

Neuropsychiatrische verschijnselen bij patiënten met COVID-19 op de ic

H. Boer, M.T.D. Soekhai, M.H. Renes, R.A. Schoevers, V.C.R. Jiawan

Samenvatting Het is duidelijk geworden dat COVID-19 kan leiden tot neuropsychiatrische complicaties. In dit artikel beschrijven wij drie casussen die illustreren hoe dergelijke complicaties zich kunnen manifesteren binnen het COVID-19-ziekteverloop. Patiënten lopen het risico op een ernstig, hyperactief delier, dat vaak gepaard gaat met angst en soms met neurologische symptomen. Bij de behandeling van de neuropsychiatrische complicaties zijn ongebruikelijk hoge doses antipsychotica en sedativa nodig. Wij adviseren tijdige psychiatrische consultatie voor adequate herkenning en effectieve behandeling van delier en andere neuropsychiatrische symptomen.

Het nieuwe coronavirus, SARS-CoV-2, heeft naast de bekende somatische aspecten ook belangrijke neuropsychiatrische consequenties. Bij aanvang van de pandemie, in de periode maart-mei 2020, zijn in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) in totaal 94 patiënten met COVID-19 op de intensive care (ic) opgenomen geweest (tabel 1). Het merendeel was afkomstig van buiten de regio. In het ziektebeloop was frequent sprake van een delirant beeld. Van de 94 patiënten kregen er 59 tijdens de ic-opname haloperidol toegediend (63%). De consultatieve dienst psychiatrie was bij 13 patiënten betrokken (zie tabel 1).

Wij beschrijven drie ziektegeschiedenissen die naar ons inzicht illustratief zijn voor de wijze waarop neuropsychiatrische verschijnselen zich binnen het ziektebeloop van COVID-19 kunnen presenteren.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een 58-jarige, voorheen gezonde man die werkzaam was als leidinggevende bij een groot bedrijf, werd opgenomen in een ziekenhuis in Midden-Nederland en in verband met respiratoire insufficiëntie overgeplaatst naar de ic van het UMCG. Na 20 dagen op de ic werd patiënt gedetubeerd, waarna een beeld van ernstige onrust met myoklonieën over het hele lichaam werd gezien. Er werd gedacht aan mogelijke opiaat-onttrekkingsverschijnselen, maar na het starten van fentanyl was er geen duidelijke verbetering. Omdat men een delier vermoedde, werd de psychiater in consult gevraagd.

Naast gegeneraliseerde myoklonieën werd inderdaad een delier gezien. Patiënt keek met grote ogen om zich heen en maakte daarmee een angstige indruk. Hij brabbelde onverstaanbaar, waardoor het niet goed mogelijk was om contact met hem te maken. Het slaappatroon was ernstig verstoord en de verpleegkundige beschreef hallucinatoir gedrag: patiënt keek vaak om zich heen en leek te praten met denkbeeldige personen.

Eerdere behandeling van het delier door de intensivist met haloperidol (intraveneuze dosis in 7 dagen opgebouwd tot 7,5 mg/dag, een hogere dosis dan gebruikelijk bij een delier) en oxazepam (dagelijkse dosis 90 mg) hadden geen verbetering gebracht. Daarom adviseerde de consulent psychiatrie om te wisselen naar olanzapine (meer sedatief effect), valproïnezuur (als additiestrategie bij delier en als behandeling van de myoklonieën) en lorazepam (meer anxiolytisch dan oxazepam).

In de daaropvolgende dagen verbeterde het beeld geleidelijk, maar op momenten was patiënt nog erg onrustig en leek angstig, met tachycardie, hypertensie en overmatig zweten. Patiënt kon hierbij niet duidelijk aangeven waar hij last van had en zei zich niet angstig te voelen. De persisterende myoklonieën werden door de consulent neurologie gerelateerd aan COVID-19. Er werd een CT-scan van het brein verricht, die geen afwijkingen toonde.

