglich. So korrelierte bei Patienten auf chirurgischen und traumatologischen Intensivstationen die Inzidenz des Delirs mit der Verabreichung

von Midazolam und Fentanyl, während die Schmerzbehandlung mit Morphin weniger mit Delirien vergesellschaftet war [19]. Überhaupt ist die Verabreichung von Benzodiazepinen immer noch die am weitesten verbreitete Sedationsform auf Intensivstationen, obwohl diese selbst ein Delir auslösen können [19–21]. Im Gegensatz dazu ist durch die Sedation mit dem zentral wirksamen Alpha-2-Rezeptor-Agonisten Dexmedetomidin das Auftreten infektdingter und postoperative Delirien im Vergleich zu Midazolam und Propofol deutlich zu verringern [22–24]. Auch in der Therapie manifester Delirien ist mit dem Einsatz zentraler Alpha-2-Agonisten eine auch im Gegensatz zu Haloperidol verkürzte Delirdauer zu erreichen [25]. Da Dexmedetomidin in der Schweiz noch keine offizielle Zulassung hat, ist Clonidin (Catapresan®) im Moment der einzige verfügbare zentrale Alpha-2-Agonist, welcher aber durch seine ca. 200-fach geringere Selektivität für Alpha-2-Rezeptoren eine deutlich stärkere kreislaufdeprivierende Wirkung hat. Deshalb ist dessen routinemässiger Einsatz zur Sedation kardiochirurgischer Patienten nicht geeignet und nur in Fällen mit stark gesteigertem Sympathikotonus überhaupt möglich.

Das postoperative Delirium nach kardiochirurgischen Eingriffen ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation, die zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichend zu therapieren ist. Deshalb ist die präoperative Diagnose prädisponierender Faktoren zur Einleitung nicht medikamentöser Massnahmen und der Einsatz von speziellen Anästhesie- und Sedationsverfahren von zentraler Bedeutung. Zur Therapie eines akuten postoperativen Deliriums ist Haloperidol immer noch Medikament erster Wahl und kann unter Umständen mit zentralen Alpha-2-Agonisten und atypischen Neuroleptika ergänzt werden. In zukünftigen Studien sollte die Wirkung von Dexmedetomidin und die Kombination verschiedener zentral wirksamer Medikamente auf Prophylaxe und Therapie des Deliriums untersucht werden. Bei diesen Untersuchungen sollte die Ursache des Deliriums (z.B. Herz-Lungen-Maschine, Infekt, Demenz) genauer berücksichtigt werden, um den möglicherweise unterschiedlichen auslösenden Mechanismen gerecht zu werden.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Martin Siegemund
 Departementsleiter und Chefarzt Anästhesie
 und Intensivmedizin
 Kantonsspital Baden
 CH-5404 Baden
martin.siegemund@ksb.ch

Empfohlene Literatur

- Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs*. 2005;65(9):1207–22.
 - Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonic AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010;38(2):428–37.
 - Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658–66.
 - Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669–76.
 - Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21–6.
- Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Postoperatives Delirium: Prophylaxe und Therapie, Teil 2 /

Délire postopératoire: prévention et traitement, 2e partie

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg.* 2009;249(1):173–8.
- 2 Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry.* 2001;23(2):84–9
- 3 Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings TJ, Jr., Querques J, Cassem NH, et al. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry.* 2008;165(7):803–12.
- 4 Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005;65(9):1207–22.
- 5 Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(7):278–80.
- 6 Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med.* 2010;38(2):419–27.
- 7 Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38(2):428–37.
- 8 Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):588–94.
- 9 Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):444–9.
- 10 Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009;360(3):225–35.
- 11 Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1658–66.
- 12 Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):714–9.
- 13 Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1762–8.
- 14 Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):764–72.
- 15 Sheldon T. Study of rivastigmine for delirium in intensive care is stopped after deaths. *Bmj.* 2010;340(c2895).
- 16 Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669–76.
- 17 Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, Bennett-Guerrero E, Du E, Nishanian E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(2):217–22.
- 18 Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651–7.
- 19 Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65(1):34–41.
- 20 Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66–73.
- 21 Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21–6.
- 22 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489–99.
- 23 Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R38.
- 24 Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009;50(3):206–17.
- 25 Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R75.
- 26 Schubert M, Massarotto P, Wehrli M, Lehmann A, Spirig R, Hasemann W. Entwicklung eines interprofessionellen Behandlungskonzepts "Delir" für eine medizinische und eine chirurgische Intensivstation. *Intesiv.* 2010;18(6):316–23.
- 27 Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874–82.