

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen

**Einfluss von Melatonin bei der Delirprävention
nach intrazerebralen Blutungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Rösch, Sara Marie

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Mengel

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Riessen

Tag der Disputation: 24.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnisverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Definition-Delir	1
1.3 Klassifikation und Subtypen	4
1.4 Bedeutung des Delirs nach intrazerebralen Blutungen für das Gesundheitssystem	5
1.5 Ätiologie und Neuropathophysiologie des Delirs	8
1.5.1 Die Neurotransmitter-Hypothese	8
1.5.2 Die Inflammations-Hypothese	10
1.5.3 Stress-Hypothese	11
1.5.4 Zirkadiane Rhythmus-Dysregulations-Hypothese	12
1.5.5 System Integration Failure Hypothesis	13
1.6 Risikofaktoren	13
1.6.1 Prädisponierende Risikofaktoren	14
1.6.2 Präzipitierende Risikofaktoren	15
1.7 Diagnostik des PSD	16
1.7.1 Herausforderungen:	16
1.7.2 Screening-Instrumente	17
1.8 Prävention eines Delirs	19
1.8.1 Nicht medikamentöse Delirprävention	19
1.8.2 Medikamentöse Delirprävention	20

1.8.3	Therapie und Prävention PSD	20
1.9	Therapie Delir	21
1.9.1	Nicht-medikamentöse Therapie	22
1.9.2	Antipsychotisch-medikamentöse Therapie	22
1.10	Melatonin	23
2	Ziel der Arbeit	25
2.1	Fragestellung	25
2.2	Hypothese.....	25
3	Material und Methodik	26
3.1	Ethikvotum	26
3.2	Studiendesign	26
3.3	Studienpopulation	28
3.3.1	Einschlusskriterien	28
3.3.2	Ausschlusskriterien	28
3.4	Melatonin-Verabreichung	29
3.5	Datenerhebung	29
3.5.1	Basisdaten	30
3.6	Studienendpunkte	32
3.7	Statistische Analyse	32
3.7.1	Deskriptive Statistik.....	32
3.7.2	Statistik zur Schätzung von Kausaleffekten	32
4	Ergebnisse	34
4.1	PSD-Prävalenz nach intrazerebralen Blutungen	34
4.2	Merkmale der Patient*innen mit ICB	35
4.3	Wirkung der Melatoningabe auf die PSD-Prävention	39
4.4	Einfluss der Melatonin-Gabe auf die PSD-Dauer	43

4.5	Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer.....	50
4.6	ICB-Patient*innen ohne PSD	56
5	Diskussion	60
5.1	PSD-Prävalenz nach intrazerebralen Blutungen	60
5.2	Merkmale der Patient*innen mit ICB	60
5.3	Wirkung der Melatonin-Gabe	64
5.4	Limitationen	66
6	Zusammenfassung	69
7	Literatur	71
8	Veröffentlichungen.....	81
9	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

AIS	akuter ischämischer Schlaganfall
APA	American Psychiatric Association
CAA	Cerebrale Amyloid Angiopathie (CAA)
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit
CCS	chronisches Coronarsyndrom
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 th Edition
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 th Edition
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
HELP	Hospital Elder Life Program
ICB	intrazerebrale Blutung
ICD-10	International Classification of Diseases
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KHK	Koronare Herzkrankheit
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institutes Health Stroke Scale
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OAK	Orale Antikoagulantien
PSD	Post-Stroke-Delir
PSM	Propensity Score Matching
RASS	Richmond Agitation und Sedation Scale
SOP	standard operating procedure

SU	Stroke Unit
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der kumulative PSD-Prävalenz (Liniendiagramm) und der punktuelle Prävalenz (Balkendiagramm) in einer gemeinsamen Abbildung über die Zeit in Stunden dargestellt.	34
Abb. 2: Boxplots mit Daten zur Dauer des Delirs (in Stunden) nach einer nicht traumatischen intrazerebralen Blutung in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin	50
Abb. 3: Boxplots mit Daten zur Aufenthaltsdauer (Stunden) auf der Stroke Unit in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei Patient*innen mit PSD nach nicht traumatischer intrazerebraler Blutung	55
Abb. 4: Aufenthaltsdauer (Stunden) auf der Schlaganfallstation in Abhängigkeit von der Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei ICB-Patient*innen ohne Delir	59

Tabellenverzeichnisverzeichnis

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren (Ormseth et al., 2023, Inouye, 2006)...	14
Tabelle 2: Präzipitierende Faktoren (Ormseth et al., 2023, Inouye, 2006)	15
Tabelle 3: Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (Bergeron et al., 2001, Radtke et al., 2009)	18
Tabelle 4: Merkmale von Patient*innen mit ICB	37
Tabelle 5: Merkmale der mit Melatonin behandelten Patient*innen im Vergleich zur Kontrollkohorte	40
Tabelle 6: Merkmale von ICB-Patient*innen mit PSD, die mit Melatonin behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollkohorte nach PSM.....	44
Tabelle 7: Analyse der Auswirkungen von Faktoren auf die PSD-Dauer	47
Tabelle 8: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die PSD-Dauer	49
Tabelle 9: Analyse der Auswirkungen von Faktoren auf die SU-Aufenthaltsdauer	51
Tabelle 10: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer bei PSD-Patient*innen.....	54
Tabelle 11: Merkmale von mit Melatonin behandelten ICB-Patient*innen ohne PSD im Vergleich zur PSM-Kontrollgruppe	56
Tabelle 12: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer bei Nicht-PSD-Patient*innen	58

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz eines Delirs ist abhängig von der jeweiligen untersuchten Patient*innenpopulation. Zum Beispiel beträgt diese bei internistischen Patient*innen 10-30 % (Holmes and House, 2000, Siddiqi et al., 2006), bei chirurgischen Patient*innen nach Hüftgelenksfrakturen und hüftgelenksnahen Frakturen bis zu 70 % (Holmes and House, 2000) und bei beatmeten Intensivpatient*innen 38 % bis 80 % (Ely et al., 2001, Salluh et al., 2010).

Es ist anzunehmen, dass bei einer primären Affektion des zentralen Nervensystems das Risiko für das Auftreten eines Delirs erhöht ist. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass ein Delir bei Patient*innen mit einem Schlaganfall im Vergleich zu Patient*innen mit einem akuten Koronarsyndrom etwa viermal häufiger auftritt (Caeiro et al., 2004). Bei Patient*innen in der akuten Phase des Schlaganfalls zeigt sich die Prävalenz je nach Studie sehr heterogen und wird in verschiedenen systemischen Übersichtsarbeiten mit einer Spannbreite zwischen ca. 2,3–66 % (Rollo et al., 2021, Carin-Levy et al., 2012) bzw. 10 % bis 48 % (Shi et al., 2012) je nach Diagnostikinstrumenten und Studienkonzepten angegeben. Auch spezifiziert auf intrazerebrale Blutungen stellt das Delir bzw. das PSD eine schwere Komplikation dar (Naidech et al., 2013). Dabei ist die Prävalenz eines Delirs nach einer intrazerebralen Blutung höher als nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (Caeiro et al., 2004). So zeigt sich in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2022, dass ein Delir bei über der Hälfte der Patient*innen mit ICB auftritt (Reznik et al., 2022).

1.2 Definition-Delir

Im Allgemeinen handelt es sich beim Delir um eine akute Dysfunktion des Gehirns mit Störung der Aufmerksamkeit und weiterer kognitiver Bereiche.

Es existieren mit der International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-10) und dem DSM-5 (The American Psychiatric

Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) zwei offizielle Definitionen für die Diagnosestellung eines Delirs.

Beide Klassifikationssysteme stimmen bezüglich der diagnostischen Hauptkriterien überein und beschreiben ein Syndrom mit akutem Beginn, fluktuierendem Verlauf, und ausgeprägten kognitiven Symptomen, einschließlich Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörung, Defiziten in den Bereichen Gedächtnis oder Orientierung und Anzeichen einer zugrunde liegenden physiologischen Ätiologie. Je nach Diagnosesystem werden mehr oder weniger inklusive Kriterien vorausgesetzt, um die Diagnose des Delirs stellen zu können.

Nach ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert sich ein Delir als hirnorganisches Syndrom unspezifischer Ätiologie, welches sich durch gleichzeitige Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, des psychomotorischen Verhaltens, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus auszeichnet.

A. Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit

- Qualitative Bewusstseinsstörungen (v.a. Bewusstseinsstrübung)
- reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu steuern, zu fokussieren, und aufrechtzuerhalten

B. globale Wahrnehmungsstörung und kognitive Störungen

- Wahrnehmungsverzerrungen, Illusionen und Halluzinationen – meistens visuell
- Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und Verstehens (mit oder ohne vorübergehenden Wahnvorstellungen)
- Beeinträchtigung v.a. des Kurzzeitgedächtnisses
- Desorientierung bezüglich Zeit sowie, bei schwererem Delir, des Ortes und der eigenen Person

C. psychomotorische Störungen

- Hypo- oder Hyperaktivität und unvorhersehbare Wechsel von einem zum anderen
- Verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit
- erhöhter oder verringerter Redefluss

- verstärkte Schreckreaktion)

D. Störung des Schlaf-Wach-Zyklus

- Schlaflosigkeit, Umkehrung des Schlaf-Wach-Zyklus; Tagesschläfrigkeit
- nächtliche Verschlechterung der Symptome
- störende Träume oder Alpträume, die sich danach als Halluzinationen fortsetzen können

E. emotionale Störungen, z.B. Depression, Angst oder Angst, Reizbarkeit, Euphorie, Apathie oder erstaunte Ratlosigkeit

Der Beginn ist meist rasch, der Verlauf tagesaktuell schwankend, und die Gesamtdauer der Erkrankung beträgt in der Regel weniger als sechs Monate. Die Klassifikation nach ICD-10 legt nahe, das Delir von anderen organischen Syndromen, insbesondere Demenz, vorübergehenden psychotischen Störungen, akuten Zuständen der Schizophrenie oder von affektiven Störungen zu unterscheiden. Syndrome im Zusammenhang mit Alkohol- und anderen psychotropen Substanzen sollten als Ursache ausgeschlossen und entsprechend kodiert werden. (World Health, 1992)

Das DSM-5 spezifiziert fünf Hauptkriterien des Delirs.

A. Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins

- Aufmerksamkeitsstörung: verringerte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf etwas zu lenken, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und zu verlagern
- Bewusstseinsstörung: eingeschränkte Orientierung

B. Zeitlicher Verlauf der Störungen

- Akuter Beginn: Entstehung innerhalb eines Zeitraums von Stunden bis wenigen Tagen
- Deutliche Äderung zum ursprünglichen, normalen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinslevel (baseline)
- Typischerweise fluktuierender Verlauf der Störung in ihrer Schwere im Tagesverlauf (24h)

C. Zusätzlich mindestens eine Veränderung in den kognitiven Bereichen

- Gedächtnisschwäche (v.a. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses)

- Orientierungslosigkeit (Einschränkungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten)
- Sprachstörungen

D. Störungen aus den Kriterien A bis C

- lassen sich nicht besser durch eine vorbestehende, etablierte oder sich entwickelnde neurokognitive Störung erklären
- treten nicht im Zusammenhang mit einer stark reduzierten quantitativen Bewusstseinsstörung wie Koma auf

E. Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborbefunde weisen auf eine Kausalität des Delirs hin wie beispielsweise

- eine Erkrankung
- eine Substanzvergiftung oder ein Substanzentzug
- eine Exposition gegenüber einem Toxin
- eine multifaktorielle Ätiologie

(American Psychiatric Association, 2013)

In der seit 01.01.2022 geltenden 11. Version der ICD, Kapitel 6, wurden die Diagnosekriterien eines Delirs im Unterkapitel „Neurokognitive Störungen“ des Kapitels 6 „Psychische Störungen, Verhaltensstörungen oder neuronale Entwicklungsstörungen“ weitestgehend dem DSM-5 angeglichen (Jessen and Frölich, 2018).

1.3 Klassifikation und Subtypen

Mögliche Arten der Klassifikation bzw. Subtypisierung des Delirs sind hyperaktiv vs. hypoaktiv, kortikal vs. subkortikal, rechts- vs. linkshemisphärisch, anterior vs. posterior kortikal, psychotisch vs. nicht-psychotisch und akut vs. chronisch. (Trzepacz, 1994)

Nach derzeitigem Stand ist es gebräuchlich, das Delir nach psychomotorischer Ausprägung, d.h. je nach vorherrschender Symptomatik in ein hypoaktives, ein hyperaktives und ein gemischtes Delir zu unterteilen. (FitzGerald, 2018)

Das hyperaktive Delir fällt vor allem durch gesteigerte psychomotorische Unruhe bis hin zu Agitiertheit, Halluzinationen, eventuell aggressivem Verhalten und

verstärkten vegetativen Symptomen (Schwitzen, Tremor, Tachykardie und Hypertension) auf. (M., 2020, Neufeld and Thomas, 2013, Liptzin and Levkoff, 1992, Meagher et al., 2008).

Beim hypoaktiven Delir stehen Bewegungsarmut und kognitive Verlangsamung, reduzierte Aktivität, Antriebslosigkeit bis hin zur Lethargie und Apathie im Vordergrund. Charakteristisch sind auch ein stark gedämpfter bis schläfriger Bewusstseinszustand. Aufgrund der eher unspezifischen Symptomatik ist das hypoaktive Delir, oftmals auch als „stummes Delir“ bezeichnet, häufig aufgrund mangelnder validierter Delir-Monitoring-Instrumente unterdiagnostiziert und deshalb mit einer wesentlich schlechteren Prognose bezüglich bleibender kognitiver Defizite und Morbidität assoziiert. (Yang et al., 2009, Ouimet et al., 2007, Liptzin and Levkoff, 1992, Nicholas and Lindsey, 1995, Pandharipande et al., 2007, Peterson et al., 2006, Meagher et al., 2008)

Das hypoaktive Delir ist häufiger als das hyperaktive Delir (Liptzin and Levkoff, 1992, Meagher et al., 2000, Meagher et al., 2012, Peterson et al., 2006, Pandharipande et al., 2007, Krewulak et al., 2018) und mit schlechteren Kurzzeitergebnissen verbunden, einschließlich längerer mechanischer Beatmung, längerer Verweildauer auf der Intensivstation, höherer Pflegekosten, erhöhter Sterblichkeit und erhöhter Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Dekubiti. (Meagher and Trzepacz, 2000, Pandharipande et al., 2007)

Der gemischte Subtyp ist am häufigsten und zeichnet sich durch eine Kombination beider Symptomkomplexe mit alternierendem Verlauf aus. Im Vergleich zu anderen Subtypen gelingt die Diagnosestellung aufgrund des stark fluktuierenden Bewusstseinszustandes häufiger. (Peterson et al., 2006, Liptzin and Levkoff, 1992)

1.4 Bedeutung des Delirs nach intrazerebralen Blutungen für das Gesundheitssystem

Der demografische Wandel, insbesondere in der westlichen Zivilisation, hat zu einem Anstieg der Zahl älterer, multimorbider Patient*innen in Kliniken und zu einem Anstieg an altersassoziierten Krankheiten geführt. Das Statistische

Bundesamt rechnet für das Jahr 2050 mit 27,5 Mio. Menschen im Alter von über 65 Jahren. Die Altersgruppe der 80-Jährigen und Älteren steigt relativ von 3,8 % im Jahr 2008 auf 15 % im Jahr 2050, absolut von 3,1 auf 10 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2009). In diesem Kontext wird sich mutmaßlich der relative Anteil aufgrund eines Schlaganfalls hospitalisierter Patient*innen vom Jahr 2005 bis zum Jahr 2050 in Deutschland verdoppeln. Zudem ist Bevölkerungsvorausberechnungen zufolge mit einem Anstieg des Anteils der über 84-jährigen Schlaganfallpatient*innen (TIA, ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall) von 17 % auf 38 % zu rechnen (Foerch et al., 2008). Wie bereits oben beschrieben tritt ein Delir (PSD) bei über der Hälfte der Patient*innen mit ICB auf (Reznik et al., 2022). Das Risiko, ein Delir zu entwickeln, weist einen Altersgradienten auf, wobei ältere Menschen das höchste Risiko tragen (Cole, 2004). Berücksichtigt man das Alter und andere altersassoziierte Faktoren wie kognitiver Status (insb. Demenz), funktioneller Status und/oder sensorische Beeinträchtigungen sowie Vorerkrankungen (siehe prädisponierende Faktoren) für ein Delir sowie die prognostizierte Zunahme von Schlaganfallpatient*innen bis zum Jahr 2050, wird erwartet, dass die Zahl deliranter Patient*innen in der Schlaganfallbehandlung in Zukunft deutlich ansteigen wird. Nach der klinischen Erfahrung ist das PSD mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis (Alvarez-Perez and Paiva, 2017), einer erhöhten Pflegebedürftigkeit (Turco et al., 2013, Shi et al., 2012), einer längeren Verweildauer im Krankenhaus um durchschnittlich ca. neun Tage und einer bis zu fünffach höheren stationären Sterblichkeit im Krankenhaus sowie einer höheren Sterblichkeit innerhalb von zwölf Monaten verbunden. (Shi et al., 2012, Marrama et al., 2021) Generell ist das Delir eine der häufigsten Ursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität älterer Menschen und stellt eine häufige Ursache für Komplikationen wie beispielsweise nosokomiale Infektionen, Stürze und Pneumonien oder Dekubiti (Heymann and Spies, 2010, Balas et al., 2009, Neufeld et al., 2011, Ely et al., 2001) während des Krankenhausaufenthaltes dar (Salluh et al., 2015, Salluh et al., 2010). Das Auftreten eines Delirs ist mit einer erhöhten Belastung für das interdisziplinäre behandelnde Team verbunden und verursacht eine erhöhte Arbeitsbelastung für das therapeutische Team (Partridge

et al., 2013) sowie einen zusätzlichen Pflegeaufwand (Weinrebe et al., 2016). Die genauen Kosten, die durch Delirpatient*innen verursacht werden, sind derzeit aufgrund der vielfältigen oben genannten Auswirkungen unbekannt. Einige Studien haben den zusätzlichen Aufwand näherungsweise bestimmt und gezeigt, dass für diese Patient*innen durchschnittlich etwa 240 Minuten mehr Personalaufwand pro Krankenhausaufenthalt erforderlich waren. Im Durchschnitt wurden diese 4,2 Tage länger im Krankenhaus behandelt als Patient*innen ohne Delir. Berechnungen der Personal- und Materialkosten sowie der durchschnittlichen Verweildauer im Krankenhaus ergaben für Patient*innen mit hyperaktivem Delir erhebliche zusätzliche Kosten von 947,55 € pro stationärem Aufenthalt. Eine Studie aus dem Jahr 2004 in den USA zeigte, dass die Krankenhauskosten für Patient*innen mit mindestens einer Delir-Episode durch den erhöhten Behandlungs- und Pflegeaufwand signifikant höher waren als für Patient*innen ohne Delir (41.836 \$ gegenüber 27.106 \$) (Milbrandt et al., 2004, Pezzullo et al., 2019). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2018, die die Delirkosten bei Intensivstationspatient*innen untersuchte, stellte fest, dass das Delir mit um 20 % höheren Kosten verbunden ist. (Vasilevskis et al., 2018)

Abschließend ist festzuhalten, dass die durch ein Delir bedingten Auswirkungen auf das Gesundheitssystem beträchtlich sind und im Rahmen des demographischen Wandels weiter ansteigen werden.

1.5 Ätiologie und Neuropathophysiologie des Delirs

Trotz der hohen Prävalenz eines Delirs und der großen Bedeutung für das Gesundheitssystem ist über die Pathophysiologie bzw. Ätiologie des Delirs bislang noch wenig bekannt. Im Laufe der Zeit wurden eine Reihe von Theorien vorgeschlagen, um die Prozesse zu erklären, die zur Entwicklung des Delirs führen. Jede Theorie konzentriert sich dabei auf einen bestimmten pathologischen Prozess (z. B. Dopaminüberschuss- oder Acetylcholinmangeltheorien), auf Beobachtungs- und Erfahrungsbeweise (z. B. Schlafentzug, Alter) oder empirische Daten (z. B. die Assoziation bestimmter Arzneimittel mit postoperativem Delir). (Maldonado, 2013, Trzepacz, 1994, Trzepacz, 1999)

Dabei sind die meisten Theorien eher komplementär als konkurrierend anzusehen und beinhalten viele Aspekte, in denen sie sich überschneiden und gegenseitig beeinflussen. (Maldonado, 2013) Die wichtigsten Hypothesen zur Neuropathophysiologie des Delirs fokussieren sich heute allerdings auf drei zentrale Hypothesen. Der Zusammenhang des Delirs mit Neurotransmittern insbesondere Acetylcholin und Dopamin, sowie die Rolle entzündlicher Prozesse und die Bedeutung von chronischem Stress (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse).