In verband met een aanhoudend delier werd valproïnezuur verhoogd naar 2 x 750 mg/dag en lorazepam naar 3 x 1 mg/dag, naast olanzapine 10 mg/dag. Twee dagen later werd een duidelijke verbetering gezien in het klinisch beeld.

AUTEURS

Hink Boer, arts in opleiding tot psychiater, UMC Groningen.

Madhu T.D. Soekhai, arts in opleiding tot psychiater, UMC Groningen.

Maurits H. Renes, internist-intensivist, afd. Intensive Care Volwassenen, UMC Groningen.

Robert A. Schoevers, hoogleraar Psychiatrie en hoofd Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Carel (V.C.R.) Jiawan, psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Correspondentieadres

Hink Boer.

E-mail: h.boer@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-6-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(7/8):509-513

Patiënt benoemde, terugkijkend, paranoïde waan-ideeën, waar hij geleidelijk afstand van kon nemen. Na een aantal dagen kon patiënt worden overgeplaatst naar de verpleegafdeling. Op dat moment waren de myklo-nieën vrijwel geheel verdwenen. Er was geen sprake meer van angst- of slaapproblemen. Bij terugkeer naar de regio van herkomst waren de psychofarmaca geheel afgebouwd.

Toen we contact hadden met patiënt om toestemming te vragen voor publicatie van dit artikel, gaf hij in retrospect aan zich zeer angstig te hebben gevoeld tijdens het delier en benoemde dit als het indringendste aspect van het ziekteproces. Na de opname had hij geen angstklachten meer ervaren.

Patiënte B, een 60-jarige vrouw, werkzaam in een bloemenhandel en als schoonmaakster, had een medische voorgeschiedenis met migraine en astma, waarvoor zij een inhalatiecorticosteroïd gebruikte. Patiënte had al een aantal dagen griepklachten toen zij vanwege dreigende respiratoire insufficiëntie werd opgenomen in een regionaal ziekenhuis, waar zij werd geïntubeerd. Na twee dagen werd zij overgeplaatst naar het UMCG. Na 10 dagen volgde detubatie. Vanwege desaturatie tot 85% en snelle achteruitgang werd patiënte opnieuw geïntubeerd, waarbij de indruk bestond dat de desaturatie mede een gevolg was van angst en paniekgevoelens. Patiënte kreeg haloperidol 3 x 1 mg/dag en oxazepam 4 x 20 mg/dag, zonder enig effect op de angstklachten, waarop de psychiater in consult werd gevraagd. Patiënte maakte een angstige indruk; zij had een oppervlakkige ademhaling en keek met grote ogen rond. Ze kon niet adequaat antwoorden op vragen. Een delier kon niet worden uitgesloten. Gelet op het beperkte anxiolytisch effect van haloperidol werd de dosering niet verder verhoogd. Lorazepam werd toegevoegd (2,5 mg a.n.) waarop de angstklachten duidelijk afnamen en waarbij zij ook respiratoir verbeterde.

Na twee dagen kon patiënte overgeplaatst worden naar de verpleegafdeling. Zij kon zich op de verpleegafdeling vrijwel niets meer herinneren van het ic-beloop en de angstsymptomen. Het moment van intubatie en de voorafgaande korte periode van ziek-zijn herinnerde patiënte zich nog wel goed.

Tijdens een follow-upcontact na zeven weken vertelde patiënte zich inmiddels wel visuele hallucinaties gedurende haar ic-opname te herinneren. Patiënte benoemde daarnaast het intuberen als het beangstigendste moment te hebben ervaren. Er waren geen resterende angstklachten. Terugkijkend concludeerden we dat er sprake was geweest van een atypische presentatie van het delier met sterk op de voorgrond tredende angstsymptomen.