1.5.1 Die Neurotransmitter-Hypothese

Im Allgemeinen gehören zu den am häufigsten beschriebenen Theorien zur Entstehung eines Delirs ein Mangel an Acetylcholin- und/oder Melatonin, ein Überschuss an Dopamin-, Noradrenalin- und/oder Glutamat und eine entweder verringerte oder erhöhte Aktivität, abhängig von der Präsentation und Ursache des Delirs, von Serotonin, Histamin und/oder γ -Aminobuttersäure. (Trzepacz, 2000, Trzepacz, 1999, Trzepacz, 1994, Maldonado, 2013, Schmitt and Pajonk, 2008) Besondere Bedeutung wird einem acetylcholinergen Defizit und einer dopaminergen Überstimulation zugesprochen (Trzepacz, 2000). Physiologisch kommt der cholinergen Neurotransmission eine wesentliche Bedeutung in den Bereichen motorische Funktionen, Gedächtnis, Vigilanz und Aufmerksamkeit,

REM-Schlaf, Motivation und andere kognitive Prozesse zu (Trzepacz, 1996, Mesulam, 2004, Trzepacz, 1999). Dopamin spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für Motorik, Aufmerksamkeit, Motivation, Gedächtnis, Stimmung, Wahrnehmung und andere kognitive Prozesse. (Trzepacz, 2000, Jenewein and Büchi, 2007, Grace et al., 2007) Die Theorie des cholinergen Defizits wird erstens dadurch gestützt, dass einige Risikofaktoren eines Delirs metabolische und strukturelle Gehirnanomalien sind, die mit einer verminderten Acetylcholinaktivität einhergehen. Beispielweise tritt ein Delir bei degenerativen Erkrankungen des Gehirns und des zentralen cholinergen Systems (z.B. Alzheimer, Demenz) besonders häufig auf. (Schmitt and Pajonk, 2008) Zweitens konnte laborchemisch gezeigt werden, dass eine hohe anticholinerge Aktivität im Serum mit der Schwere des Delirs in Beziehung stehen (Trzepacz, 2000, Mussi et al., 1999, Egberts et al., 2021). Drittens gibt es Hinweise darauf, dass Anticholinesterase-Medikamente, die zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit verwendet werden, auch bei der Behandlung der Symptome des Delirs von Nutzen sein können. (Trzepacz, 1996) Die Theorie der Dopaminergen-Überstimulation kann dadurch untermauert werden, dass bei Intoxikationen mit dopaminergen Substanzen wie beispielsweise L-Dopa, Bupropion oder Kokain, delirante Zustände beobachtet werden können (Wetli et al., 1996, Liberzon et al., 1990). Zudem gilt ein Dopaminüberschuss als Ursache für die Entwicklung eines, v.a. hypoaktiven, Delirs im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie (Knell et al., 1974). Ebenfalls für die Theorie sprechend ist die allgemeine Standardbehandlung eines Delirs mit klassischen Neuroleptika, z.B. Haloperidol, welche Dopaminantagonisten (D2-Rezeptoren) darstellen. (Jenewein and Büchi, 2007, Lacasse et al., 2006) Durch Ausschüttung von Dopamin kommt es zudem zur Entstehung des cholinergen Defizits im Gehirn (Broadhurst and Wilson, 2001b, van Gool et al., 2010, Fong et al., 2009). Obwohl die Acetylcholin-Dopamin-Balance für die Therapie des Delirs notwendig zu sein scheint, dürften aber auch andere Mechanismen bzw. Neurotransmitter wie γ -Aminobuttersäure (GABA), Glutamat und Serotonin eine Rolle spielen (Jenewein and Büchi, 2007). So ist Serotonin besonders wichtig für motorische Funktionen und spielt eine Rolle für Schlaf und Gedächtnis. Das Delir ist eines der häufigsten Symptome

beim sogenannten „Serotonin-Syndrom“, welches bspw. bei der Kombination eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) mit einem Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI) auftritt. Zudem wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass das Delir sowohl mit einer erhöhten serotonergen Aktivität als auch mit einer verringerten Verfügbarkeit von Tryptophan (einer Vorstufe des Serotonins) im Serum verbunden ist. (Trzepacz, 1994) Auch werden atypische Neuroleptika, wie Olanzapin und Clozapin als partielle D2-Agonisten und Serotonin-(5-HT₂-)Antagonisten als erfolgreiche Behandlungen des Delirs beschrieben. (Rea et al., 2007) Diese Neurotransmitter beeinflussen sich gegenseitig, abhängig vom Rezeptor-Subtyp, und ihre Rezeptorverteilung. (Trzepacz, 2000, Jenewein and Büchi, 2007) Es wird vermutet, dass auch die psychomotorischen Subtypen aus unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen resultieren. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass die jeweiligen Subtypen mit Störung spezifischer Neurotransmittersysteme assoziiert sein können. So können anticholinerge Intoxikationszustände und ein Delir aufgrund einer traumatischen Hirnverletzung häufiger hyperaktiv sein, wohingegen Delire durch Schlaganfälle, Hypoxie und Hypoglykämie auf eine reduzierte cholinerge ZNS-Aktivität zurückzuführen sein können. Andere Studien deuten darauf hin, dass sedativ-hypnotische und alkoholbedingte Delire zumindest teilweise mit Störungen der GABA-ergen Aktivität assoziiert sind. (Trzepacz, 1994)

1.5.2 Die Inflammations-Hypothese

Zerebrale und nicht-zerebrale Infektionen sowie neuroimmunologische Prozesse können ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Delirs spielen. So kommen sowohl bei zerebralen und als auch bei nicht zerebralen Infektionen delirante Symptome gehäuft vor und nehmen eine große Rolle bei der Delirentstehung ein. (Trzepacz, 2000, Siddiqi and House, 2006, Jenewein and Büchi, 2007). An entzündlichen Prozessen beteiligte Entzündungsmediatoren wie Interleukin -1, -2 und -6 (IL-1, IL-2, IL-6), C-reaktives-Protein (CRP) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), werden sowohl direkt im zentralen Nervensystem produziert als auch durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert und

beeinflussen diese. In verschiedenen Studien konnte dargelegt werden, dass Patient*innen mit deliranten Syndromen höhere IL-6 und CRP und niedrigere IL-1-Werte im Blut bzw. Liquor aufweisen (Adamis et al., 2021, Adamis et al., 2009, Cerejeira et al., 2014). Bei Tieren konnte gezeigt werden, dass IL-2 selektiv die Acetylcholinfreisetzung im Hippocampus und im frontalen Kortex hemmt und IL-6 und IL-2 in vivo Neurone zur Sekretion von Dopamin stimulieren. (Hama et al., 1991, Araujo et al., 1989) was eine direkte Verbindung zur Neurotransmitter-Hypothese herstellt. Zudem wird durch Aktivierung der Mikrogliazellen eine Entzündungsreaktion im Gehirn hervorgerufen, was zu Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führt (Stress-Hypothese). Ebenso kommt es durch die Zytokine zur neurotoxischen Schädigung und damit zur Veränderung der Neurotransmitter bzw. vermehrter Ausschüttung und/oder Hemmung dieser Neurotransmitter, insbesondere der acetylcholinergen und GABAergen interneuronale Signalwege (Broadhurst and Wilson, 2001a, Jenewein and Büchi, 2007, Fong et al., 2009).

1.5.3 Stress-Hypothese

Bei dieser These kann man zwei verschiedene Genesen unterscheiden. Entweder erhöhte Werte bzw. langanhaltende Werte von Stress- oder Entzündungssignalen oder die übertriebene Reaktion von Gewebe auf normale Stress- oder Entzündungssignale.

Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als Teil des kortikotropen Regelkreises ist ein zentraler Bestandteil der Stress-Hypothese. Bei chronischem Stress wird diese Achse aktiviert, was als Endstrecke in einem chronischen Hypercortisolismus resultiert. (Robertsson et al., 2001, Olsson, 1999) Laut dieser Hypothese führt eine übermäßige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse durch Stress beispielsweise im Rahmen einer schweren Erkrankung z.B. bei einem Schlaganfall bzw. einer intrazerebralen Blutung zu erhöhten Cortisolspiegeln, die neurotoxische Effekte haben können (O'Keefe and Devlin, 1994, Sapolsky, 1996, Morita et al., 2001, Trzepacz, 2000). Diese Hypothese wird durch Studien unterstützt, die erhöhte Cortisolkonzentrationen bei Patient*innen mit Delir zeigen, was auf eine direkte Verbindung zwischen

Stressreaktion und Delir hinweist (MacLullich et al., 2008). Zusätzlich kommt es unter chronischem Stress zusätzlich zu einer erhöhten Ausschüttung von Dopamin im präfrontalen Kortex, was seinerseits die Delirentstehung begünstigt (Jenewein and Büchi, 2007).

1.5.4 Zirkadiane Rhythmus-Dysregulations-Hypothese

Der Zusammenhang zwischen Schlaf-Wach-Rhythmus und Delirentstehung basiert laut dieser Hypothese auf einer Störung der zirkadianen Rhythmik und einer veränderten Lichtwahrnehmung, was in einer Störung der Schlafarchitektur resultiert [(Maldonado, 2018)]. Die Dysregulation des zirkadianen Rhythmus beeinflusst die Sekretion und den Stoffwechsel von Neurotransmittern und führt zu deren Imbalance, was wiederum ein Delir begünstigt (siehe Neurotransmitter-Hypothese). Auch können sich proinflammatorische Prozesse und zirkadiane Dysregulation gegenseitig verstärken. Entzündungsmarker wie Interleukin-6 (IL-6) zeigen einen zirkadianen Rhythmus und werden durch Störung des Schlafes vermehrt sezerniert. Andersherum können erhöhte IL-6-Werte auch zu einer erhöhten Schläfrigkeit und Dysregulation des zirkadianen Rhythmus führen. (Vgontzas et al., 2005) Die vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bei Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus begünstigt wiederum die vermehrte Glukokortikoidsynthese und eine Störung des Neurotransmitter-Systems und die damit verbundenen delirogenen Folgen (s.o.). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen Melatonin, welches eine führende Rolle in der Organisation zirkadianer Rhythmik spielt, und dem Auftreten eines Delirs. (Figueroa-Ramos et al., 2009, Bonmati-Carrion et al., 2014) Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) ist ein von der Zirbeldrüse ausgeschüttetes Hormon, das bei der Regulierung des Schlaf-Wach-Zyklus und des zirkadianen Rhythmus eine vielfältige Rolle spielt. (Xie et al., 2017) Dabei wurden signifikante Zusammenhänge zwischen Melatoninspiegeln im Urin (6-Sulphatoxymelatonin (6-SMT), der Hauptmetabolit von Melatonin, welcher nahezu parallel zur Melatoninkonzentration im Serum verläuft, und dem Auftreten eines Delirs bzw. den Subtypen gefunden. So zeigen sich bei Patient*innen ohne Delir normwertige Melatonin-Metabolite-Spiegel im Urin, wohingegen bei

Patient*innen mit hyperaktivem Delir erniedrigte und bei Patient*innen mit hypoaktivem Delir erhöhte 6-SMT-Spiegel. (Balan et al., 2003) Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Störung des zirkadianen Rhythmus der Melatonin Sekretion mit der Entwicklung eines Delirs bei Intensivpatient*innen verbunden war (Li et al., 2023).

1.5.5 System Integration Failure Hypothesis

Letztendlich ist es bei der Vielfalt der involvierten Hypothesen und Mechanismen in der Pathophysiologie des Delirs unwahrscheinlich, dass eine einzelne dieser Theorien vollständig in der Lage ist, die Ätiologie oder die phänomenologischen Manifestationen des Delirs zu erklären. Vielmehr weisen die verschiedenen Theorien daraufhin, dass viele Faktoren oder Mechanismen davon, wenn nicht alle, zusammenwirken, um zu einer gemeinsamen Endstrecke zu führen, welche mit einer Veränderung der Neurotransmittersynthese, -funktion und/oder -verfügbarkeit verbunden ist, die letztendlich zu den komplexen kognitiven und Verhaltensveränderungen führen, die für das Delir charakteristisch sind. Dies wird versucht, in der sogenannte „System Integration Failure Hypothesis“ (SIFH) zu beschreiben, welche das Delir auf eine vorbestehende neuronale Vulnerabilität, wie beispielsweise bei einer intrazerebralen Blutung, und der Interaktion der verschiedenen vorgeschlagenen Theorien als Basis auf der das Delir sich entwickeln kann, zurückführt. (Maldonado, 2018)

1.6 Risikofaktoren

Wie vorstehend ausgeführt ist die Ursache eines Delirs typischerweise multifaktoriell und wird durch eine Vielzahl unterschiedlicher Auslöser und Risikofaktoren begünstigt. Es kommt zu einer komplexen Wechselwirkung zwischen Patient*innenvulnerabilität (prädisponierende Faktoren) und externen präzipitierenden Faktoren (Noxen), wobei beispielsweise bei Patient*innen mit einer hohen Vulnerabilität nur moderate Noxen zum Entwickeln eines Delirs ausreichen. (Inouye and Charpentier, 1996, Ormseth et al., 2023)

Die äußerst heterogene Gruppe an allgemeinen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren für die Entwicklung eines Delirs werden im Folgenden verkürzt und ausgewählt in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

1.6.1 Prädisponierende Risikofaktoren

Die Prädisposition hat einen Einfluss auf die Vulnerabilität der Patient*innen.

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren (Ormseth et al., 2023, Inouye, 2006)

Prädisponierende Faktoren
Demographische Daten • Hohes Lebensalter (> 65 Jahre) • Männliches Geschlecht
Kognitiver Status • Demenz oder kognitive Einschränkungen • Delir oder Depression in der Vorgeschichte
Funktioneller Status • Funktionelle Abhängigkeit/Beeinträchtigung • Immobilität • Stürze in der Vorgeschichte
Sensorische Beeinträchtigungen • Sehminderung • Hörminderung
Ernährungszustand • Dehydration • Malnutrition
Alkohol- und Nikotinabusus
Medikation • Psychoaktive Medikamente • Polypharmakotherapie
Begleiterkrankungen

1.6.2 Präzipitierende Risikofaktoren

Präzipitierende Risikofaktoren sind jene Einflussgrößen, die im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt stehen und als Trigger Faktor für die Entstehung eines Delirs wirken können.

Tabelle 2: Präzipitierende Faktoren (Ormseth et al., 2023, Inouye, 2006)

Präzipitierende Faktoren
Medikation (insb. Narkotika, Sedativa, Hypnotika, Anticholinergika und Polypharmakotherapie)
Intoxikation und Entzug
Primär neurologische Erkrankungen • Schlaganfall • Intrakranielle Blutung • Meningitis • Enzephalitis
Erkrankungen (infektiöse, kardiovaskuläre, metabolische, etc.)
Dehydration und/oder Malnutrition
Chirurgische bzw. interventionelle Eingriffe
Umweltfaktoren wie bspw. • Aufenthalt auf einer Intensivstation • Multiple Interventionen • Mechanische Fixierung • Blasenkatheter • Schmerzen und Stress • Schlafentzug

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines Delirs nach einer intrazerebralen Blutung, als prädisponierender Faktor, mit der Anzahl und Schwere der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren zunimmt (Inouye and Charpentier, 1996, Inouye, 1999).

Hierbei sind primär zerebrale Erkrankungen der am stärksten mit der Entwicklung eines Delirs assoziierte präzipitierende Risikofaktor (Zipser et al., 2019).

1.7 Diagnostik des PSD

1.7.1 Herausforderungen:

Aufgrund der schlechteren Prognose von Patient*innen mit PSD werden valide Delir-Screening-Instrumente benötigt, um Patient*innen schnellstmöglich erkennen und therapieren zu können. Da es sich bei einem Delir um eine klinische Diagnose handelt, stellt die Erkennung eines Delirs jedoch eine erste Herausforderung dar. Ohne standardisierte Anwendung bleiben bis zu einem Drittel der Delirien undiagnostiziert (van den Boogaard et al., 2009, Guenther et al., 2010) und könnten vermieden werden, wenn Anzeichen frühzeitig erkannt würden (Marcantonio et al., 2001).

Besonders im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise der intrazerebralen Blutung wird die Diagnosestellung durch die neurologische Komplexität und die Heterogenität des Delirs erschwert. Häufig überlappen oder ähneln sich die einzelnen fluktuierenden Kernsymptome akuter vaskulärer Ereignisse mit denen des Delirs (Maldonado, 2018, Allenberg et al., 2004, Hübscher and Isenmann, 2016, McManus et al., 2009), wodurch eine Differenzierung beider nicht eindeutig ist. Zudem gestaltet sich die adäquate Durchführung der Screening Instrumente bezüglich eines Delirs aufgrund von fokal neurologischen Defiziten wie beispielsweise Aphasien, Dysarthrien oder Neglect als schwierig. (McManus et al., 2009)

Des Weiteren sind viele Patient*innen auf neurologischen Intensivstationen, insbesondere nach intrazerebralen Blutungen, initial künstlich beatmet und sediert (Gujjar et al., 1998), was zu Problemen in der Diagnostik durch fehlende Kommunikationsmöglichkeiten führt.

Somit ist die Delirerkennung auf neurologischer Intensivstation und Stroke Units von besonderer Komplexität und das Delir stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar.

1.7.2 Screening-Instrumente

Im Rahmen der Studie wurden die zum Zeitpunkt der Durchführung gültigen Kriterien des DSM-V und ICD-10 verwendet. Die Erhebung einer Diagnose mittels der Kriterien nach DSM-V bzw. ICD-10/ICD11 (siehe 1.1.) entspricht dem Goldstandard. Die beiden Klassifikationssysteme stimmen weitgehend überein, wenn es um die Erkennung eines Delirs in verschiedenen Kohorten geht. Studien zufolge zeigt das DSM-V im direkten Vergleich eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität als die ICD-10 bei der Identifizierung eines Delirs. (Sepulveda et al., 2016, Trzepacz et al., 2016)

Die Diagnose eines Delirs wird durch klinische Beobachtung unter Berücksichtigung der in der Definition genannten Diagnosekriterien, Fremdanamnese sowie durch die Zusammenführung von Ergebnissen bildgebender Verfahren, neuropsychologischer Tests und neurophysiologischer Untersuchungen gestellt.

Mittels Screening-Instrumenten wie der „Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)“, der Confusion Assessment Method (CAM) und der „Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)“ kann das Delir von Ärztinnen und Ärzten und anderem Gesundheitspersonal zuverlässiger diagnostiziert werden. (Gusmao-Flores et al., 2012) Da in dieser Dissertation ICDSC verwendet wurde, wird dies im Weiteren näher erläutert.

1.7.2.1 ICDSC

Der ICDSC basiert auf den Kriterien der DSM-IV und stellt eine Checkliste mit acht Unterpunkten dar. Jedes der Unterkriterien wird einfach gezählt. Für das Auftreten des Symptoms/Kriteriums wird 1 Punkt vergeben, ansonsten 0 Punkte. Durch die Addition der jeweiligen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl. Ergebnisse ≥ 4 Punkte sichern die Diagnose eines Delirs, bei Werten von 1 - 3 spricht man von einem subsyndromalem Delir. (Bergeron et al., 2001)

Tabelle 3: Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (Bergeron et al., 2001, Radtke et al., 2009)

Veränderte Bewusstseinslage
A) Keine Reaktion oder B) die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten. Befindet sich der Patient die meiste Zeit der Untersuchungsperiode im Koma (A) oder im Stupor (B), so wird ein Strich eingetragen (–), und für diese Untersuchungsperiode wird keine weitere Bewertung vorgenommen. C) Ist der Patient schläfrig oder reagiert nur bei milder bis mittelstarker Stimulation, wird dies als eine veränderte Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet. D) Wache oder leicht erweckbare Patienten werden als normal betrachtet und mit keinem Punkt bewertet. E) Übererregbarkeit wird als eine nicht normale Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.
Unaufmerksamkeit
Schwierigkeiten, einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar. Schwierigkeit, sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.
Desorientierung
Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft, wird mit 1 Punkt bewertet.
Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzinationen oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer oder Wahnvorstellung beruht. Verknennung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.
Psychomotorische Erregung oder Retardierung
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um den Patienten vor sich selber oder anderen zu schützen. Hypoaktivität oder klinisch erkennbare

psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.
Unangemessene Sprechweise / Sprache oder Gemütszustand
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu Geschehenem und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.
Störung des Schlaf- / Wachrhythmus
Weniger als 4h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht. Die meiste Zeit des Tages schläfrig. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.
Fluktuation der Symptome
Fluktuation in Ausprägung oder Auftreten der Symptome über 24h / zwischen Schichten. Tritt dieses Symptom auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.
≥ 4 Punkten: V.a. Delir 1 – 3 Punkte: V.a. subsyndromales Delir

Dank ihrer einfachen und schnellen Anwendbarkeit sowie der relativ hohen Interrater-Reliabilität ist die ICDSC besonders gut für den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag durch Pflegekräfte geeignet. (Gesin et al., 2012)

1.8 Prävention eines Delirs

1.8.1 Nicht medikamentöse Delirprävention

Die aktuellen Forschungsergebnisse über nicht-medikamentöse Strategien zur Vorbeugung von Delir fasst eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien aus dem Jahr 2022 zusammen (Kim et al., 2022). Da das Delir, wie bereits erwähnt, durch verschiedene Risikofaktoren verursacht wird, wird im klinischen Bereich v.a. eine mehrkomponentige Intervention, bestehend aus mindestens zwei Faktoren, empfohlen. In neun von vierzehn Studien, die multimodale Strategien anwendeten, konnten die Inzidenz von Delir signifikant gesenkt werden. Dagegen zeigte nur eine von drei Studien, die Einzelkomponentenstrategien wie

Musikhören, kognitives Training oder körperliches Training einsetzen, einen statistisch signifikanten Effekt.

Ein Beispiel für ein solches multimodales Interventionsprogramm ist das Hospital Elder Life Program (HELP) (Inouye et al., 2000), welches die Intervention von sechs Risikofaktoren (kognitive Beeinträchtigung, Schlafentzug, Immobilität, Sehbehinderung, Hörbehinderung und Dehydrierung) beinhaltet. Darauf basierend haben die Richtlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NIfHaC, 2010) und die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Davis et al., 2019) verschiedene präventive Maßnahmen formuliert: das Angebot von Orientierungshilfen, Bereitstellen von Seh- und Hörhilfen, Gewährleistung eines adäquaten Tag-Nacht-Rhythmus und Schlafhygiene, Frühmobilisation, Schmerzkontrolle, Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes, Unterstützung einer normalen Blasen- und Mastdarmfunktion, optimale Sauerstoffversorgung, Kontrolle und Prävention von Infektionen, frühe Identifikation und Behandlung postoperativer Komplikationen, Evaluation der Medikation und Weitere. (Kim et al., 2022)

1.8.2 Medikamentöse Delirprävention

Wie bereits erwähnt, gibt es derzeit keine wirksamen medikamentösen Therapien zur präventiven Verhinderung von Delirien. Tatsächlich wird bei vielen Medikamenten vermutet, dass sie ein Delir sogar begünstigen können. (Porhomayon et al., 2016, van Eijk et al., 2010) Die deutsche Leitlinie empfiehlt daher, wie bereits erwähnt, medikamentöse Behandlungen nur bei Eigen- oder Fremdgefährdung einzusetzen und die Medikation symptomorientiert anzupassen. (Maschke, 2021)

1.8.3 Therapie und Prävention PSD

Für die Prävention und Therapie des PSD bei intrazerebralen Blutungen gab es weder zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch aktuell einheitlichen Empfehlungen. Für die Behandlung eines Delirs zum Zeitraum dieser Studie besaß lediglich die schon erwähnte Leitlinie „Delirium: prevention, diagnosis and management 2019“ des „National Institute for Health and Care Excellence“ (NIfHaC, 2010) Gültigkeit.

Mit der S2e Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) zur „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ aus dem Jahr 2021 (Ringleb et al., 2022) wurde das PSD nun erstmals aufgegriffen, wenn auch bezogen auf den ischämischen Schlaganfall und nicht auf die intrazerebrale Blutung.

Diese Leitlinie beinhaltet insgesamt fünf Empfehlungen, die verschiedene evidenzbasierte, präventive und therapeutische Maßnahmen zusammenführt. Zunächst wird empfohlen (SOLL) regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchzuführen (z.B. CAM-ICU oder der ICDSC). Zudem wurde eine „Sollte“-Empfehlung für einen mehrdimensionaler Ansatz mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen zur Vermeidung und Behandlung eines Post-Stroke-Delirs ausgesprochen. Nicht-pharmakologische Delir-Präventionen erhalten ebenfalls eine „Soll“-Empfehlung in der Leitlinie und umfassen verschiedene Maßnahmen. Tagsüber sollen mit stimulierenden Maßnahmen gearbeitet werden: frühe Mobilisation und Reorientierung (z.B. mittels Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht). Nachts sollen vor allem schlaf-fördernden Maßnahmen wie Licht- und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen zur Anwendung kommen. Des Weiteren wird bei produktiv psychotischen Symptomen die Empfehlung ausgesprochen, dass Neuroleptika wie niedrig dosiertes Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin zum Einsatz kommen sollen. (Ringleb et al., 2022)

Eine medikamentöse Delirprophylaxe wird in dieser aktuellen S2e Leitlinie 2021 nicht empfohlen. Insbesondere bei der Schlafregulation kann, neben der Optimierung der Schlafumgebung wie im vorherigen erwähnt, auch der pharmakologischen Prävention, die diesbezüglich eingreift, eine besondere Bedeutung zukommen.

1.9 Therapie Delir

Die Ausrichtung der Therapie gilt zum einen der Delirsymptomatik an sich und zum anderen der Behebung der auslösenden Ursache (z.B. Infekt, Exsikkose,

kardiale Dekompensation etc.). Sowohl nichtpharmakologische als auch medikamentöse Maßnahmen stehen zur Verfügung. Da sich diese Arbeit auf die Therapie bzw. Prävention des PSD konzentriert, wird auf die detaillierte Beschreibung aller Therapiemöglichkeiten nach Leitlinie und aktuellen Publikationen mit jeweiliger genauer Evidenz verzichtet.

Generelle Empfehlungen diesbezüglich können der aktuellen S1-Leitlinie (Maschke, 2021) entnommen werden.

1.9.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Allgemein wird empfohlen, zunächst die Medikation zu überprüfen und delirogene sowie nicht dringend notwendige Medikation abzusetzen. Des Weiteren sollte auf eine körperliche Fixierung verzichtet werden, da diese eine große Belastung darstellt und ein Delir begünstigen kann. Zusätzlich sollte eine adäquate Überwachung gewährleistet werden. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen in der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), welche im Weiteren noch erläutert wird, sollten Orientierungshilfen angeboten werden und eine gut beleuchtete und ruhige Umgebung geschaffen werden. (Maschke, 2021)

1.9.2 Antipsychotisch-medikamentöse Therapie

In der Vergangenheit kamen diverse Medikamente zur Symptomkontrolle und teils zur Prävention der Entwicklung eines Delirs zum Einsatz.

Eine Metaanalyse über 19 Studien aus dem Jahr 2016 zeigte keine Auswirkung von antipsychotischer Medikation auf die Delirdauer, Deirschwere und Hospitalisierungsdauer. (Neufeld et al., 2016) Eine aktuellere Cochrane-Datenbankanalyse konnte bei der Untersuchung von 14 Studien zur Delirtherapie bei intensivmedizinisch behandelten Patient*innen eine Überlegenheit des α 2-Agonisten Dexmedetomidin nachweisen. Der größte Vorteil zeigte sich in der Reduktion der Delirdauer. Bei der Verwendung von Dexmedetomidin wurde zusätzlich eine verkürzte Beatmungszeit festgestellt. Im Gegensatz dazu führte die Anwendung von Cholinesterasehemmern (Rivastigmin) nicht nur zu einer verlängerten Delirdauer, sondern es gab auch Hinweise auf eine erhöhte

Mortalität im Rahmen der Behandlung.(Burry et al., 2019, van Eijk et al., 2010) Gemäß der aktuellen S1-Leitlinie sollte die spezielle medikamentöse Therapie ausreichend, aber nicht übermäßig sedierend wirken. Sie sollte die Krampfschwelle nicht verringern, vegetative und psychotische Symptome lindern und dabei möglichst wenige Nebenwirkungen verursachen.

Als weitere Empfehlungen, insbesondere beim Delir älterer Menschen, sollten Benzodiazepinen aufgrund einer möglichen Sturzgefahr und eventueller paradoxer Wirkungen vermieden werden. Melperon oder Pipamperon können bei gewünschter, überwiegend sedierender Wirkung und Risperidon bei hauptsächlich halluzinatorischer Symptomatik angewendet werden.

1.10 Melatonin

Aufgrund seines den zirkadianen Rhythmus stabilisierenden Effekts sowie seiner dopaminergen und cholinergen Wirkungsweise gilt Melatonin als vielversprechendes Mittel und stellt einen möglichen Angriffspunkt für die Prävention und Therapie eines Delirs dar (siehe zirkadiane Rhythmus-Dysregulations-Hypothese). (Bonmati-Carrion et al., 2014, FitzGerald et al., 2017) Es konnte gezeigt werden, dass eine Störung des zirkadianen Rhythmus und der Melatonin Sekretion mit der Entwicklung eines Delirs bei Intensivpatient*innen verbunden war (Li et al., 2023). Dabei wurden signifikante Zusammenhänge zwischen Melatoninspiegeln im Urin (6-Sulphatoxymelatonin (6-SMT), der Hauptmetabolit von Melatonin, welcher nahezu parallel zur Melatoninkonzentration im Serum verläuft, und dem Auftreten eines Delirs bzw. den Subtypen gefunden. So zeigen sich bei Patient*innen ohne Delir normwertige Melatonin-Metabolite- Spiegel im Urin, wohingegen sich bei Patient*innen mit hyperaktivem Delir erniedrigte und bei Patient*innen mit hypoaktivem Delir erhöhte 6-SMT-Spiegel zeigten. (Balan et al., 2003) In verschiedenen randomisiert-kontrollierten Studien und Meta-Analysen konnte eine verbesserte zirkadiane Rhythmik sowie eine niedrigere Delirinzidenz bei exogener Supplementierung von Melatonin oder dem Melatoninrezeptor-Agonisten Ramelteon bei der Delirprävention nachgewiesen werden (Chen et al., 2016, de Jonghe et al., 2011, Chakraborti et al., 2015, Bonmati-Carrion et al.,

2014). Bezogen auf eine mögliche Rolle von Melatonin bei Schlaganfällen konnte im Tiermodell Hinweise auf die neuroprotektive Wirkung von Melatonin bei experimentellen Schlaganfällen gezeigt werden. (Lin and Lee, 2009). Zudem konnte in einem weiteren Tierversuch unter Melatoninbehandlung eine deutliche Reduktion der Schwellung der betroffenen Hirnareale nach Infarkt und ein gesteigerter Blutfluss in der Reperfusionsphase beobachtet (Beker et al., 2015). Allerdings konnte in einer anderen Studie beim Menschen keine Veränderung der zerebralen Durchblutung festgestellt werden (Cook et al., 2011). Bezüglich des Post-Stroke-Delirs konnte eine PSM-Studie über Melatonin-supplementierung bei ischämischen Schlaganfällen erste Hinweise darauf liefern, dass eine pharmakologische Intervention mit Melatonin die Anfälligkeit für PSD verringern könnte, was auf ein therapeutisches Potenzial von Melatonin zur PSD-Prävention hindeutet. (Mengel et al., 2021)

Weitere Studien zu diesem Ansatz erscheinen daher vor dem Hintergrund des schlechteren Outcomes, der Morbidität und Mortalität von Patient*innen mit einem PSD sinnvoll.

2 Ziel der Arbeit

2.1 Fragestellung

Aus der Einleitung mit der noch nicht ausreichend verstandenen Pathophysiologie eines Delirs und dem zu dem Zeitpunkt der Studie positiven Effekt einer exogenen Supplementierung mit Melatonin oder dem Melatoninrezeptor-Agonisten Ramelteon bei der Delirprävention in einigen kleine randomisierte Studien älterer Patient*innen (Chakraborti et al., 2015, Al-Aama et al., 2011, Hatta et al., 2014, Fan et al., 2017, de Jonghe et al., 2014) insbesondere auch bei ischämischen Schlaganfällen (Mengel et al., 2021), weist auf ein therapeutisches Potenzial von Melatonin zur PSD-Prävention bei Intrazerebralen Blutungen hin. Bis zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine veröffentlichte Studie zur Behandlung bzw. Prävention von PSD bei Patient*innen mit intrazerebralen Blutungen (ICB). Daher ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen exogener Melatoninsubstitution und dem Auftreten von PSD bei ICB-Patient*innen.

2.2 Hypothese

Angesichts der vorangegangenen Überlegungen lautet die Hypothese daher, dass die vorbeugende Verabreichung von Melatonin innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der intrazerebralen Blutung die Häufigkeit von PSD verringert und auch positive Auswirkungen auf damit verbundene Ergebnisse (z. B. PSD-Dauer und SU-Aufenthaltsdauer) zeigt.

Ziel der vorliegenden Studie an einer Kohorte von ICB-Patient*innen war es daher, die Auswirkungen der prophylaktischen Melatonin-Gabe auf die Prävalenz von PSD nach ICB zu untersuchen. Wir haben auch die Auswirkungen der vorbeugenden Verabreichung von Melatonin auf die PSD-Dauer und SU-Aufenthaltsdauer untersucht.

3 Material und Methodik

3.1 Ethikvotum

Die Studien zum Thema „Post Stroke Delir – eine retrospektive Analyse“ wurden nach positivem Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen unter der Ethiknummer 752/2018BO2 und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Aufgrund der klinikweiten Zustimmung zur Verwendung anonymisierter Routinebehandlungsdaten für Forschungszwecke wurde auf die individuelle Einverständniserklärung der Teilnehmer verzichtet.

3.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht randomisierte und nicht verblindete Kohortenstudie, die im Zeitraum von Dezember 2015 bis Dezember 2020 durchgeführt wurde. Die Kohorte bestand aus nicht traumatischen ICB-Patient*innen (nach ICD-10, I61), die prophylaktisch mit Melatonin zur PSD-Prävention behandelt wurden, im Vergleich zu nicht mit Melatonin behandelten ICB-Patient*innen (definiert als Kontrollgruppe). Alle volljährigen Patient*innen, die zwischen Dezember 2015 und Dezember 2020 akut auf der Stroke Unit aufgenommen wurden, wurden gemäß der hausinternen Standardarbeitsanweisung (SOP) zur PSD-Prävention behandelt. Zur SOP gehört dabei ein strukturiertes Screening für PSD unter Verwendung der „Richmond Agitation-Sedation Scale“ und der „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ durch geschulte, examinierte Intensivfachkrankenpflegende auf einer 8-Stunden-Basis während des ICU-Aufenthalts zusammen mit nicht-pharmakologischen Präventionsstrategien. Diese SOP zur PSD-Prävention wurde am 1. August 2018 aufgrund der hohen Prävalenz von PSD bei ICB-Patient*innen und des zunehmenden Bewusstseins des Intensivpflegepersonals für die Bedeutung frühzeitiger Strategien zur PSD-Prävention um eine prophylaktische Melatonin-Supplementierung (Einzeldosis von 2 mg/Tag um 20 Uhr) innerhalb der ersten 24 h nach Beginn des ICB ergänzt. Dabei wurden die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte auf die Häufigkeit und Dauer eines Delirs (Chakraborti et al., 2015, Al-Aama et al., 2011, Hatta et al., 2014,

Fan et al., 2017, de Jonghe et al., 2014, Zisapel, 2018, Mengel et al., 2021, Chen et al., 2016, de Jonghe et al., 2011) sorgfältig gegen die möglichen Nebenwirkungen (Andersen et al., 2016, Foley and Steel, 2019) eines seit über 50 Jahren getesteten und frei verkäuflichen Medikaments abgewogen und als vertretbar eingestuft. Daher wurden alle volljährigen Patient*innen, die zwischen dem 01. August 2018 und dem 31. Dezember 2020 auf der SU mit den gleichen Verdachtsdiagnosen aufgenommen wurden, zusätzlich zur bisherigen SOP, ab dem Aufnahmetag um jeweils 20 Uhr abends bis zu ihrer Entlassung täglich mit einer Einzeldosis Melatonin von 2 mg zur PSD-Prävention behandelt. Um die Kontrollkohorte zu definieren, wurden durch eine automatische elektronische Datenbankabfrage erwachsene Patient*innen mit ICB identifiziert, die zwischen dem 1. Dezember 2015 und dem 1. August 2018 nacheinander in die SU aufgenommen wurden und sich der SOP zur PSD-Prävention unterzogen. Die Ausschlusskriterien waren dieselben wie für die Melatonin-Kohorte, umfassten jedoch zusätzlich eine dokumentierte Melatonin-Behandlung. Der gleiche Jahreszeitraum wurde deshalb gewählt, da das Auftreten eines Delirs saisonalen Schwankungen unterliegt (Balan et al., 2001) und man eine mögliche Verzerrung damit verhindern wollte. Als Referenz für das Vorliegen eines Delirs wurden die zum damaligen Zeitpunkt aktuellen diagnostischen Kriterien des DSM-V auf die Patient*innengruppe angewandt. Für die Bewertung wurden zusätzliche anamnestische Informationen berücksichtigt, einschließlich der medizinischen Vorgeschichte, Berichten von Angehörigen über das Verhalten des Patient*innen, vorherigen Beobachtungen im häuslichen Umfeld und, soweit verfügbar, einer präklinischen Anamnese des kognitiven Status. Die Erhebung der Diagnose Delir nach DSM-V erfolgte im Anschluss durch einen zu den ICDSC Werten verblindeten Neurologen. Zusätzlich wurde die Dauer des Delirs und der Beginn nach ICB erhoben. Darüber hinaus wurden anhand pflegerischer und ärztlicher Verlaufseinträgen Auffälligkeiten und Besonderheiten im Behandlungsverlauf, wie z.B. veränderte Kommunikation oder Medikamentengaben dokumentiert. Zur Charakterisierung des PSD wurden eine Reihe weiterer Informationen aus den dokumentierten Verläufen ergänzt.

3.3 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden konsekutive ICB-Patient*innen, die zwischen dem 1. Dezember 2015 und dem 31. Dezember 2020 auf der Stroke Unit (SU) des Universitätsklinikums Tübingen aufgenommen wurden und denen gemäß der „International Classification of Diseases, 10th (ICD-10)“ eine nicht traumatische ICB diagnostiziert wurden.

Der Einschluss in die retrospektive Arbeit erfolgte, wenn alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt wurden.

3.3.1 Einschlusskriterien

Die retrospektiven Einschlusskriterien waren:

- Aufnahme zwischen 1. Dezember 2015 und 31. Dezember 2020 auf der Intensivstation (Stroke Unit) des Universitätsklinikums Tübingen
- Patient*innen mit einer nicht traumatischen ICB nach ICD-10, I61 (World Health, 1992)
- Volljährigkeit

3.3.2 Ausschlusskriterien

Die folgenden retrospektiven Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Patient*innen mit traumatischer ICB
- Dauer des SU-Aufenthalts <24 Stunden
- ein RASS-Level von –5 oder –4 für den Großteil (>50 %) des Aufenthalts
- Patient*innen mit einer unvollständige Aufzeichnung der RASS oder ICDSC während des Aufenthalts
- Diagnose eines durch Antipsychotika, α 2-Rezeptoragonisten, Benzodiazepinen oder anderen Medikamenten und Substanzen verursachten Delirs bei der Aufnahme
- Patient*innen, die sich unmittelbar nach der Baseline-CT einem neurochirurgischen Eingriff unterzogen
- Patient*innen unter mechanischer Beatmung oder im Schockzustand oder mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz

3.4 Melatonin-Verabreichung

Alle Patient*innen, die zwischen dem 1. August 2018 und dem 31. Dezember 2020 auf die Stroke Unit der Universitätsklinik Tübingen aufgenommen wurden, wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der intrazerebralen Blutung und bis zur Entlassung prophylaktisch mit Melatonin behandelt (Einzeldosis von 2 mg/Tag um 20 Uhr). Der behandelten Kohorte wurde Melatonin oral verabreicht, es sei denn, die Patient*innen litten unter schwerer Dysphagie. In diesem Fall wurde das Medikament über eine nasogastrale Sonde verabreicht.