Patiënt C, een 69-jarige man met schizofrenie en in ambulante zorg bij een FACT-team, werd door de huisarts naar de afdeling spoedeisende hulp gestuurd vanwege braken, diarree en een subfebriele temperatuur (38,4°C). De anamnese verliep moeizaam doordat patiënt de klachten waarvoor hij was verwezen, ontkende. Hij vermeldde wel dat hij clozapine moest gebruiken van de overheid om een 'normaal mens' te zijn. Na aanvullend onderzoek werd de werkdiagnose lichte dehydratie bij een virale gastro-enteritis gesteld. Na rehydratie per infuus werd patiënt met ontslag gestuurd. Later op de dag bleek de testuitslag voor SARS-CoV-2 positief. Tegelijkertijd was patiënt op straat aangetroffen, omdat hij de weg naar huis niet kon terugvinden. Hij werd per ambulance naar het ziekenhuis vervoerd en opgenomen op de ic in verband met respiratoire insufficiëntie, waarop een consult psychiatrie volgde. Er werd geadviseerd de clozapinespiegel te bepalen in verband met de kans op verhoogde spiegels bij infecties. Hier werd op dat moment geen gevolg aan gegeven. Patiënt gebruikte clozapine 150 mg/dag met stabiele spiegels. Hij rookte niet, dronk geen koffie en gebruikte

Tabel 1. Kenmerken van 13 patiënten bij wie de consultant psychiatrie betrokken was, en van de totale groep patiënten met COVID-19 (n = 94)

KENMERK	SELECTIE MET CONSULT (N = 13) N (%) OF MEDIAAN (UITERSTEN)	TOTALE GROEP (N = 94) N (%) OF MEDIAAN (UITERSTEN)
Basiskkenmerken		
Leeftijd in jaren	60 (29-71)	63 (29-79)
Geslacht (m/v)	10/3	70/24
Overleden tijdens ic-opname	0	21 (22%)
Psychiatrische voorgeschiedenis	3	onbekend
Aantal dagen opname op ic	25 (0-135; IQR 14-28)	15 (0-135; IQR 8-28)
Delierkenmerken		
Positieve score CAM-ICU	10 (77%)	40 (42%)
Duur van het ic-delier (dagen)	7 (5-17; IQR 5-10)	2 (1-17; IQR 1-4)
Totale duur van het delier (dagen)*	9 (5-25; IQR 7-16)	onbekend
Toegepaste psychofarmaca		
Haloperidol	11 (85%)	59 (63%)**
Lorazepam	11 (85%)	26 (28%)
Oxazepam	11 (85%)	57 (61%)
Temazepam	9 (69%)	57 (61%)
Olanzapine	6 (46%)	8 (9%)
Levomepromazine	6 (46%)	29 (31%)
Valproïnezuur	5 (38%)	5 (5%)
Overige psychofarmaca	4 (31%)	16 (17%)
Waargenomen symptomen		
Motorische onrust	92%	
Angstklachten	85%	
Visuele hallucinaties	77%	
Slapeloosheid	69%	
Dag-nachtpatroon van klachten	69%	
Desoriëntatie	62%	
Wisselend bewustzijn	54%	
Waanideeën	46%	
Myoklonieën	31%	

*De duur van het delier vanaf ic t/m opname op de verpleegafdeling. Bij 2 patiënten was er een persisterend delier ten tijde van overplaatsing naar een ander ziekenhuis.

**Dit betrof 37 van de 40 patiënten met een positieve CAM-ICU-score en 22 patiënten bij wie er geen CAM-ICU-score was verricht, maar bij wie op klinische gronden een delier werd verondersteld.