3.5 Datenerhebung

Die Basisdaten (siehe unten), Ausgangsmerkmale und klinische Parameter sowie persönliche Krankengeschichte während des Aufenthaltes auf der Stroke Unit wurden für alle Patient*innen aufgezeichnet und aus dem klinischen Informationssystem (Intellispace Critical Care and Anaesthesia Information System; Philips Healthcare) abgerufen.

Die Diagnose eines nicht traumatischen hämorrhagischen Schlaganfalls/ICB basierte auf klinischen Symptomen und bildgebenden Befunden aus Computertomographie (CT)- und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die ebenfalls eingeholt wurden. Bei allen Patient*innen wurde bei der Aufnahme eine CT- oder MRT-Bildgebung des Gehirns durchgeführt. Von ursprünglich extern kommende Patient*innen lagen die externen bildgebenden Befunde stets vor.

Die Beurteilung des Delirs für die Melatonin- und die Kontrollkohorte basierte auf der ICDSC, welche sowohl bei Aufnahme als auch nachfolgend alle acht Stunden (in der Morgen-, Nachmittags- und Nachtschicht) während der gesamten Dauer des Aufenthalts auf der SU angewendet wurde. Der ICDSC-Score wurde im Rahmen der routinemäßigen klinischen Beurteilung von Pflegekräften in der neurologischen Intensivpflege bewertet, die in dessen Verwendung geschult waren. Entsprechend der aktuellen Studienlage wurde ein ICDSC-Score von ≥ 4 Punkten für nicht-aphasische Patient*innen (Bergeron et al., 2001) und ≥ 5 Punkten für aphasische Patient*innen (Boßelmann et al., 2019) als Hinweis auf ein Delir angesehen. Die Übereinstimmung der ICDSC-Bewertungen mit den

diagnostischen Kriterien des DSM-5 bei Schlaganfallpatient*innen wurde in einer früheren Studie validiert (Boßelmann et al., 2019). Die Diagnose PSD wurde anhand der Kriterien des DSM-5 von Neurologen gestellt, denen die ICDSC-Werte unbekannt waren. RASS- und NIHSS-Bewertungen wurden zuerst bei der Aufnahme und anschließend alle sechs Stunden während des gesamten Aufenthaltes auf der Stroke-Unit von den dortigen Neurolog*innen durchgeführt, die für das ICDSC-Monitoring verblindet waren.

3.5.1 Basisdaten

Es wurden die folgende Basisdaten für jeden Patient*innen und jede Patientin erhoben:

- Aufnahmedatum
- Zeitpunkt der intrazerebralen Blutung (Erstmanifestation bzw. Erstdiagnose bei unklarer Erstmanifestation)
- Alter
- Geschlecht
- Vorerkrankungen/Vorgeschichte zu
 - Arterielle Hypertonie
 - Diabetes mellitus
 - Vorhofflimmern
 - Hypercholesterinämie
 - Koronare Herzkrankheit (CCS/CAD)
 - Adiposität (definiert als BMI $\geq$ 30)
 - Maligne Erkrankung
 - Depression
 - Chronische oder akute Niereninsuffizienz
 - Chronische Leberinsuffizienz
 - kognitiver Status (normale Kognition vs. leichte kognitive Leistung vs. Demenz)
 - Nikotinabusus
 - Alkoholabusus
 - Infektionen während des Aufenthaltes auf der SU

- Medikation
 - Antibiotika
 - Melatonin
 - Benzodiazepine
 - Antipsychotika
 - Antikonvulsiva
 - Antidepressiva
 - $\alpha 2$ -Agonisten
 - NSAR
 - Opioide
- Auftreten eines Delirs mit
 - Delirbeginn nach Aufnahme
 - Delirdauer
 - Delirfluktuation
- modifizierte Rankin-Skala (mRS) vor Aufnahme, bei Entlassung und nach 90 Tagen
- NIHSS alle 8h
- Vorhandensein von Aphasie
- Ätiologie der intrazerebralen Blutung
 - Hypertensiv
 - Cerebrale Amyloid Angiopathie (CAA)
 - Raumforderung (benigne und maligne)
 - Orale Antikoagulantien (OAK)
 - Gefäßbildungen
 - Unklar/Andere
- Intervention
 - OP
 - Interventionell
- Intraventrikuläre Blutung bei Aufnahme
- Ventrikeleinbruch/Ventrikelblutung im Verlauf
- Blutungsgröße nach ICB Volumen (in cm³)
- „ICH-Score“

- Verweildauer auf der SU
- Krankenhausverweildauer

3.6 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Arbeit sind die Wirkung der präventiven Melatoningabe auf die PSD-Prävalenz nach ICB. Die sekundären Endpunkte stellen die Auswirkungen der Melatoninverabreichung auf die PSD-Dauer und die SU-Aufenthaltsdauer dar.

3.7 Statistische Analyse

3.7.1 Deskriptive Statistik

Im ersten Abschnitt der Analyse wurden alle Patient*innen und Beobachtungen eingeschlossen. Zunächst wurden Gruppenunterschiede und klinische Parameter für alle Patient*innen, für Patient*innen mit einem PSD und für die Patient*innen ohne PSD als Häufigkeitsverteilung mittels einer Tabelle dargestellt. Anschließend wurden die drei gebildeten Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer grundlegenden Eigenschaften und Verteilungen untersucht. Um die Normalverteilung der numerischen Daten zu überprüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Für kategoriale Variablen (demographische und klinische Merkmale) wurden bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen der Pearson-Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Ergebnisse werden in den jeweiligen Tabellen als Gesamtzahl (n) mit dem entsprechenden Prozentsatz (%) dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde zur Detektion von Unterschieden, aufgrund der nicht Normalverteilung der Daten, der zweiseitig unabhängige Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Die Werte werden hierbei als Mediane mit den entsprechenden Interquartilsbereichen (IQR) dargestellt.

3.7.2 Statistik zur Schätzung von Kausaleffekten

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu erhöhen und um eine mögliche Selektionsverzerrung in der retrospektiven Analyse zu minimieren, wurde im zweiten Abschnitt der Analyse ein Propensity-Score-Matching (PSM)

durchgeführt. Dazu wurde mittels PSM eine Kontrollgruppe zur Melatonin-Interventionsgruppe gebildet mit einer festgelegten Übereinstimmungstoleranz von 0,2. Dies diente dazu, die Ausgangsdifferenzen in klinischen Kovarianten zwischen Patient*innen, die mit Melatonin behandelt wurden, und der Kontrollgruppe auszugleichen. Um die Merkmale der Teilnehmer zu vergleichen, wurden standardisierte mittlere Differenzen (SMD) nach PSM berechnet. SMD-Werte größer als 0,25 galten als Hinweis auf ein Ungleichgewicht (Stuart et al., 2013, Rubin, 2001).

Es wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um signifikante Unterschiede in der PSD-Prävalenz nach ICB zwischen der mit Melatonin behandelten Kohorte und der Kontrollgruppe zu untersuchen.

Um den Behandlungseffekt auf jede Gruppe hinsichtlich der sekundären Endpunkte (PSD-Dauer und der SU-Aufenthaltsdauer) besser zu erfassen, wurde der zweiseitige unabhängige Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für die Wirkung der prophylaktischen Melatonin-Gabe auf die PSD-Dauer (in Stunden) und die SU-Aufenthaltsdauer (in Stunden) wurde eine lineare Regressionsanalysen durchgeführt, wobei die Melatonin-Behandlung als Prädiktor verwendetet wurde. Aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Daten der abhängigen Variablen (d.h. PSD-Dauer und SU-Aufenthaltsdauer), wurden diese zunächst logarithmisch transformiert. Zusätzlich wurden auch angepasste Modelle für die Variablen durchgeführt, die sich zwischen den Gruppen unterschieden oder mit dem interessierenden Ergebnis in der univariaten Analyse korrelierten. Um sicherzustellen, dass das Regressionsmodell zuverlässige Ergebnisse liefert, wurde die Multikollinearität der unabhängigen Variablen geprüft. Es wurde der Varianzinflationsfaktor (VIF) verwendet, um das Ausmaß dieser Multikollinearität zu messen. In diesem Modell wurden VIF-Werte von 10 als Schwellenwert festgelegt (Makango et al., 2023). In keiner der Analysen wurde Multikollinearität festgestellt ($VIF < 10$).

Für die statistisch signifikanten Ergebnisse wurden außerdem Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem Patient*innen ausgeschlossen wurden, die während des Krankenhausaufenthalts starben, mit dem Ziel,

mögliche latente Auswirkungen dieses Faktors auf die PSD-Dauer oder SU-Aufenthaltsdauer auszuschließen.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle Verfahren ein Alpha-Fehler von 5 % ($p < 0,05$) festgelegt. Die Datenerfassung und die komplette statistischen Analysen erfolgten mit den Softwares Microsoft 365 Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und IBM SPSS® Statistics Version 26 (IBM Corporation, Amonk, NY, USA).

4 Ergebnisse

4.1 PSD-Prävalenz nach intrazerebralen Blutungen

Insgesamt wurden 339 Patient*innen mit ICB in diese Studie aufgenommen. Von diesen entwickelten 127 Patient*innen (37,5 %) während ihres Aufenthalts in der Stroke Unit ein PSD. Die Mehrheit dieser Patient*innen (74,2 %) entwickelten das Delirium innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Aufnahme und fast alle (ca. 90 %) innerhalb der ersten 120 Stunden nach der Aufnahme. Der mediane Beginn des Deliriums lag bei 27,5 Stunden (IQR: 44), und die durchschnittliche Dauer betrug 144 Stunden (IQR: 157).

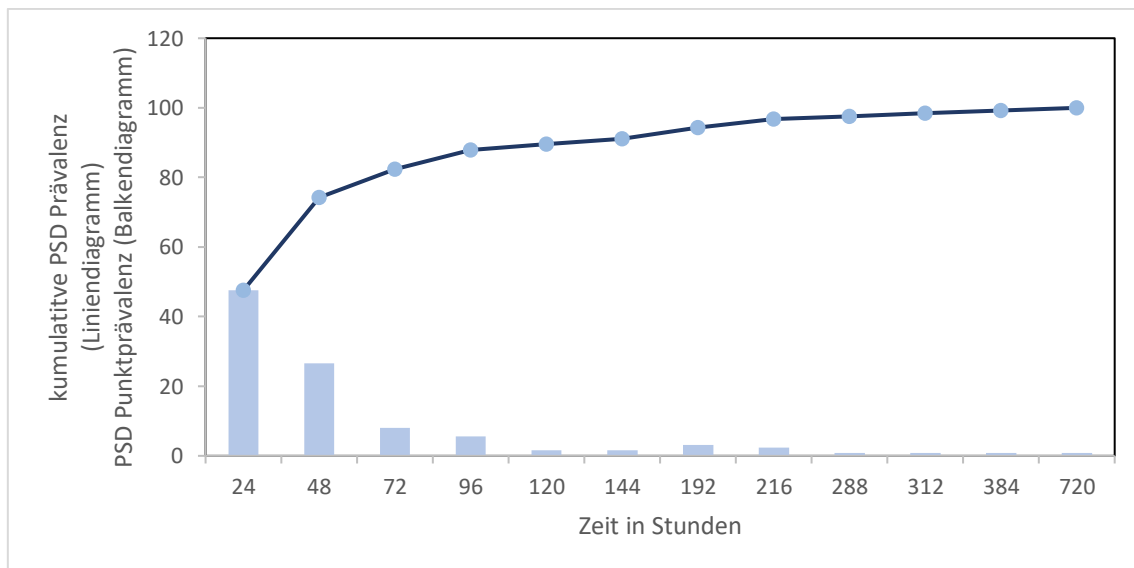


Abb. 1: Darstellung der kumulativen PSD-Prävalenz (Liniendiagramm) und der punktuellen Prävalenz (Balkendiagramm) in einer gemeinsamen Abbildung über die Zeit in Stunden dargestellt. Modifiziert nach (Siokas et al., 2023)

4.2 Merkmale der Patient*innen mit ICB

Bei der Untersuchung der demographischen Daten zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied ($p = 0.001$). Die Patient*innen, die ein PSD entwickelten, waren mit einem medianen Alter von 78 Jahre (IQR 20) älter. Patient*innen ohne Entwicklung eines PSD waren im Median nur 71,5 Jahre alt (IQR 22). Bezüglich des Merkmals Geschlecht gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Patient*innen mit und ohne Delirentwicklung ($p = 0.454$). Bezüglich der klinischen Ausgangsvariablen besteht ein Unterschied darin, dass Patient*innen, die während ihrem stationären Aufenthalt ein PSD entwickelten, bereits bei Aufnahme einen erhöhten NIHSS-Wert (8,0 vs. 6,0 mit $p = 0,005$) und einen höheren ICH-Score (8,0 vs. 1,0 mit $p < 0.001$) als Patient*innen ohne PSD hatten. Die Patient*innen mit PSD hatten nicht signifikant häufiger eine Aphasie bei Aufnahme (53 Fälle (41,7%)) als von denen ohne PSD (72 Fälle (34,8%)) ($p = 0,203$).

Bei der Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie; KHK/CCS und Adipositas) zeigte sich kein signifikanter Hinweis auf eine unterschiedliche Häufung zwischen beiden Kohorten. Dagegen konnte mit 46 Fällen (36,2%) der PSD-Kohorte eine signifikant erhöhte Prävalenz ($p = 0.007$) von Vorhofflimmern im Gegensatz zur Gruppe ohne Delir mit 48 Fällen (22,6%) gefunden werden.

Bei den Patient*innen mit PSD gab es 15 Fälle (11,8%) mit einer vorbekannten Niereninsuffizienz und 23 Fälle (10,8%) bei den Patient*innen ohne Delir. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.786$). Für Unterschiede beim Vorliegen einer Leberinsuffizienz gab es bei lediglich 2 Fällen (0,9%) in der Gruppe mit Delir und 6 Fällen bei den Patient*innen ohne Delir ebenfalls keinen Hinweis auf Signifikanz ($p = 0.461$).

Nikotinabusus konnten in 15 Fällen (11,8%) der Patient*innen mit einem Delir und in 31 Fällen (14,6%) der Patient*innen ohne ein Delir festgestellt werden. Dies stellt keinen statistisch signifikanten Unterschied dar ($p = 0.464$). In 10 Fällen (7,9%) der deliranten Patient*innen und in 17 Fällen (8,0%) der

Patient*innen ohne PSD lag ein dokumentierter Alkoholabusus in der Vorgeschichte vor. Hier lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,962$). Auch für maligne Erkrankungen (12 Fälle (9.4%) der PSD-Kohorte vs. 24 Fälle (11.3%) der Kohorte ohne Delir und für Depressionen (7 Patient*innen mit PSD (5,5%) vs. 14 Patient*innen ohne PSD) als Vorerkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Für die zusammenfassende Kognition (Demenz oder MCI) hatten mit 17 Fällen (13,4%) der Patient*innen mit Delir häufiger kognitive Beeinträchtigungen als Patient*innen ohne Delir (18 Fälle (8,6%)). Dieser leichte Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0.153$).

Infektionen konnten in 85 Fällen (66,9%) der Patient*innen mit einem Delir und in 91 Fällen (42,9%) der Patient*innen ohne ein Delir festgestellt werden. Dieser Unterschied ist statistisch sehr signifikant ($p < 0.001$).

Ein spezifischerer Risikofaktor für ein Delir bei einer intrazerebralen Blutung konnte mit dem intraventrikulären Blutungseinbruch in dieser Studie aufgedeckt werden. Bei den Patient*innen mit PSD gab es 66 Fälle (52,4%) mit einem hämorrhagischen Ventrikeleinbruch und 73 Fälle (34,6%) bei den Patient*innen ohne Delir. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0.001$).

Bei der Untersuchung der ätiologischen Kategorien wurde eine arterielle Hypertonie als Blutungsgenese bei 82 Patient*innen mit Delir (64.6%) und bei 109 Patient*innen ohne Delir (51,4%) festgestellt. Dies stellt einen statistisch signifikanten Unterschied dar ($p = 0.018$). Für die cerebrale Amyloidangiopathie und benigne/maligne Raumforderungen konnten keine signifikanten Nachweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen erbracht werden. Dagegen waren die Einnahme von oralen Antikoagulanzen in 44 Fällen (34,6%) der deliranten Fälle und in 48 Fällen (22,6%) der Patient*innen ohne ein Delir die Ursache für die ICB. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,016$). So kann gezeigt werden, dass der Bluthochdruck und die Einnahme von oralen Antikoagulanzen signifikant häufiger die Ursache für die nicht traumatische ICB in der PSD-Gruppe waren.

Dagegen waren Gefäßpathologien häufiger die Ursache für eine nicht traumatische ICB als bei Patient*innen ohne PSD. Hier gab es 18 Fälle (8,5%) in

der Gruppe ohne PSD und lediglich 2 Fälle (1,6%) in der Gruppe mit PSD. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,009$).

Die erwähnten Merkmale der Patient*innen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Merkmale von Patient*innen mit ICB

Patient*innen Merkmale	Alle Patient*in- nen mit ICB	ICB Patient*in- nen mit PSD	ICB Patient*in- nen ohne Delir	p -Wert
	n = 339 (100%)	n = 127 (37,5 %)	n = 212 (62,5%)	
<u>demografische Daten</u>				
Alter, median (IQR)	74.00 (20.00)	78.00 (16.00)	71.50 (22.00)	0.001 ^
Geschlecht, n (%)				0.454 *
männlich	186 (54.9)	73 (57.5)	113 (53.3)	
weiblich	153 (45.1)	54 (42.5)	99 (46.7)	
<u>Risikofaktoren, n (%)</u>				
Arterielle Hypertonie	268 (79.1)	104 (81.9)	164 (77.4)	0.321 *
Diabetes mellitus	64 (18.9)	27 (21.3)	37 (17.5)	0.386 *
Hypercholesterinämie	67 (19.8)	28 (22.0)	39 (18.4)	0.414 *
Vorhofflimmern	94 (27.7)	46 (36.2)	48 (22.6)	0.007 *
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	60 (17.8)	26 (20.5)	34 (16.1)	0.310 *
Adipositas (BMI > 30)	61 (18.0)	22 (17.3)	39 (18.4)	0.803 *
Chronische Niereninsuffizienz	38 (11.2)	15 (11.8)	23 (10.8)	0.786 *
Chronische Leberinsuffizienz	8 (2.4)	2 (1.6)	6 (2.8)	0.461 *
Nikotinabusus	46 (13.6)	15 (11.8)	31 (14.6)	0.464 *
Alkoholabusus	27 (8.0)	10 (7.9)	17 (8.0)	0.962 *

Patient*innen Merkmale	Alle Patient*innen mit ICB	ICB Patient*innen mit PSD	ICB Patient*innen ohne Delir	p-Wert
	n = 339 (100%)	n = 127 (37,5 %)	n = 212 (62,5%)	
Maligne Erkrankung	36 (10.2)	12 (9.4)	24 (11.3)	0.588 *
Depression	21 (6.2)	7 (5.5)	14 (6.6)	0.686 *
Kognition				0.153 **
Normale Kognition	301 (89.6)	109 (86.5)	192 (91.4)	
Leichte Kognitionseinschränkung	31 (9.2)	13 (10.3)	18 (8.6)	
Demenz	4 (1.2)	4 (3.2)	0 (0.0)	
Infektionen	176 (51.9)	85 (66.9)	91 (42.9)	<0.001 *
<u>klinische Ausgangsvariablen/-skalen</u>				
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	7.00 (10.0)	8.00 (9.00)	6.00 (11.00)	0.005 ^
Aphasie bei Aufnahme, n (%)	125 (37.4)	53 (41.7)	72 (34.8)	0.203 *
ICH-score bei Aufnahme, median (IQR)	1.00 (1.00)	2.00 (1.00)	1.00 (2.00)	<0.001 ^
mRS vor der ICB, median (IQR)	0.00 (2.00)	1.00 (2.00)	0.00 (1.00)	0.131 ^
<u>Ätiologie der ICB, n (%)</u>				
Hypertension	191 (56.3)	82 (64.6)	109 (51.4)	0.018 *
CAA	27 (8.0)	12 (9.4)	15 (7.1)	0.435 *
Benigne oder maligne Raumforderung	26 (7.7)	8 (6.3)	18 (8.5)	0.463

Patient*innen Merkmale	Alle Patient*innen mit ICB	ICB Patient*innen mit PSD	ICB Patient*innen ohne Delir	p-Wert
	n = 339 (100%)	n = 127 (37,5 %)	n = 212 (62,5%)	
OAK	92 (27.2)	44 (34.6)	48 (22.6)	0.016 *
Gefäßpathologie/-malformation	20 (5.9)	2 (1.6)	18 (8.5)	0.009 *
Sonstige/unbekannt	67 (19.8)	21 (16.5)	46 (21.7)	0.248 *
IVH bei Aufnahme	5 (1.5)	2 (1.6)	3 (1.4)	0.906 *
IVH-Progression im Verlauf	139 (41.2)	66 (52.4)	73 (34.6)	0.001 *
ICB-Volumen (cm ³), median (IQR)	11.00 (22.00)	11.50 (23.00)	10.50 (22.00)	0.478 ^
^ Mann–Whitney U Test, * Chi-Quadrat-Test # MCI/Demenz vs. gesunde Kognition. Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt				

4.3 Wirkung der Melatoningabe auf die PSD-Prävention

Von den 339 ICB-Patient*innen wurden 119 (35,1%) Patient*innen mit Melatonin behandelt und 220 Patient*innen (64,9%) bildeten die Kontrollgruppe ohne Melatoninbehandlung. Die Melatoninbehandlung wurde bei keinem Patienten und keiner Patientin während der Studie unterbrochen. Auch wurde bei keinem Fall eine anaphylaktische Reaktion auf die Melatoningaben dokumentiert.

Die mit Melatonin behandelte Kohorte wies bei Aufnahme niedrigere NIHSS- und „ICH-Score“-Werte sowie ein geringeres ICB-Volumen auf. Zudem zeigte sie eine höhere Prävalenz von Hypercholesterinämie als möglichen Risikofaktor und die Einnahme von oralen Antikoagulanzen als Ursache für eine ICB, sowie eine geringere Prävalenz von extraventrikulären Drainagen (EVD), chirurgischer

Evakuierung und hämorrhagischen Ventrikeleinbruch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach dem „Propensity Score Matching“ (PSM) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen. In diese PSM-Analyse konnten 237 Patient*innen eingeschlossen werden. Davon wurden 119 Patient*innen (50,2%) mit Melatonin behandelt und ebenfalls 118 Patient*innen (49,8%) bildeten die PSM-Kontrollgruppe

In Tabelle 5 sind die Merkmale der Melatonin Gruppe und der Kontrollgruppe vor und nach der „Propensity Score Matching“-Analyse dargestellt.

Tabelle 5: Merkmale der mit Melatonin behandelten Patient*innen im Vergleich zur Kontrollkohorte

	Vergleich vor dem Propensity Score Matching			Vergleich nach dem Propensity Score Matching		
	Melato- nin- Gruppe n = 119	Kontroll- gruppe n = 220	p- Wert ¹	PSM Kontroll- gruppe n = 118	p- Wert ²	SMD ²
<u>demografische Daten</u>						
Alter, median (IQR)	76.00 (18.00)	74.00 (21.00)	0.059	74.50 (22.00)	0.136 ^	0.014
Geschlecht, n (%)			0.536 *		0.597 *	0.053
männlich	68 (57.1)	118 (53.6)		71 (60.2)		
weiblich	51 (42.9)	102 (46.4)		47 (39.8)		
<u>Risikofaktoren, n (%)</u>						
Arterielle Hypertonie	101 (84.9)	167 (75.9)	0.053 *	93 (78.8)	0.238 *	0.159
Diabetes mellitus	19 (16.0)	45 (20.5)	0.314 *	27 (22.9)	0.189 *	0.175
Hypercholesterin- ämie	34 (28.1)	33 (15.0)	0.003 *	24 (20.3)	0.131 *	0.116
Vorhofflimmern	32 (26.9)	62 (28.2)	0.800 *	38 (32.2)	0.393 *	0.183

	Vergleich vor dem Propensity Score Matching			Vergleich nach dem Propensity Score Matching		
	Melato- nin- Gruppe n = 119	Kontroll- gruppe n = 220	p - Wert ¹	PSM Kontroll- gruppe n = 118	p - Wert ²	SMD ²
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	26 (21.8)	34 (15.5)	0.146 *	22 (18.8)	0.539 *	0.075
Adipositas (BMI > 30)	20 (16.8)	41 (18.6)	0.676 *	24 (20.3)	0.504 *	0.090
Chronisches Nierenversagen	15 (12.6)	23 (10.5)	0.549 *	14 (11.9)	0.843 *	0.021
Chronisches Leberversagen	2 (1.7)	6 (2.7)	0.545 *	3 (2.5)	0.651 *	0.056
Nikotinabusus	14 (11.8)	32 (14.5)	0.475 *	23 (19.5)	0.107 *	0.213
Alkoholabusus	10 (8.4)	17 (7.5)	0.826 *	10 (8.5)	1.000 *	0.004
Maligne Erkrankung	13 (10.9)	23 (10.5)	0.893 *	15 (12.7)	0.687 *	0.056
Depression	6 (5.0)	15 (6.8)	0.517 *	7 (5.9)	0.775 *	0.040
Kognition			0.822 *#		0.393 *#	0.107
Normale Kognition	106 (89.1)	195 (89.9)		107 (92.2)		
Leichte Kognitionsein- schränkung	11 (9.2)	20 (9.2)		9 (7.8)		
Demenz	2 (1.7)	2 (0.9)		0 (0.0)		
Infektionen	55 (46.2)	121 (55.0)	0.122 *	61 (51.7)	0.436 *	0.110
<u>klinische Ausgangsvaria- blen/-skalen</u>						

	Vergleich vor dem Propensity Score Matching			Vergleich nach dem Propensity Score Matching		
	Melato- nin- Gruppe n = 119	Kontroll- gruppe n = 220	p- Wert ¹	PSM Kontroll- gruppe n = 118	p- Wert ²	SMD ²
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	5.00 (8.0)	9.00 (11.00)	<0.001 ^	6.00 (9.00)	0.076 ^	0.029
Aphasie bei Aufnahme, n (%)	38 (31.9)	87 (40.5)	0.123 *	42 (35.6)	0.582 *	0.078
ICH-score bei Aufnahme, median (IQR)	1.00 (2.00)	2.00 (1.00)	0.003 ^	1.00 (1.00)	0.097 ^	0.213
mRS vor der ICB, median (IQR)	0.00 (1.00)	1.00 (2.00)	0.128 ^	0.00 (2.00)	0.524 ^	0.000
<u>Ätiologie der</u> <u>ICB, n (%)</u>						
Hypertension	69 (58.0)	122 (55.5)	0.645 *	66 (55.9)	0.693 *	0.042
CAA	12 (10.1)	15 (6.8)	0.289 *	7 (5.9)	0.232 *	0.155
Benigne oder maligne Raum- forderung	9 (7.6)	17 (7.9)	0.957 *	9 (7.6)	1.000 *	0.000
OAK	42 (35.3)	50 (22.7)	0.013 *	32 (27.1)	0.161 *	0.178
Gefäßpathologie/ -malformation	4 (3.4)	16 (7.3)	0.145 *	10 (8.5)	0.098 *	0.217
Sonstige / unbekannt	25 (21.0)	42 (19.1)	0.672 *	17 (14.4)	0.229 *	0.174
IVH bei Aufnahme	1 (0.8)	4 (1.8)	0.476 *	3 (2.5)	0.313 *	0.134
IVH Progression im Verlauf	40 (33.6)	99 (45.4)	0.035 *	48 (40.7)	0.282 *	0.147

	Vergleich vor dem Propensity Score Matching			Vergleich nach dem Propensity Score Matching		
	Melato- nin- Gruppe n = 119	Kontroll- gruppe n = 220	p- Wert ¹	PSM Kontroll- gruppe n = 118	p- Wert ²	SMD ²
ICB Volumen (cm ³), median (IQR)	8.00 (12.00)	13 (27.00)	0.004 ^	7.00 (22.00)	0.997 ^	0.009
Interventionen n (%)						
Chirurgische Intervention	8 (6.7)	41 (18.6)	0.003 *	13 (11.0)	0.161 *	0.152
EVD	9 (7.6)	40 (18.3)	0.007 *	14 (11.9)	0.272 *	0.145
^ Mann-Whitney-U-Test, * Chi-Quadrat-Test, # MCI/Demenz vs. gesunde Kognition. ¹ Vergleich zwischen mit Melatonin behandelter Kohorte und Kontrollgruppe ² Vergleich zwischen mit Melatonin behandelter Kohorte und PSM-Kontrollgruppe SMD= standardisierte mittlere Differenz (absolute Werte) Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt						

Die PSD-Prävalenz war in der mit Melatonin behandelten Kohorte (47,9 %) höher als in der Kontrollgruppe (31,8 %, p = 0,004) und auch im Vergleich zur PSM-Kontrollgruppe (26,3 %, p < 0,001).

4.4 Einfluss der Melatonin-Gabe auf die PSD-Dauer

Die Eigenschaften und Charakteristika der Patient*innen mit PSD nach ICB basierend auf der Einnahme von Melatonin (oder Nicht-Einnahme) nach der PSM in der ersten Stichprobe (n = 88), sind in Tabelle 6 dargestellt. Bis auf den NIHSS-Wert bei Aufnahme, welcher in der Kontrollgruppe statistisch signifikant höher

war, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Charakteristika zwischen den Gruppen festgestellt.

Tabelle 6: Merkmale von ICB-Patient*innen mit PSD, die mit Melatonin behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollkohorte nach PSM

Patient*innen Merkmale	Patient*innen mit PSD, Melatoninbehandlung n = 57	Kontrollgruppe mit PSD, ohne Melatoninbehandlung n = 31	p-Wert
<u>demografische Daten</u>			
Alter, median (IQR)	80.00 (16.00)	79.00 (16.00)	0.624 ^
Geschlecht, n (%)			0.640 *
männlich	32 (56.1)	19 (61.3)	
weiblich	25 (43.9)	12 (38.7)	
<u>Risikofaktoren, n (%)</u>			
Arterielle Hypertonie	51 (89.5)	25 (80.6)	0.249 *
Diabetes mellitus	12 (21.1)	8 (25.8)	0.611 *
Hypercholesterinämie	19 (33.3)	6 (19.4)	0.165 *
Vorhofflimmern	19 (33.3)	14 (45.2)	0.274 *
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	15 (26.3)	9 (29.0)	0.785 *
Adipositas (BMI > 30)	10 (17.5)	6 (19.4)	0.833 *
Chronisches Nierenversagen	8 (14.0)	4 (12.9)	0.883 *
Chronisches Leberversagen	1 (1.8)	0 (0.0)	0.458 *
Nikotinabusus	6 (10.5)	5 (16.1)	0.448 *
Alkoholabusus	7 (12.3)	1 (3.2)	0.158 *
Maligne Erkrankung	4 (7.0)	4 (12.9)	0.359 *
Depression	2 (3.5)	3 (9.7)	0.232 *

Patient*innen Merkmale	Patient*innen mit PSD, Melatoninbehandlung n = 57	Kontrollgruppe mit PSD, ohne Melatoninbehandlung n = 31	p-Wert
Kognition			0.570 *#
Normale Kognition	47 (82.5)	27 (87.1)	
Leichte Kognitionseinschränkung	8 (14.0)	4 (12.9)	
Demenz	2 (3.5)	0 (0.0)	
Infektionen	33 (57.9)		0.067 *
<u>klinische Ausgangsvariablen/-skalen</u>			
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	6.00 (8.00)	10.00 (8.00)	0.018 ^
Aphasie bei Aufnahme, n (%)	20 (35.1)	16 (51.6)	0.132 *
ICH-score bei Aufnahme, median (IQR)	2.00 (1.00)	2.00 (1.00)	0.305 ^
mRS vor der ICB, median (IQR)	0.50 (3.00)	0.00 (1.00)	0.190 ^
<u>Ätiologie der ICB, n (%)</u>			
Hypertension	39 (68.4)	18 (58.1)	0.331 *
CAA	7 (12.3)	3 (9.7)	0.713 *
Benigne oder maligne Raumforderung	2 (3.5)	4 (12.9)	0.095 *
OAK	24 (42.1)	10 (32.3)	0.365 *
Gefäßpathologie/-malformation	0 (0.40)	0 (0.0)	NA *
Sonstige/unbekannt	9 (15.8)	4 (12.9)	0.715 *
IVH bei Aufnahme	1 (1.8)	0 (0.0)-	0.458 *

Patient*innen Merkmale	Patient*innen mit PSD, Melatoninbehandlung n = 57	Kontrollgruppe mit PSD, ohne Melatoninbehandlung n = 31	p-Wert
IVH Progression im Verlauf	28 (49.1)	16 (51.6)	0.823 *
ICB Volumen (cm ³), median (IQR)	9.00 (17.00)	10.00 (23.00)	0.958 ^
Interventionen n (%)			
Chirurgische Intervention	1 (1.8)	2 (6.5)	0.246 *
EVD	5 (8.8)	5 (16.1)	0.299 *
^ Mann-Whitney-U-Test, * Chi-Quadrat-Test, # MCI/Demenz vs. gesunde Kognition. Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt			

Es wurden mögliche Merkmale und Variablen mittels univariaten binären linearen Regression ermittelt, die mit der Dauer des PSD korrelieren. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt. Für die Parameter Geschlecht, Adipositas, Nikotinabusus, Infektionen, NIHSS-Wert bei Aufnahme, Hypertonie und cerebrale Amyloidangiopathie als Ursache der ICB sowie hämorrhagischer Ventrikeleinbruch im Verlauf und extraventrikuläre Drainage als Intervention ergab sich eine signifikante Korrelation mit der PSD-Dauer.

Tabelle 7: Analyse der Auswirkungen von Faktoren auf die PSD-Dauer

	PSD-Kohorte	
	PSD-Dauer	
	B (95 KI)	p-Wert
<u>demografische Daten</u>		
Alter	-0.006 (-0.015- 0.003)	0.206
Geschlecht	-0.238 (-0.448- -0.028)	0.027
<u>Risikofaktoren</u>		
Arterielle Hypertonie	-0.109 (-0.208- 0.427	0.495
Diabetes mellitus	0.091 (-0.160- 0.342)	0.473
Hypercholesterinämie	0.080 (-0.157- 0.316)	0.504
Vorhofflimmern	0.166 (-0.052- 0.383)	0.134
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	0.058 (-0.182- 0.298)	0.634
Adipositas (BMI > 30)	0.434 (0.162- 0.706)	0.002
Chronisches Nierenversagen	0.184 (-0.120- 0.488)	0.233
Chronisches Leberversagen	0.262 (-0.727- 1.251)	0.599
Nikotinabusus	0.339 (0.015- 0.662)	0.040
Alkoholabusus	0.238 (-0.147- 0.623)	0.233
Maligne Erkrankung	0.329 (-0.688- 0.029)	0.071
Depression	0.142 (-0.311- 0.595)	0.534
Leichte Kognitionseinschränkung/Demenz	-0.133 (-0.428- 0.163)	0.375
Infektionen	0.349 (0.141- 0.558)	0.001
<u>klinische Ausgangsvariablen/-skalen</u>		
NIHSS bei Aufnahme	0.024 (0.007- 0.041)	0.0107
Aphasie bei Aufnahme	0.073 (-0.143- 0.289)	0.505
ICH-score bei Aufnahme	0.077 (-0.039- 0.194)	0.189

	PSD-Kohorte	
	PSD-Dauer	
	B (95 KI)	p-Wert
mRS bei Aufnahme	-0.056 (-0.135- 0.023)	0.165
<u>Ätiologie der ICB,</u>		
Hypertension	0.226 (0.008- 0.444)	0.043
CAA	-0.430 (-0.764- -0.095)	0.012
Benigne oder maligne Raumforderung	-0.336 (-0.747- 0.074)	0.107
OAK	0.065 (-0.155- 0.285)	0.558
Gefäßpathologie/-malformation	NA	NA
Sonstige/unbekannt	0.189 (-0.105- 0.483)	0.202
IVH bei Aufnahme	NA	NA
IVH Progression im Verlauf	0.223 (0.015- 0.431)	0.036
ICB Volumen (cm ³)	0.077 (-0.039- 0.194)	0.189
Interventionen		
Chirurgische Intervention	-0.126 (-0.704- 0.452)	0.667
EVD	0.415 (0.096- 0.734)	0.011
B, nicht standardisierter Korrelationskoeffizient; OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall; Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt		

Bei der Analyse des Einflusses der Verabreichung von Melatonin auf die PSD-Dauer korrelierte die Melatonin-Gabe weder im Rohmodell (B, -0,189; 95 % KI, -0,407 bis 0,029; p = 0,088) noch im angepassten Modell (B, -0,071; 95 % KI, -0,273 bis 0,131; p = 0,436) mit der PSD-Dauer. Im angepassten Modell erfolgte eine Korrektur für Variablen, die signifikant mit der PSD-Dauer korrelierten (siehe Tabelle 7) oder sich zwischen der mit Melatonin behandelten PSD-Kohorte und der Kontroll-PSD-Gruppe unterschieden (Tabelle 6). Ergebnisse zur Wirkung der

präventiven Verabreichung von Melatonin auf die PSD-Dauer (nichtangepasste und angepasste Analysen) sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die PSD-Dauer

	PSD Gruppe	
PSD Dauer	B (95KI)	p-Wert
unangepasst	-0.189 (-0.407– 0.029)	0.088
angepasst [^]	-0.071 (-0.273– 0.131)	0.486
B=nicht standardisierter Korrelationskoeffizient; KI=Konfidenzintervall [^] =angepasst um die Variablen, die mit der PSD-Dauer korrelieren (Tabelle 8) oder sich zwischen behandelten und Kontroll-PSM-PSD-Gruppen unterscheiden (Tabelle 7)		

Die mediane Delirdauer bei PSD-Patient*innen, die prophylaktisch Melatonin erhielten, betrug 124 Stunden (IQR 151) und 176 Stunden (IQR 186) in der Kontrollgruppe (p-Wert (Mann-Whitney-U-Test) = 0,104). Boxplots mit Daten zur PSD-Dauer (in Stunden) in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin sind in Abbildung 2 dargestellt.

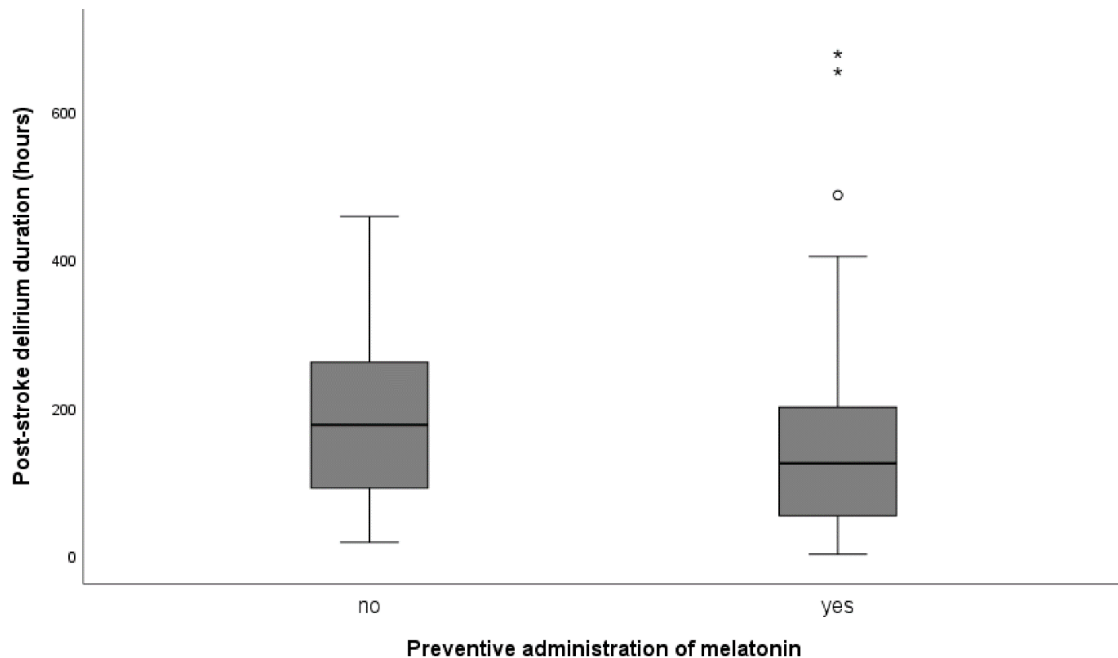


Abb. 2: Boxplots mit Daten zur Dauer des Delirs (in Stunden) nach einer nicht traumatischen intrazerebralen Blutung in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin (Siokas et al., 2023)

Die schwarze Linie innerhalb einer Box zeigt den Median an, die Grenze der Box, die am nächsten bei der Null liegt, zeigt das 1. Quartil an und die Grenze der Box, die am weitesten von Null entfernt ist, zeigt das 3. Quartil an. Ausreißer mit Werten, die mehr als 3 Interquartilsbereiche (IQRs) vom Ende der Box entfernt sind, sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet. Ausreißer mit Werten, die mehr als 1,5 IQRs, aber weniger als 3 IQRs vom Ende der Box entfernt sind, sind mit einem Kreis (o) gekennzeichnet. Die „Whisker“ über und unter der Box zeigen Maximal- bzw. Minimalwerte an, Ausreißer nicht eingeschlossen.