CAM-ICU: *Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit*; IQR: interkwartielrange.

geen medicatie die interactie met clozapine kon geven. Het beloop op de ic werd bemoeilijkt doordat patiënt weinig samenwerking vertoonde. Hij ontkende de diagnose COVID-19. Uiteindelijk werd alsnog een clozapinespiegel bepaald, die sterk verhoogd bleek: 1172 µg/l (therapeutische bovengrens 700 µg/l; toxiciteit > 1000 µg/l), zonder klinische verschijnselen. De clozapine werd tijdelijk gestaakt en stapsgewijs herstart. Patiënt bleef echter ervan overtuigd dat hij niet ziek was, ook op de verpleegafdeling. Camerabewaking werd tot aan ontslag ingezet om te voorkomen dat patiënt onverwacht het ziekenhuis zou verlaten.

Bij de overige 10 patiënten werden als voornaamste symptomen angst, motorische onrust en slapeloosheid gezien (zie tabel 1). Evenals bij patiënt A werden ook

bij twee andere patiënten myoklonieën gezien. Bij twee patiënten persisteerden klachten van inhoudelijke denkstoornissen en visuele hallucinaties tot langere tijd na ontslag van de ic. De medische voorgeschiedenis van de meeste patiënten was vrijwel blanco of medisch niet relevant. Vanwege onvoldoende effectiviteit van haloperidol werden vaak verschillende psychofarmaca toegepast.

BESPREKING

Bij vrijwel alle patiënten met COVID-19 bij wie de consultant psychiatrie betrokken werd, was er een langdurend (mediaan 9 dagen), ernstig, hyperactief delier met motorische onrust, sterke angst en soms neurologische

symptomen. Dit type delier komt opvallend meer voor bij patiënten met COVID-19 op de ic, ten opzichte van patiënten zonder COVID-19 met delier op de ic. Dit is bij de patiënten met COVID mede te zien aan hogere scores op de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) die op de ic geprotocolleerd wordt afgenomen.

In onderzoek naar ic-patiënten met COVID-19 beschrijven Helms e.a. (2020) eveneens de opvallende discrepantie tussen het hyperactieve delier (87%) en het hypoactieve delier (13%). Tevens valt in de beelden op dat patiënten vaak niet hun eigen angstklachten onderkennen, terwijl de fysiologische equivalenten wel zichtbaar zijn, zoals tachycardie en een verhoogde bloeddruk. Patiënten maakten op de consulent een uitgesproken angstige indruk, waarbij zij het gevoel leken te hebben alsof ze door een rietje moesten ademen.

Kenmerken van het delier bij COVID-19

Er zijn verschillende risicofactoren aan te wijzen voor het delier bij patiënten met COVID-19 op de ic. Bekende factoren zijn hypoxie en langdurige mechanische ventilatie. Bovendien ontvangen patiënten op de ic langdurig medicatie (waaronder opiaten), waardoor zij ook onttrekkingsreacties kunnen krijgen. Daarnaast is bij COVID-19 sprake van sociale isolatie met gering (familie)bezoek en een extra vervreemdende omgeving door de beschermingsmiddelen van het personeel (Kotfis e.a. 2020).

Het ic-belooft kan door de motorische onrust, de cognitieve problemen en de sterke angst negatief beïnvloed worden. Zoals we bij patiënte B beschreven, kan dit zelfs leiden tot dusdanige respiratoire problemen dat re-intubatie noodzakelijk is. Bij beademde patiënten kunnen angst en onrust leiden tot een grotere ademdrive, wat mogelijk additionele longschade induceert (*patient self-inflicted lung injury*) (Spinelli e.a. 2020).

In de eerste casus waren er, naast het delier, tevens opvallende, gegeneraliseerde myoklonieën. Men denkt dat de, inmiddels bekende, myoclonus bij patiënten met COVID-19 wordt veroorzaakt door meerdere factoren waaronder de hoge doseringen propofol en opiaten, cerebrale hypoxie, metabole ontregelingen of een inflammatoire of infectieuze encefalopathie (Anand e.a. 2020).