4.5 Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer

Auch hier wurden zunächst mögliche Merkmale und Variablen mittels univariater binärer linearer Regression ermittelt, die mit der Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit korrelieren. Diese sind in Tabelle 9 dargestellt. Für die Parameter Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotinabusus, maligne Erkrankungen, Infektionen, NIHSS-Wert und mRS-Wert bei Aufnahme, Hypertonie und benigne/maligne Raumforderungen als Ursache der ICB sowie hämorrhagischer Ventrikeleinbruch im Verlauf und extraventrikuläre

Ventrikeldrainage als Intervention ergab sich eine signifikante Korrelation mit der Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit bei den Patient*innen mit PSD.

Tabelle 9: Analyse der Auswirkungen von Faktoren auf die SU-Aufenthaltsdauer

	PSD-Kohorte		Nicht-PSD-Kohorte	
	B (95 KI)	p-Wert	B (95 KI)	p-Wert
<u>demografische Daten</u>				
Alter	-0.008 (-0.013- -0.003)	0.002	0.0001 (-0.004- 0.004)	0.932
Geschlecht	-0.170 (-0.295- -0.045)	0.008	0.103 (-0.014- 0.220)	0.085
<u>Risikofaktoren</u>				
Arterielle Hypertonie	0.187 (0.03- 0.370)	0.046	0.222 (0.083- 0.361)	0.002
Diabetes mellitus	0.036 (-0.118- 0.189)	0.645	0.019 (-0.134- 0.173)	0.804
Hypercholesterinämie	0.047 (-0.095- 0.190)	0.509	0.055 (-0.086- 0.195)	0.443
Vorhofflimmern	0.045 (-0.088- 0.178)	0.501	0.034 (-0.101- 0.168)	0.622
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	0.023 (-0.121- 0.168)	0.751	0.155 (-0.002- 0.312)	0.053
Adipositas (BMI > 30)	0.288 (0.133- 0.433)	<0.001	0.039 (-0.188- 0.110)	0.610
Chronisches Nierenversagen	0.157 (-0.027- 0.341)	0.094	0.140 (-0.042- 0.322)	0.130
Chronisches Leberversagen	0.066 (-0.541- 0.673)	0.830	-0.072 (-0.432- 0.289)	0.695
Nikotinabusus	0.246 (0.058- 0.433)	0.011	0.094 (-0.058- 0.247)	0.225

	PSD-Kohorte		Nicht-PSD-Kohorte	
	B (95 KI)	p-Wert	B (95 KI)	p-Wert
Alkoholabusus	0.218 (-0.001- 0.437)	0.051	-0.078 (-0.292- 0.135)	0.470
Maligne Erkrankung	-0.336 (-0.548- - 0.124)	0.002	-0.242 (-0.409- -0.076)	0.005
Depression	0.061 (-0.217- 0.339)	0.437	0.117 (-0.140- 0.375)	0.369
Leichte Kognitionseinschränkung/Demenz	-0.101 (-0.276- 0.074)	0.253	-0.197 (-0.435- 0.060)	0.132
Infektionen	0.278 (0.158- 0.339)	<0.001	0.347 (0.242- 0.452)	<0.001
<u>klinische Ausgangsvariablen/-skalen</u>				
NIHSS bei Aufnahme	0.011 (0.001- 0.022)	0.037	0.010 (0.001- 0.020)	0.035
Aphasie bei Aufnahme	0.014 (-0.118- 0.146)	0.834	0.168 (0.043- 0.293)	0.009
ICH-score bei Aufnahme	0.001 (-0.069- 0.072)	0.969	0.092 (0.045- 0.140)	<0.001
mRS bei Aufnahme	-0.057 (-0.103- - 0.010)	0.018	-0.028 (-0.078- 0.022)	0.267
<u>Ätiologie der ICB.</u>				
Hypertension	0.150 (0.019- 0.281)	0.025	0.160 (0.046- 0.273)	0.006
CAA	-0.134 (-0.335- 0.067)	0.188	0.032 (-0.212- 0.277)	0.794
Benigne oder maligne Raumforderung	-0.344 (-0.588- - 0.099)	0.006	-0.252 (-0.462- -0.041)	0.019
OAK	0.014 (-0.118- 0.146)	0.834	0.119 (-0.011- 0.249)	0.073

	PSD-Kohorte		Nicht-PSD-Kohorte	
	B (95 KI)	p-Wert	B (95 KI)	p-Wert
Gefäßpathologie/-malformation	NA	NA	-0.079 (-0.279-0.120)	0.433
Sonstige/unbekannt	0.082 (-0.099-0.262)	0.372	-0.058 (-0.205-0.089)	0.437
IVH bei Aufnahme	0.389 (-0.213-0.990)	0.202	0.249 (-0.164-0.662)	0.235
IVH Progression im Verlauf	0.226 (0.107-0.345)	<0.001	0.209 (0.086-0.332)	<0.001
ICB Volumen (cm ³)	0.0004 (-0.004-0.003)	0.802	0.001 (-0.002-0.003)	0.546
Interventionen				
Chirurgische Intervention	-0.239 (-0.590-0.112)	0.179	0.376 (0.208-0.544)	<0.001
EVD	0.402 (0.218-0.585)	<0.001	0.461 (0.269-0.653)	<0.001
B=nicht standardisierter Korrelationskoeffizient; OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall; Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt				

Die Verabreichung von Melatonin korrelierte negativ mit der SU-Aufenthaltsdauer von PSD-Patient*innen (B, -0,147; 95 % KI, -0,278 bis -0,016; p = 0,028). Es wurden Anpassungen für die Variablen vorgenommen, die signifikant mit der SU-Aufenthaltsdauer korrelierten (siehe Tabelle 9), oder die sich zwischen der mit Melatonin behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe unterschieden (Tabelle 6). Die Signifikanz blieb im angepassten Modell nicht bestehen (b, -0,094; 95 % KI, -0,207 bis 0,020; p = 0,104). Die beschriebenen Korrelationen sind in Tabelle 10 dargestellt-

Tabelle 10: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer bei PSD-Patient*innen

	PSD Kohorte	
SU-Aufenthaltsdauer	B (95CI)	p-Wert
Nicht angepasst	-0.147 (-0.278--0.016)	0.028
angepasst*	-0.094 (-0.207-0.020)	0.104
B=nicht standardisierter Korrelationskoeffizient; KI= Konfidenzintervall; * angepasst für die Variablen, die signifikant mit der SU-Aufenthaltsdauer korrelierten (Tabelle 10) oder sich zwischen behandelten und Kontroll-PSM-PSD-Gruppen unterschieden (Tabelle 7). Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt		

Bei den PSD-Patient*innen, die Melatonin erhielten, betrug die mittlere SU-Aufenthaltsdauer 184 Stunden (IQR 154) und bei der PSD-Kontrollgruppe 274 Stunden (IQR 285) (p-Wert (Mann-Whitney-U-Test) = 0,033). Boxplots mit Daten zur SU-Aufenthaltsdauer (in Stunden) in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei PSD werden in Abbildung 3 angezeigt.

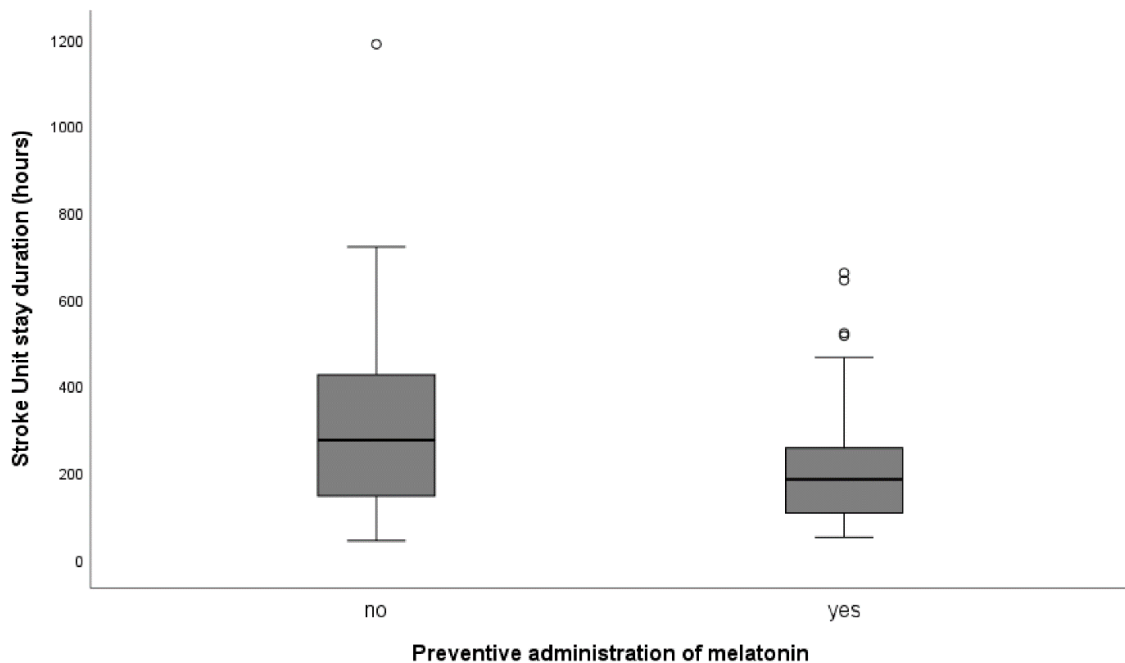


Abb. 3: Boxplots mit Daten zur Aufenthaltsdauer (Stunden) auf der Stroke Unit in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei Patient*innen mit PSD nach nicht traumatischer intrazerebraler Blutung (Siokas et al., 2023)

Für die Erklärung der Komponenten des Boxplots wird auf die vorherige Abbildung verwiesen.

In der Sensitivitätsanalyse blieb die Signifikanz nach Ausschluss der Patient*innen, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben, nicht bestehen (p-Wert für Mann-Whitney-U-Test = 0,051). Wobei auch hier gezeigt werden konnte, dass Patient*innen nach ICB, die Melatonin erhielten, eine mit 187h eine kürzere SU-Verweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 274h hatten.

4.6 ICB-Patient*innen ohne PSD

Die Merkmale von ICB-Patient*innen ohne PSD, basierend auf der Einnahme (oder Nicht-Einnahme) von Melatonin nach der „Propensity Score Matching“-Analyse in der ersten Stichprobe (n = 149), sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Merkmale von mit Melatonin behandelten ICB-Patient*innen ohne PSD im Vergleich zur PSM-Kontrollgruppe

Patient*innen Merkmale	Patient*innen ohne PSD, mit Melatoningabe n = 62	PSM-Kontrollgruppe ohne PSD, ohne Melatoningabe n = 87	p-Wert
<u>demografische Daten</u>			
Alter, median (IQR)	70.00 (19.00)	72.00 (22.00)	0.764 [^]
Geschlecht, n (%)			0.835*
männlich	36 (58.1)	52 (59.8)	
weiblich	26 (41.9)	35 (40.2)	
<u>Risikofaktoren, n (%)</u>			
Arterielle Hypertonie	50 (80.6)	68 (78.2)	0.713*
Diabetes mellitus	7 (11.4)	19 (21.8)	0.094*
Hypercholesterinämie	15 (24.2)	18 (20.7)	0.612*
Vorhofflimmern	13 (21.0)	24 (27.6)	0.357*
Chronische Herzerkrankung (KHK/CCS)	11 (17.7)	13 (15.1)	0.669*
Adipositas (BMI > 30)	10 (16.1)	18 (20.7)	0.482*
Chronisches Nierenversagen	7 (11.3)	10 (11.5)	0.969*
Chronisches Leberversagen	1 (1.6)	3 (3.4)	0.494*
Nikotinabusus	8 (12.9)	18 (20.7)	0.217*
Alkoholabusus	3 (4.8)	9 (10.3)	0.223*

Patient*innen Merkmale	Patient*innen ohne PSD, mit Melatoningabe n = 62	PSM- Kontrollgruppe ohne PSD, ohne Melatoningabe n = 87	p- Wert
Maligne Erkrankung	9 (14.5)	11 (12.6)	0.741*
Depression	4 (6.5)	4 (4.6)	0.621*
Kognition			0.783*#
Normale Kognition	59 (95.2)	80 (94.1)	
Leichte Kognitionseinschränkung	3 (4.8)	5 (5.9)	
Demenz	0 (0.0)	0 (0.0)	
Infektionen	22 (35.5)	37 (42.5)	0.386*
<u>klinische Ausgangsvariablen/-skalen</u>			
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	3.00 (9.00)	5.00 (9.00)	0.044^
Aphasie bei Aufnahme, n (%)	18 (29.0)	26 (29.9)	0.910*
ICH-score bei Aufnahme, median (IQR)	1.00 (1.00)	1.00 (1.00)	0.008^
mRS vor der ICB, median (IQR)	0.0 (1.00)	0.00 (2.00)	0.020^
<u>Ätiologie der ICB, n (%)</u>			
Hypertension	30 (48.3)	48 (55.2)	0.414*
CAA	5 (8.1)	4 (4.6)	0.381*
Benigne oder maligne Raumforderung	7 (11.3)	5 (5.7)	0.220*
OAK	18 (29.0)	22 (25.3)	0.611*
Gefäßpathologie/- malformation	4 (6.5)	10 (11.5)	0.298*
Sonstige/unbekannt	16 (25.8)	13 (14.9)	0.099*
IVH bei Aufnahme	0 (0.0)	3 (3.4)	0.140*

Patient*innen Merkmale	Patient*innen ohne PSD, mit Melatoningabe n = 62	PSM- Kontrollgruppe ohne PSD, ohne Melatoningabe n = 87	p- Wert
IVH Progression im Verlauf	12 (19.4)	32 (36.8)	0.022*
ICB Volumen (cm ³), median (IQR)	7.00 (13.00)	7.00 (20.00)	0.558^
Interventionen n (%)			
Chirurgische Intervention	1 (1.8)	2 (6.5)	0.246 *
EVD	5 (8.8)	5 (16.1)	0.299 *
^ Mann-Whitney-U-Test, * Chi-Quadrat-Test, # MCI/Demenz vs. gesunde Kognition. Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind fett gedruckt dargestellt			

Die Verabreichung von Melatonin war weder im Rohmodell (B -0,004; 95 % KI, -0,114 bis 0,123; p = 0,941) noch im angepassten Modell (B, 0,031; 95 % KI, -0,60 bis 0,131; p = 0,460) mit der SU-Aufenthaltsdauer von Nicht-PSD-Patient*innen assoziiert. Eine Anpassung wurde für Variablen vorgenommen, die signifikant mit der SU-Aufenthaltsdauer korrelierten, wie in Tabelle 9 dargestellt, oder sich zwischen den behandelten und den Kontrollgruppen PSM ohne PSD unterschieden (Tabelle 11). Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung der prophylaktischen Verabreichung von Melatonin auf die SU-Aufenthaltsdauer (Rohmodell und angepasstes Modell) sind in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12: Einfluss der Melatonin-Gabe auf die SU-Aufenthaltsdauer bei Nicht-PSD-Patient*innen

	Nicht-PSD Kohorte	
SU-Aufenthaltsdauer	B (95CI)	p-Wert
Nicht angepasst	-0.004 (-0.114–0.123)	0.941
angepasst*	0.036 (-0.60–0.131)	0.460

B=nicht standardisierter Korrelationskoeffizient; KI= Konfidenzintervall;
 * angepasst für die Variablen, die signifikant mit der SU-Aufenthaltsdauer korrelierten (Tabelle 10) oder sich zwischen behandelten und Kontroll-PSM-PSD-Gruppen unterschieden (Tabelle 12).
 Statistisch signifikante Werte für das 95% Konfidenzintervall sind **fett** gedruckt dargestellt

Die mittlere SU-Aufenthaltsdauer von Nicht-PSD-Patient*innen, die Melatonin erhielten, betrug 108 Stunden (IQR, 161) und 109 Stunden (IQR, 154) in der Kontrollgruppe ohne PSD (p-Wert für Mann-Whitney-U-Test = 0,910). In Abbildung 4 sind Boxplots mit Daten zur SU-Aufenthaltsdauer (Stunden) in Bezug auf die Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei Nicht-PSD dargestellt.

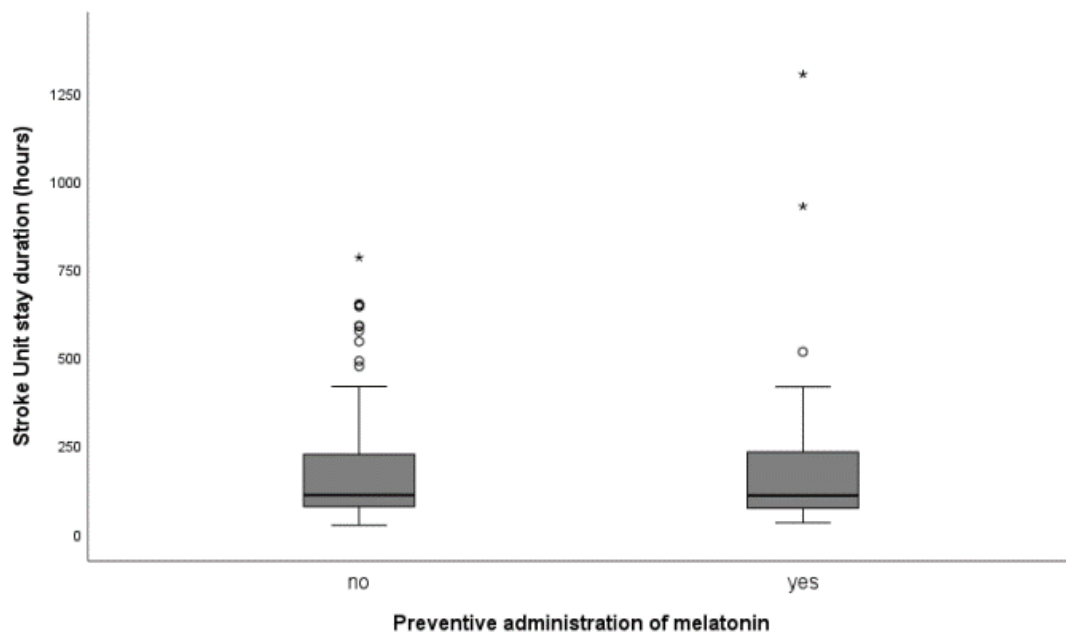


Abb. 4: Aufenthaltsdauer (Stunden) auf der Schlaganfallstation in Abhängigkeit von der Verabreichung (oder Nichtverabreichung) von Melatonin bei ICB-Patient*innen ohne Delir

5 Diskussion

5.1 PSD-Prävalenz nach intrazerebralen Blutungen

Die beobachtete PSD-Prävalenz bei Patient*innen mit ICB von 37,5 % befindet sich in der in systemischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen gezeigten heterogenen Spannbreite von 2,3–66% (Rollo et al., 2021, Carin-Levy et al., 2012) bzw. von 10% bis 48% (Shi et al., 2012). Die in einer Studie aus dem Jahr 2022 gezeigte Prävalenz von ca. 50 % spezifiziert auf das PSD nach ICB (Reznik et al., 2022) konnte in dieser Kohorte in dieser Höhe nicht gezeigt werden.

Die große Mehrheit der PSD-Patient*innen mit ICB (~90%) entwickelte eine PSD innerhalb der ersten 120 Stunden nach der Aufnahme. Im Gegensatz dazu legt eine frühere Studie nahe, dass sich eine PSD nach ischämischem Schlaganfall (AIS) früher manifestiert als eine PSD nach ICB. Eine Studie zeigte, dass die große Mehrheit der AIS-Patient*innen (96,7%) eine PSD innerhalb der ersten 72 Stunden entwickelte (Mengel et al., 2021), andere Untersuchungen zeigen ähnliche Resultate (Fleischmann et al., 2021). Eine mögliche Erklärung für diese festgestellten Unterschiede könnte sein, dass es sich bei der ICB um eine sekundäre ischämische/hypoxische Dysfunktion im Gewebe handelt, wodurch es zu einem verzögerten Auftreten von PSD bei ICB im Vergleich zu AIS kommen kann, obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen noch zu klären sind (Rhee et al., 2022, Ostrowski et al., 2017). Eine verzögerte Entwicklung von PSD nach ICB und die überlappende klinische Symptomatik mit ICB stellen einen möglichen Ansatzpunkt für Interventionen dar, sodass ärztliches bzw. medizinisches Personal darauf aufmerksam gemacht und sensibilisiert werden sollte, PSD bei ICB-Patient*innen während nahezu ihres gesamten stationären Aufenthalts zu erkennen.

5.2 Merkmale der Patient*innen mit ICB

Ein weiteres sekundäres Ziel war es, Merkmale und Risikofaktoren des PSD bei ICB zu bestimmen oder zu bestätigen. Das Risiko, ein PSD bzw. ein Delir zu entwickeln, steigt durch eine Vielzahl von Faktoren und kann durch zusätzliche Umstände begünstigt werden. In der Literatur wird oft eine Trennung zwischen

prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren für ein Delir vorgenommen (Inouye, 2006, Young and Inouye, 2007). In der aktuellen Studie zeigt ein direkter Vergleich zwischen Patient*innen mit und ohne Delir nach den DSM-V-Kriterien einen signifikanten Altersunterschied. Patient*innen mit PSD waren im Durchschnitt älter als diejenigen ohne PSD, was frühere Studienergebnisse bestätigen (Siokas et al., 2022, Siokas et al., 2023, Pasinska et al., 2019). Der deskriptive Vergleich der beiden Kohorten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des männlichen Geschlechts zwischen Patient*innen mit PSD und Patient*innen ohne PSD, was mit aktuellen Studien und Metaanalysen übereinstimmt (Trzepacz et al., 2018, Siokas et al., 2022).

Bezüglich der klinischen Ausgangsvariablen besteht ein Unterschied darin, dass Patient*innen, die während ihres stationären Aufenthalts ein PSD entwickelten, bereits bei Aufnahme einen signifikant höheren NIHSS-Wert hatten als Patient*innen ohne PSD. Der NIHSS-Wert, als Punktesystem zur Schweregradeinschätzung eines Schlaganfalls (Lyden et al., 1994), wurde als Risikofaktor für ein PSD auch in der Literatur schon mehrfach bestätigt (Pasinska et al., 2019, Mansutti et al., 2022). Je höher der NIHSS-Score, desto häufiger zeigt ein Patient/eine Patientin Symptome eines Delirs (Qu et al., 2018).

Der NIHSS ist ein Punktesystem zur Schweregrad-Einschätzung eines Schlaganfalls; ein höherer Score entspricht einem ausgedehnteren Schlaganfall (Lyden et al., 1994) bzw. korreliert mit der Größe der intrazerebralen Blutung (Farooq et al., 2022). Dabei trat diese häufiger bei Patient*innen mit einem höheren NIHSS Wert als bei Patient*innen mit einem niedrigeren auf (Hénon et al., 1999, Mansutti et al., 2022).

Zudem wies die PSD-Gruppe signifikant höhere „ICH-Score“-Werte (Hemphill et al., 2001) als die Kohorte ohne PSD auf. Da in diesen Score jedoch unter anderem der „Glasgow Coma Scale“ (GCS), die Größe der Blutung sowie das Alter einfließen, und diese Kriterien mit einem erhöhten Risiko für ein Delir assoziiert sind, ist es schwierig, den ICH-Score als unabhängigen Risikofaktor zu sehen (Farooq et al., 2022, Pasinska et al., 2019, Siokas et al., 2022).

Bei der Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie; KHK/CCS und Adipositas) zeigte sich kein signifikanter Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Gruppen. Die steht größtenteils im Einklang mit einer systemischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahre 2022, bei der verschiedene Risikofaktoren eines PSD untersucht wurden. Auch hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie/Dyslipidämie zwischen Patient*innen mit und Patient*innen ohne PSD (Siokas et al., 2022) festgestellt werden. Der statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich KHK/CCS zwischen Patient*innen mit und ohne PSD aus der Metaanalyse konnte in dieser Untersuchung zwar tendenziell auch gezeigt werden, war jedoch hier nicht signifikant. Eindeutige Studien zu Adipositas als Risikofaktor für ein PSD konnten zum aktuellen Zeitpunkt nicht gefunden werden. Mehrere Untersuchungen befassten sich speziell mit dem kontroversen „Adipositas-Paradox“ bei Schlaganfällen, da festgestellt wurde, dass übergewichtige Schlaganfall-Patient*innen niedrigere Sterblichkeitsraten und bessere funktionelle Ergebnisse aufwiesen (Forlivesi et al., 2021). Daraus ergibt sich eventuell der Hinweis darauf, dass Adipositas ein komplexer Risikofaktor für das Delir sein könnte und es weiterer randomisierter Studien bedarf.

In der Kohorte mit PSD gab es eine signifikant erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern im Gegensatz zur Gruppe ohne PSD. Dies ist übereinstimmend mit verschiedenen Metaanalysen bei der Vorhofflimmern ebenfalls als Risikofaktor für ein PSD festgestellt wurde. (Siokas et al., 2022, Pasinska et al., 2019)

Für eine vorbekannte Niereninsuffizienz lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen Patient*innen mit ICB mit und ohne PSD feststellen. Dies wurde auch in anderen Studien gezeigt, bei denen keine Belege für eine eindeutige Evidenz für ein Nierenversagen oder eine Niereninsuffizienz als Risikofaktor für ein Delir erbracht werden konnten (Zaal et al., 2015, Dubois et al., 2001). Auch für eine vorbekannte Leberinsuffizienz konnten keine signifikanten Unterschiede als Evidenz für eine eingeschränkte

Leberfunktion als einen möglichen Risikofaktor für ein Delir bei ICB gezeigt werden. Allerdings sind die Fallzahlen unserer Studie mit insgesamt acht Patient*innen mit Leberinsuffizienz (zwei davon mit PSD und sechs ohne PSD) für statistisch signifikante Aussagen zu gering. In der Literatur konnte für eine vorliegende metabolische Azidose als indirekten Funktionsparameter für eine Leberinsuffizienz ein erhöhtes Delirrisiko festgestellt werden, wohingegen ein erhöhtes Bilirubin als direkten Funktionsparameter kein eindeutiger Risikofaktor für ein Delir darstellt (Zaal et al., 2015). Explizite Veröffentlichungen zur Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz als Risikofaktor bei Patient*innen mit PSD konnten zum aktuellen Zeitpunkt nicht gefunden werden.

Ebenso für Nikotinabusus und Alkoholabusus konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden. Auch die vorgestellte Metaanalyse erbrachte keine eindeutigen Evidenzen dafür, dass diese mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines PSD darstellen. (Siokas et al., 2022)

Für maligne Erkrankungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PSD-Entwicklung. In einer systemischen Übersichtsarbeit über Risikofaktoren, die mit einem allgemeinen Delir assoziiert sind, konnten maligne Erkrankungen als ein Risikofaktor festgestellt werden. Bezogen auf das PSD gibt die aktuelle Datenlage keinen Hinweis.

Depressionen als Vorerkrankungen zeigten keine erhöhte Prävalenz für das PSD, werden aber in verschiedenen Studien als Risikofaktor für ein postoperatives Delir beschrieben (Zhao et al., 2022, Zhang et al., 2020). Dagegen konnten Depressionen als Risikofaktor für ein hypoaktives, nicht aber hyperaktives PSD in einer prospektiven Studie benannt werden. (Pasinska et al., 2019)

Bezüglich des kognitiven Status (Demenz und kognitive Beeinträchtigung) als bekannter Risikofaktor für eine Delirentwicklung (Ding et al., 2021), konnte in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen der ICB-Gruppe mit PSD und der Gruppe ohne festgestellt werden.

Infektionen stellten einen sehr signifikanten Unterschied in der Delirentwicklung zwischen der PSD-Gruppe und der Gruppe ohne PSD dar. In der Literatur wird eine Infektion vor allem als Risikofaktor für ein hyperaktives PSD bestätigt (Pasinska et al., 2019).

Interessanterweise konnte in dieser Studie mit dem intraventrikulären Blutungseinbruch ein spezifischerer Risikofaktor für ein Delir bei einer intrazerebralen Blutung aufgedeckt werden. Hierzu gibt es bisher nur eine geringe Studienlage, bei der eine Ventrikel-Blutung lediglich mit erhöhter Mortalität und schlechteren funktionellen Ergebnissen einschließlich kognitiver Defizite assoziiert war (Hinson et al., 2010). Über die Rolle als möglicher Risikofaktor für ein PSD konnte keine Literatur gefunden werden und stellt einen möglichen Punkt für weitere Studien und Untersuchungen dar.

Bei der Untersuchung der ätiologischen Kategorien waren die Einnahme von oralen Antikoagulanzen und der Bluthochdruck häufiger die Ursache für die nicht traumatische ICB in der PSD-Gruppe, wohingegen Gefäßpathologien häufiger die Ursache für eine nicht traumatische ICB bei Patient*innen ohne PSD waren. Hierzu findet sich keine evidenzbasierte Literatur. Möglicherweise spielt hierbei eine Rolle, dass die Einnahme von oralen Antikoagulantien und das Vorhandensein von Bluthochdruck vor allem mit zunehmendem Alter auftreten, was ohnehin ein nachgewiesener Risikofaktor darstellt.

5.3 Wirkung der Melatonin-Gabe

In der vorliegenden Kohortenstudie war die potenzielle präventive Wirkung von niedrig dosiertem Melatonin auf das Post-Stroke-Delir bei nicht traumatischen intrazerebralen Blutungen ein primärer Endpunkt der Arbeit. Die PSD-Prävalenz war in der Melatonin-Kohorte höher als in der Kontrollgruppe. In der Literatur konnten einige Studien einen präventiven Effekt auf die Inzidenz und die Dauer des Delirs zeigen (Al-Aama et al., 2011, Mengel et al., 2021, Chen et al., 2016, de Jonghe et al., 2011), wohingegen andere Studien keinen Effekt feststellen konnten (Wibrow et al., 2022). Da das Alter der behandelten Patient*innen trotz PSM im Vergleich zu den Kontrollpatient*innen weiterhin

etwas höher war (76 gegenüber 74,5 Jahren), könnte dies ein möglicher Grund für diese Ergebnisse sein, da das Alter ein nachgewiesener Risikofaktor für ein Delir darstellt (Siokas et al., 2022, Siokas et al., 2023, Pasinska et al., 2019).

Zudem war der NIHSS bei Aufnahme in der PSD-Kohorte höher, was ebenfalls ein Delirprädiktor darstellt und damit als weiterer Grund aufgeführt werden kann (Oldenbeuving et al., 2011). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Höhe des NIHSS-Score, mit der Prävalenz eines Delirs korreliert (Qu et al., 2018, Hénon et al., 1999, Mansutti et al., 2022).

Darüber hinaus kann das Fehlen einer vorbeugenden Wirkung von Melatonin auf die PSD-Prävalenz auf die niedrige Melatonin-Dosierung in der Studie zurückgeführt werden, insbesondere im Vergleich zu Melatonin-Dosierungen in früheren Studien, die eine positive Wirkung von Melatonin auf ICB berichteten (Dianatkah et al., 2017, Soltani et al., 2020).

Die prophylaktische Gabe von Melatonin hatte marginale positive Auswirkungen auf die SU-Aufenthaltsdauer und die PSD-Dauer bei Patient*innen nach intrazerebralen Blutungen. Genauer gesagt schienen die Patient*innen nach ICB, die Melatonin erhielten, eine kürzere, aber nicht statistisch signifikante PSD-Dauer im Vergleich zu unbehandelten Patient*innen zu haben. Bemerkenswerterweise war in unserer Studie die mediane SU-Aufenthaltsdauer von PSD-Patient*innen, die Melatonin erhielten, kürzer als in der PSD-Kontrollgruppe, was einen möglichen positiven Effekt der prophylaktischen Melatoninverabreichung bei ICB-Patient*innen unterstreicht. Dabei war die mediane SU-Aufenthaltsdauer von PSD-Patient*innen, die Melatonin erhielten, im Vergleich zu ihren nicht behandelten PSD-Gegenstücken um mehr als 3,5 Tage reduziert. Dieser Effekt konnte auch in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020, welche 16 Studien (1634 Patient*innen) einbezog, gezeigt werden. In dieser wurde unter Melatoningabe eine deutlich kürzere Verweildauer auf Intensivstationen festgestellt, wenn auch die Delir-Inzidenz nicht signifikant geringer war, sodass der Einsatz von Melatonin zur Delirprävention weder unterstützt noch abgelehnt werden konnte und weitere multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien empfohlen wurden. (Ng et al., 2020)

In Anbetracht dessen könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass Melatonin möglicherweise nur auf bestimmte PSD-Parameter eine positive Wirkung hat, während höhere Melatoninindosierungen erforderlich sein könnten, damit vorbeugende Effekte auf die PSD-Prävalenz sichtbar werden. Dabei sollte der Einsatz von Melatonin immer hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen kritisch hinterfragt werden, auch wenn mehrere Studien Melatonin als ein besonders sicheres pharmakologisches Medikament zeigen. Dies gilt selbst bei älteren Menschen und Patient*innen mit multiplen Komorbiditäten (Al-Aama et al., 2011, Hatta et al., 2014, Singer et al., 2003, Baskett et al., 2001, Wibrow et al., 2022). Auch im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieansätzen der Delirprävention zeigt sich unter Melatonin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf.

Insbesondere vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der aus dem Delir resultierenden wirtschaftlichen und personellen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem stellt eine durch Melatonin erreichte kürzere Verweildauer eine große Chance dar und könnte zukünftige Kosten einsparen.

5.4 Limitationen

An dieser Stelle ist es zur Bewertung der Ergebnisse wichtig, im Folgenden einige Einschränkungen zu diskutieren.

Durch die retrospektive Ergänzung der Daten zu den Vorerkrankungen anhand von Vorbriefen, klinischer Verlaufsdokumentationen und Anamnesen könnte es zu einer Verzerrung gekommen sein, da ausführlichere Anamnesen und Verlaufsberichte möglicherweise erst bei längeren Krankenhausaufenthalten dokumentiert wurden. Zudem war das Personal der SU nicht im Voraus angewiesen, diese Daten detailliert zu dokumentieren, was ebenfalls zu Lücken in der Dokumentation geführt haben könnte. Für zukünftige Studien zu Risikofaktoren eines Delirs bei intrazerebralen Blutungen wäre es ratsam, das Studienprotokoll prospektiv um einen kurzen Bogen zu ergänzen, der die wichtigsten Vorerkrankungen und Patient*innendaten erfasst. Außerdem wurde bei der Suche nach Risikofaktoren keine Unterscheidung zwischen den

verschiedenen motorischen Subtypen des Delirs vorgenommen. Eine weitere Studie, die diese Subtypen unterscheidet, könnte hilfreich sein, um die Charakteristika und möglichen spezifischen Risikofaktoren eines PSD nach ICB der einzelnen Subtypen genauer zu analysieren.

Da das PSD, wie gezeigt, eine häufige und teils sehr schwer verlaufende Erkrankung bei Patient*innen mit ICB ist, wäre es zukünftig wichtig, die Gruppe mit einem Delir weiter zu charakterisieren, um möglicherweise weitere spezifische Risikofaktoren zu finden oder zu bestätigen.

Ein weiterer Faktor, welcher zu nennen ist, ist, dass die erwähnten signifikanten Unterschiede in der Ausgangssituation, einschließlich der Altersunterschiede, der höheren NIHSS-Werte bei Aufnahme (Oldenbeuving et al., 2011, Qu et al., 2018, Hénon et al., 1999, Mansutti et al., 2022) und der höheren ICH-Scores in der Melatonin-Kohorte, die Ergebnisse beeinträchtigt haben können.

Zudem war aufgrund des Studiendesigns die Stichprobe für die Melatonin-Gabe nicht randomisiert und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist trotz Angleichung der Unterschiede durch die durchgeführte PSM-Analyse begrenzt. Zwar wurden die grundlegenden Charakteristiken berücksichtigt, jedoch gibt es eine Vielzahl weiterer Faktoren und Ausgangsmerkmale, die eine Prädisposition für ein Delir darstellen, wie beispielsweise delirogene Medikamente, Visus- und Hörminderung, Dehydratation oder Elektrolytstörungen. Nicht alle Parameter konnten für das PSM herangezogen werden, sodass auch nach dem PSM die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten beeinträchtigt sein könnte.

Angeichts der möglichen unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die bei verschiedenen PSD-Subtypen eine Rolle spielen (Balan et al., 2003), können zusätzliche Studien an Patient*innensubgruppen auf der Grundlage der PSD-Subtypen robustere Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirkung von Melatonin auf PSD nach ICB ermöglichen.

Eine weitere Limitation stellt die fehlende Datenlage zu Sterblichkeitsraten dar, da die retrospektive Studie auf der Grundlage eines automatisierten Abrufs elektronischer Aufzeichnungen von Daten durchgeführt wurde und die

Patient*innen zum Zeitpunkt der Studie bereits aus der SU entlassen worden waren. Zudem untersuchte die durchgeführte Studie Patient*innen, die während des definierten Zeitraums auf der Stroke-Unit betreut wurden. Dabei konnte jedoch der Krankheitsverlauf nach Abschluss der Intensivbehandlung aufgrund fehlender oder lückenhafter Dokumentation nicht berücksichtigt werden. Daher ist anzunehmen, dass das Krankheitsbild des Delirs in einigen Fällen nicht vollständig erfasst werden konnte. Aussagen können lediglich für den Zeitraum auf der Stroke Unit gemacht werden.

Aufgrund von Einschränkungen im aktuellen Studiendesign wie dem Fehlen einer strukturierten Überwachung von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen der Melatoninbehandlung sowie dem Fehlen des standardisierten Screenings und der Einteilung in die Delir-Subtypen ist die Validierung der Ergebnisse zur medikamentösen Prophylaxe eines Delirs mittels Melatonin durch eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zu empfehlen, um Unterschiede in den Kohorten sowie Verzerrungen bei der Behandlungszuweisung bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigen zu können.

6 Zusammenfassung

Das PSD stellt ein häufiges, ätiologisch unspezifisches, klinisch relevantes organisches Syndrom dar, mit akutem Beginn, fluktuierendem Verlauf und ausgeprägten kognitiven Symptomen, einschließlich Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörung sowie Defiziten in den Bereichen Gedächtnis (insb. Kurzzeitgedächtnis), Wahrnehmung oder Orientierung. (2014, World Health, 1992, 2014). Mit einer Prävalenz des PSD nach ICB von über 50%, je nach Literatur, ist es häufiger als nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (Caeiro et al., 2004, Reznik et al., 2022) und stellt eine schwerwiegende Komplikation nach einer intrazerebralen Blutung dar (Naidech et al., 2013, Boßelmann et al., 2019).

Es gibt viele nicht pharmakologische Empfehlungen mit dem Ziel, die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Delirs und damit verbundener Komplikationen zu minimieren. Dennoch bleiben die medikamentösen präventiven Behandlungsmöglichkeiten für PSD nach einer ICB begrenzt und sind bis heute ein Bereich für weitere Forschung.

Diese Studie untersuchte, inwieweit die prophylaktische Verabreichung von Melatonin positive Auswirkungen auf PSD nach einer ICB haben könnte. Es wurde eine monozentrische, nicht-randomisierte, nicht-verblindete, prospektive Kohortenstudie mit 339 ICB-Patient*innen durchgeführt, die zwischen Dezember 2015 und Dezember 2020 auf die Stroke Unit (SU) des Universitätsklinikums Tübingen aufgenommen wurden. Die Kohorte bestand aus einer Kontrollgruppe mit ICB-Patient*innen, die eine Standardbehandlung erhielten, und der Interventionsgruppe mit ICB-Patient*innen, die zusätzlich prophylaktisch Melatonin (2 mg pro Tag, nachts) innerhalb von 24 Stunden nach ICB-Beginn bis zur Entlassung von der SU erhielten.