Het is in dit opzicht goed mogelijk dat ook de overige beschreven symptomen, nu geschaard onder de noemer van een hyperactief delier, wellicht meer passen bij een encefalopathie. Het delier wordt vooral gekenmerkt door acute veranderingen in het bewustzijn, de aandacht en cognitieve stoornissen. Een encefalopathie kunnen we omschrijven als een subsyndroom delier of coma met eventueel bijkomende symptomen zoals insulpen of extrapiramidale symptomen.

Aanvullend onderzoek om het onderscheidende pathofysiologische mechanisme in kaart te brengen, zoals een MRI-scan, EEG-scan of liquoronderzoek (Helms e.a. 2020; Slooter & Stevens 2020), wordt in de praktijk veelal (nog) niet uitgevoerd, maar bij een

onvoldoende begrepen beeld kan dergelijk aanvullend onderzoek overwogen worden voor het bepalen van een effectieve behandelstrategie.

Geleidelijk neemt de kennis over de effecten van COVID-19 op het brein toe. SARS-CoV-2-virus bindt aan de ACE2-receptor, die ook in het brein aanwezig is (Bourgonje e.a. 2020). De cytokinestorm die wordt gezien bij het SARS-CoV-2-virus lijkt een belangrijke oorzaak voor de neuropsychiatrische symptomen te zijn (Troyer e.a. 2020). In een obductiestudie werd aangetoond dat er bij overleden patiënten een uitgebreide systemische inflammatoire respons is die ook de hersenen treft (Schurink e.a. 2020).

Betrokkenheid van de consulent psychiatrie

Consulten over zowel het delier als het COVID-19-delier zijn selectief. Bovendien verschillen de afspraken over psychiatrische consultatie op de ic per ziekenhuis. In het UMCG werd de consulent psychiatrie opmerkelijk vaker in consult gevraagd bij het COVID-19-delier. Binnen deze niet-aselecte steekproef zien we verschillen met de patiëntengroep waarbij we normaliter in consult worden gevraagd. We denken dat het verschil ook om die reden wel degelijk betekenisvol is.

Uit de vergelijking in [tabel 1](#) komt naar voren dat in de groep waarbij de consulent psychiatrie wel was betrokken het delier op de ic duidelijk langer duurde (mediaan 7 dagen vs. 2 dagen) en dat het delier moeilijk behandelbaar was, blijkens de gevarieerdere toepassing van psychofarmaca. De leeftijd en geslachtsverdeling waren vergelijkbaar binnen beide groepen.

Adviezen voor de praktijk

Op de ic worden patiënten frequent gescreend op de aanwezigheid van een delier middels de CAM-ICU-score. Naast niet-medicamenteuze interventies en uiteraard de behandeling van de onderliggende aandoening, is haloperidol meestal de eerste medicamenteuze stap in de behandeling van het delier, conform de richtlijn. Het delier zoals gezien wordt bij COVID-19, gaat vaak gepaard met ernstige agitatie. Bij de door ons behandelde patiënten bleek het delier niet goed te reageren op hoge doseringen haloperidol (meer dan 5 mg/dag). Zeker bij patiënten jonger dan 65 jaar kan een sederend antipsychoticum zoals olanzapine in onze ervaring dan effectiever zijn.

Het toevoegen van benzodiazepines aan antipsychotica is in onze ervaring zinvoller dan dosisverhoging van het antipsychoticum. Bij de keuze voor een benzodiazepine is lorazepam te verkiezen boven korter werkende benzodiazepines als oxazepam vanwege de betere anxiolyse (Vinkers e.a. 2012).

Het toevoegen van valproïnezuur bij onvoldoende effect van deze combinatie, en met name in het geval van de aanwezigheid van myoklonieën, kan van waarde zijn (Anand e.a. 2020; Sher e.a. 2020). Hoewel gerandomiseerde trials naar valproïnezuur als behandeling bij het delier nog ontbreken, werd de klinische waarde van

valproïnezuur recent opnieuw aangetoond in twee retrospectieve analyses (Crowley e.a. 2020; Quinn e.a. 2021). In de behandeling van patiënten met een ernstige onderliggende psychiatrische stoornis is het van belang alert te blijven op de mogelijkheid dat een toename van psychiatrische klachten een manifestatie van COVID-19 kan zijn. Onvoldoende herkenning kan leiden tot een vertraging in adequate behandeling en een verhoogd risico op besmetting van derden. Bovendien dient men er rekening mee te houden dat infecties de bloedspiegel van geneesmiddelen zoals clozapine kunnen beïnvloeden.

CONCLUSIE

Er is nog relatief weinig bekend over de neuropsychiatrische symptomen bij COVID-19, hoewel er wereldwijd aanwijzingen bestaan voor hoge prevalenties. Wij beschreven drie casussen waarbij de diversiteit en de ernst van deze symptomen naar voren komen. Met name hyperactieve delieren, ernstige angstklachten en myoklonieën worden regelmatig gezien, ook bij relatief jonge, tevoren gezonde patiënten. De behandeling van de neuropsychiatrische klachten vergt ongebruikelijk hoge doseringen antipsychotica en sedativa en het somatische herstel is hiervan mede afhankelijk. Laagdrempelige psychiatrische consultatie is van belang voor het effectief behandelen van het delier en andere neuropsychiatrische symptomen bij COVID-19. In Nederland heeft de NVvP een landelijk register opgezet om kennis en ervaringen te bundelen (van Helvoort e.a. 2020).

LITERATUUR

- Anand P, Zakaria A, Benameur K, Ong C, Putman M, O'Shea S, e.a. Myoclonus in patients with coronavirus Disease 2019: A multicenter case series. *Crit Care Med* 2020; 48: 1664-9.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, e.a. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251: 228-48.
- Crowley KE, Urben L, Hacobian G, Geiger KL. Valproic acid for the management of agitation and delirium in the intensive care setting: a retrospective analysis. *Clin Ther* 2020; 42: e65-73.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, e.a. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020; 24: 491.
- Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020; 24: 176.
- Quinn NJ, Hohlfelder B, Wanek MR, Duggal A, Torbic H. Prescribing practices of valproic acid for agitation and delirium in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2021; 55: 311-7.
- Richtlijn delier Volwassenen en Ouderen. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie; 2014.
- Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, e.a. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020; 1(7): e290-9.

- Sher Y, Rabkin B, Maldonado JR, Mohabir P. COVID-19-associated hyperactive Intensive Care Unit delirium with proposed pathophysiology and treatment: a case report. *Psychosomatics* 2020; 61: 544-50.
- Slooter AJC, Stevens RD. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy. *Neurocrit Care* 2020; 33: 864.
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* 2020; 46: 606-18.
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 34-9.
- van Helvoort MA, van Dee V, Dirks A, Everaerd DS, Metz MJ, van Schijndel MA, e.a. Beloop van COVID-19-infecties en impact op mentale gezondheid; opzet van een landelijk casusregister. *Tijdschr Psychiatr*; 2020; 62: 739-42.
- Vinkers CH, Tijdink JK, Luykx JJ, Vis R. Kiezen voor de juiste benzodiazepine: werkingsmechanisme en farmacokinetiek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 155: A4900.

SUMMARY

Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 in intensive care unit patients

H. Boer, M.T.D. Soekhai, M.H. Renes, R.A. Schoevers, V.C.R. Jiawan

It has become clear that COVID-19 can lead to neuropsychiatric complications. In this article, three cases are discussed that illustrate how neuropsychiatric complications can manifest within the COVID-19 disease course. Patients are at risk to develop a severe, hyperactive delirium, which is often accompanied by anxiety and sometimes neurological symptoms. The treatment of the neuropsychiatric complications is characterized by unusually high doses of antipsychotics and sedatives. Timely psychiatric consultation is advised for adequate recognition and effective treatment of delirium and other neuropsychiatric symptoms.