Die Studie zeigt keine Wirksamkeit bei der präventiven Melatoningabe auf die PSD-Prävalenz nach ICB, da die PSD-Prävalenz in der Melatonin-Kohorte höher war als in der PSM-Kontrollgruppe. Da insbesondere das Alter der behandelten Patient*innen im Vergleich zu den Kontrollpatient*innen nach PSM etwas höher

war (76 gegenüber 74,5 Jahren), könnte dies ein möglicher Grund für diese Ergebnisse sein.

Zudem könnte das Ausbleiben einer prophylaktischen Wirkung von Melatonin auf die Prävalenz des PSD auf die in dieser Studie verwendete niedrige Melatonin-Dosierung von 2 mg zurückzuführen sein. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu früheren Studien, die höhere Melatonin-Dosierungen verwendeten (Dianatkhan et al., 2017, Soltani et al., 2020). Angesichts dieser Erkenntnisse könnten höhere Melatonin-Dosen erforderlich sein, um deutliche präventive Effekte auf die Häufigkeit von PSD sichtbar zu machen.

In der Studie zeigte sich jedoch, dass die vorbeugende Melatoningabe geringfügige positive Auswirkungen auf die SU-Aufenthaltsdauer und die PSD-Dauer bei PSD nach ICB haben könnte. Aufgrund dieser Assoziation kann auf ein mögliches therapeutisches Potenzial von Melatonin für die akute Therapie eines bereits aufgetretenen PSD geschlossen werden. Dies bedarf weiterer Forschung.

Aufgrund methodischer Einschränkungen im Zusammenhang mit dem nicht randomisierten Studiendesign kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden, dass der prophylaktische Nutzen von Melatonin möglicherweise unterschätzt wird. In Anbetracht der begrenzten verfügbaren therapeutischen Strategien für PSD erscheinen weitere prospektive Studien sinnvoll, um die Rolle von Melatonin bei der Vorbeugung und Behandlung von PSD nach ICB weiter zu bewerten und zu validieren.

7 Literatur

2014. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*, 12, 141.
- ADAMIS, D., LUNN, M., MARTIN, F. C., TRELOAR, A., GREGSON, N., HAMILTON, G. & MACDONALD, A. J. 2009. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age Ageing*, 38, 326-32; discussion 251.
- ADAMIS, D., VAN GOOL, W. A. & EIKELENBOOM, P. 2021. Consistent patterns in the inconsistent associations of Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), C-Reactive Protein (C-RP) and Interleukin 6 (IL-6) levels with delirium in surgical populations. A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 97, 104518.
- AL-AAMA, T., BRYMER, C., GUTMANIS, I., WOOLMORE-GOODWIN, S. M., ESBAUGH, J. & DASGUPTA, M. 2011. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 687-94.
- ALLENBERG, J., ASCHOFF, A., BAUMGARTNER, R., BERGER, C., BERKEFELD, J., BERLIT, P., BORGGREFE, M., BRAININ, M., BRANDT, T., BUSCH, E., BUSSE, O., CASO, V., DAFFERTSHOFER, M., DEMPFE, C. E., DIENER, H. C., ECKERT, B., EVERS, S., FIEBACH, J., FORSTING, M., GAHN, G., GRAU, A., GROND, M., HABERL, R., HACKE, W., HAMANN, G. F., HARTMANN, M., HENNERICI, M., HORN, P., KASTRUP, O., KNAUTH, M., KOLLMAR, R., LANCZIK, M. O., LICHY, C., LIEBETRAU, M., MATTLE, H., NABAVI, D. G., NEDELTCHEV, K., NELLES, G., PFEFFERKORN, T., PFLEGER, S., RAABE, A., RINGELSTEIN, E. B., RINGLEB, P., RÖTHER, J., SCHELLINGER, P., SCHIMPF, R., SCHMIEDEK, P., SCHMUTZHARD, E., SCHRADER, J., SCHWAAG, S., SCHWAB, S., SCHWANINGER, M., SCHWARZ, S., SEIFERT, V., SIEBLER, M., SITZER, M., SLIWKA, U., STEINER, H. H., STEINER, T., STEINLIN, M., STEINMETZ, H., STINGELE, R., STÖGBAUER, F., STORCH-HAGENLOCHER, B., UNTERBERG, A., VAJKOCZY, P., WANKE, I., WEIMAR, C., WILLEIT, J., YALDIZLI, Ö. & ZEUMER, H. 2004. Schlaganfall. In: DIENER, H.-C., HACKE, W. & FORSTING, M. (eds.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- ALVAREZ-PEREZ, F. J. & PAIVA, F. 2017. Prevalence and Risk Factors for Delirium in Acute Stroke Patients. A Retrospective 5-Years Clinical Series. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26, 567-573.
- ANDERSEN, L. P., GÖGENUR, I., ROSENBERG, J. & REITER, R. J. 2016. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig*, 36, 169-75.
- ARAUJO, D. M., LAPCHAK, P. A., COLLIER, B. & QUIRION, R. 1989. Localization of interleukin-2 immunoreactivity and interleukin-2 receptors in the rat brain: interaction with the cholinergic system. *Brain Res*, 498, 257-66.
- BALAN, S., LEIBOVITZ, A., FREEDMAN, L., BLAGMAN, B., RUTH, M., ADY, S. & HABOT, B. 2001. Seasonal variation in the incidence of delirium among the patients of a geriatric hospital. *Arch Gerontol Geriatr*, 33, 287-93.
- BALAN, S., LEIBOVITZ, A., ZILA, S. O., RUTH, M., CHANA, W., YASSICA, B., RAHEL, B., RICHARD, G., NEUMANN, E., BLAGMAN, B. & HABOT, B. 2003. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15, 363-6.
- BALAS, M. C., HAPP, M. B., YANG, W., CHELLURI, L. & RICHMOND, T. 2009. Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs. *Chest*, 135, 18-25.
- BASKETT, J. J., WOOD, P. C., BROAD, J. B., DUNCAN, J. R., ENGLISH, J. & ARENDT, J. 2001. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. *Sleep*, 24, 418-24.

- BEKER, M. C., CAGLAYAN, A. B., KELESTEMUR, T., CAGLAYAN, B., YALCIN, E., YULUG, B., KILIC, U., HERMANN, D. M. & KILIC, E. 2015. Effects of normobaric oxygen and melatonin on reperfusion injury: role of cerebral microcirculation. *Oncotarget*, 6, 30604-14.
- BERGERON, N., DUBOIS, M. J., DUMONT, M., DIAL, S. & SKROBIK, Y. 2001. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 27, 859-64.
- BONMATI-CARRION, M. A., ARGUELLES-PIETO, R., MARTINEZ-MADRID, M. J., REITER, R., HARDELAND, R., ROL, M. A. & MADRID, J. A. 2014. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*, 15, 23448-500.
- BOßELMANN, C., ZURLOH, J., STEFANOU, M. I., STADLER, V., WEBER, Y., LERCHE, H., POLI, S., ZIEMANN, U. & MENGEL, A. 2019. Delirium Screening in Aphasic Patients With the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): A Prospective Cohort Study. *Front Neurol*, 10, 1198.
- BROADHURST, C. & WILSON, K. 2001a. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *British Journal of Psychiatry*, 179, 288-289.
- BROADHURST, C. & WILSON, K. 2001b. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry*, 179, 288-9.
- BURRY, L., HUTTON, B., WILLIAMSON, D. R., MEHTA, S., ADHIKARI, N. K., CHENG, W., ELY, E. W., EGEROD, I., FERGUSON, D. A. & ROSE, L. 2019. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, Cd011749.
- CAEIRO, L., FERRO, J. M., ALBUQUERQUE, R. & FIGUEIRA, M. L. 2004. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol*, 251, 171-8.
- CARIN-LEVY, G., MEAD, G. E., NICOL, K., RUSH, R. & VAN WIJCK, F. 2012. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *Journal of Neurology*, 259, 1590-1599.
- CEREJEIRA, J., LAGARTO, L. & MUKAETOVA-LADINSKA, E. B. 2014. The immunology of delirium. *Neuroimmunomodulation*, 21, 72-8.
- CHAKRABORTI, D., TAMPI, D. J. & TAMPI, R. R. 2015. Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 30, 119-29.
- CHEN, S., SHI, L., LIANG, F., XU, L., DESISLAVA, D., WU, Q. & ZHANG, J. 2016. Exogenous Melatonin for Delirium Prevention: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mol Neurobiol*, 53, 4046-4053.
- COLE, M. G. 2004. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12, 7-21.
- COOK, J. S., SAUDER, C. L. & RAY, C. A. 2011. Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300, H670-4.
- DAVIS, D., SEARLE, S. D. & TSUI, A. 2019. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network: risk reduction and management of delirium. *Age and Ageing*, 48, 485-488.
- DE JONGHE, A., VAN MUNSTER, B. C., GOSLINGS, J. C., KLOEN, P., VAN REES, C., WOLVIUS, R., VAN VELDE, R., LEVI, M., DE HAAN, R. J. & DE ROOIJ, S. E. 2014. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Cmaj*, 186, E547-56.
- DE JONGHE, A., VAN MUNSTER, B. C., VAN OOSTEN, H. E., GOSLINGS, J. C., KLOEN, P., VAN REES, C., WOLVIUS, R., VAN VELDE, R., LEVI, M. M., KOREVAAR, J. C. & DE ROOIJ, S. E. 2011. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. *BMC Geriatr*, 11, 34.
- DIANATKHAH, M., NAJAFI, A., SHARIFZADEH, M., AHMADI, A., SHARIFNIA, H., MOJTAHEDZADEH, M., NAJMEDDIN, F. & MOGHADDAS, A. 2017. Melatonin supplementation may improve the outcome of patients with hemorrhagic stroke in the intensive care unit. *Journal of research in pharmacy practice*, 6, 173-177.

- DING, G., HUA, S., CHEN, J., YANG, S. & XIE, R. 2021. Does cognitive decline/dementia increase Delirium risk after stroke? *Psychogeriatrics*, 21, 605-611.
- DUBOIS, M. J., BERGERON, N., DUMONT, M., DIAL, S. & SKROBIK, Y. 2001. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*, 27, 1297-304.
- EGBERTS, A., MORENO-GONZALEZ, R., ALAN, H., ZIERE, G. & MATTACE-RASO, F. U. S. 2021. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*, 22, 65-73.e4.
- ELY, E. W., INOUE, S. K., BERNARD, G. R., GORDON, S., FRANCIS, J., MAY, L., TRUMAN, B., SPEROFF, T., GAUTAM, S., MARGOLIN, R., HART, R. P. & DITTUS, R. 2001. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama*, 286, 2703-10.
- FAN, Y., YUAN, L., JI, M., YANG, J. & GAO, D. 2017. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth*, 39, 77-81.
- FAROOQ, S., SHKIRKOVA, K., VILLABLANCA, P., SANOSSIAN, N., LIEBESKIND, D. S., STARKMAN, S., AVILA, G., SHARMA, L., KIM-TENSER, M., GASPARIAN, S., ECKSTEIN, M., CONWIT, R., HAMILTON, S. & SAVER, J. L. 2022. National Institutes of Health Stroke Scale Correlates Well with Initial Intracerebral Hemorrhage Volume. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31, 106348.
- FIGUEROA-RAMOS, M. I., ARROYO-NOVOA, C. M., LEE, K. A., PADILLA, G. & PUNTILLO, K. A. 2009. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*, 35, 781-95.
- FITZGERALD, J. M. 2018. Delirium clinical motor subtypes: a narrative review of the literature and insights from neurobiology. *Aging Ment Health*, 22, 431-443.
- FITZGERALD, J. M., O'REGAN, N., ADAMIS, D., TIMMONS, S., DUNNE, C. P., TRZEPACZ, P. T. & MEAGHER, D. J. 2017. Sleep-wake cycle disturbances in elderly acute general medical inpatients: Longitudinal relationship to delirium and dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*, 7, 61-68.
- FLEISCHMANN, R., WARWAS, S., ANDRASCH, T., KUNZ, R., WITT, C., MENGEL, A. & VON SARNOWSKI, B. 2021. Course and Recognition of Poststroke Delirium: A Prospective Noninferiority Trial of Delirium Screening Tools. *Stroke*, 52, 471-478.
- FOERCH, C., MISSELWITZ, B., SITZER, M., STEINMETZ, H. & NEUMANN-HAEFELIN, T. 2008. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 467-73.
- FOLEY, H. M. & STEEL, A. E. 2019. Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complement Ther Med*, 42, 65-81.
- FONG, T. G., TULEBAEV, S. R. & INOUE, S. K. 2009. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*, 5, 210-20.
- FORLIVESI, S., CAPPELLARI, M. & BONETTI, B. 2021. Obesity paradox and stroke: a narrative review. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26, 417-423.
- GESIN, G., RUSSELL, B. B., LIN, A. P., NORTON, H. J., EVANS, S. L. & DEVLIN, J. W. 2012. Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *Am J Crit Care*, 21, e1-11.
- GRACE, A. A., FLORESCO, S. B., GOTO, Y. & LODGE, D. J. 2007. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci*, 30, 220-7.

- GUENTHER, U., POPP, J., KOECHER, L., MUDERS, T., WRIGGE, H., ELY, E. W. & PUTENSEN, C. 2010. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*, 25, 144-51.
- GUJJAR, A. R., DEIBERT, E., MANNO, E. M., DUFF, S. & DIRINGER, M. N. 1998. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology*, 51, 447-51.
- GUSMAO-FLORES, D., SALLUH, J. I., CHALHUB, R. & QUARANTINI, L. C. 2012. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*, 16, R115.
- HAMA, T., KUSHIMA, Y., MIYAMOTO, M., KUBOTA, M., TAKEI, N. & HATANAKA, H. 1991. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience*, 40, 445-52.
- HATTA, K., KISHI, Y., WADA, K., TAKEUCHI, T., ODAWARA, T., USUI, C. & NAKAMURA, H. 2014. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 71, 397-403.
- HEMPHILL, J. C., 3RD, BONOVOICH, D. C., BESMERTIS, L., MANLEY, G. T. & JOHNSTON, S. C. 2001. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 32, 891-7.
- HÉNON, H., LEBERT, F., DURIEU, I., GODEFROY, O., LUCAS, C., PASQUIER, F. & LEYS, D. 1999. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke*, 30, 773-9.
- HEYMANN, A. & SPIES, C. 2010. [Postoperative delirium and cognitive deficit. Prevention and therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 45, 112-6; quiz 117.
- HINSON, H. E., HANLEY, D. F. & ZIAI, W. C. 2010. Management of Intraventricular Hemorrhage. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10, 73-82.
- HOLMES, J. D. & HOUSE, A. O. 2000. Psychiatric illness in hip fracture. *Age Ageing*, 29, 537-46.
- HÜBSCHER, A. & ISENMANN, S. 2016. [Delirium: Concepts, Etiology, and Clinical Management]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 84, 233-44.
- INOUE, S. K. 1999. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 393-400.
- INOUE, S. K. 2006. Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354, 1157-65.
- INOUE, S. K., BOGARDUS, S. T., JR., BAKER, D. I., LEO-SUMMERS, L. & COONEY, L. M., JR. 2000. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. *J Am Geriatr Soc*, 48, 1697-706.
- INOUE, S. K. & CHARPENTIER, P. A. 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama*, 275, 852-7.
- JENEWEIN, J. & BÜCHI, S. 2007. The neurobiology and pathophysiology of delirium. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 158, 360-367.
- JESSEN, F. & FRÖLICH, L. 2018. ICD-11: Neurokognitive Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 86, 172-177.
- KIM, Y. H., KIM, N. Y. & RYU, S. 2022. Effects of non-pharmacological interventions for preventing delirium in general ward inpatients: A systematic review & meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 17, e0268024.
- KNELL, A. J., DAVIDSON, A. R., WILLIAMS, R., KANTAMANENI, B. D. & CURZON, G. 1974. Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. *Br Med J*, 1, 549-51.

- KREWULAK, K. D., STELFOX, H. T., LEIGH, J. P., ELY, E. W. & FIEST, K. M. 2018. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 46, 2029-2035.
- LACASSE, H., PERREAULT, M. M. & WILLIAMSON, D. R. 2006. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*, 40, 1966-73.
- LI, J., CAI, S., LIU, X., MEI, J., PAN, W., ZHONG, M. & ZHANG, Y. 2023. Circadian rhythm disturbance and delirium in ICU patients: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 23, 203.
- LIBERZON, I., DEQUARDO, J. R. & SILK, K. R. 1990. Bupropion and delirium. *Am J Psychiatry*, 147, 1689-90.
- LIN, H. W. & LEE, E. J. 2009. Effects of melatonin in experimental stroke models in acute, sub-acute, and chronic stages. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5, 157-62.
- LIPTZIN, B. & LEVKOFF, S. E. 1992. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*, 161, 843-5.
- LYDEN, P., BROTT, T., TILLEY, B., WELCH, K. M., MASCHA, E. J., LEVINE, S., HALEY, E. C., GROTTA, J. & MARLER, J. 1994. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, 25, 2220-6.
- M., M. 2020. *Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir*, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
- MACLULLICH, A. M., FERGUSON, K. J., MILLER, T., DE ROOIJ, S. E. & CUNNINGHAM, C. 2008. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*, 65, 229-38.
- MAKANGO, B., ALEMU, Z. A., SOLOMON, T., LEMMA, N., GIRMA, T., MOHAMMEDNUR, T., ALAYU, M. & FUFA, Y. 2023. Prevalence and factors associated with post-traumatic stress disorder among internally displaced people in camps at Debre Berhan, Amhara Region, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 23, 81.
- MALDONADO, J. R. 2013. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21, 1190-222.
- MALDONADO, J. R. 2018. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33, 1428-1457.
- MANSUTTI, I., SAIANI, L., CARGNELUTTI, D., PETRUCCO, S., GIANNINA, V., DI DOMENICO, C., PASSADORE, P. & PALESE, A. 2022. Delirium prevalence, risk factors and outcomes among patients with acute stroke: A multi-centre observational study. *J Vasc Nurs*, 40, 172-180.
- MARCANTONIO, E. R., FLACKER, J. M., WRIGHT, R. J. & RESNICK, N. M. 2001. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*, 49, 516-22.
- MARRAMA, F., KYHENG, M., PASI, M., RUTGERS, M., MOULIN, S., DIOMEDI, M., LEYS, D., CORDONNIER, C., HÉNON, H. & CASOLLA, B. 2021. Early-onset delirium after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 429.
- MASCHKE, M. 2021. S1-Leitlinie: Delir und Verwirrheitszustände inklusive AlkoholentzugsdelirS1 guideline: delirium and confusional states including alcohol withdrawal delirium: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für NeurologieGuideline of the German Neurological Society. *DGNeurologie*, 4.
- MCMANUS, J., PATHANSALI, R., HASSAN, H., OULDRED, E., COOPER, D., STEWART, R., MACDONALD, A. & JACKSON, S. 2009. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing*, 38, 385-9.
- MEAGHER, D. J., LEONARD, M., DONNELLY, S., CONROY, M., ADAMIS, D. & TRZEPACZ, P. T. 2012. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: frequency and stability during episodes. *J Psychosom Res*, 72, 236-41.

- MEAGHER, D. J., MORAN, M., RAJU, B., GIBBONS, D., DONNELLY, S., SAUNDERS, J. & TRZEPACZ, P. T. 2008. Motor Symptoms in 100 Patients With Delirium Versus Control Subjects: Comparison of Subtyping Methods. *Psychosomatics*, 49, 300-308.
- MEAGHER, D. J., O'HANLON, D., O'MAHONY, E., CASEY, P. R. & TRZEPACZ, P. T. 2000. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12, 51-6.
- MEAGHER, D. J. & TRZEPACZ, P. T. 2000. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5, 75-85.
- MENGEL, A., ZURLOH, J., BOßELMANN, C., BRENDL, B., STADLER, V., SARTOR-PFEIFFER, J., MEISEL, A., FLEISCHMANN, R., ZIEMANN, U., POLI, S. & STEFANO, M.-I. 2021. Delirium REDuction after administration of melatonin in acute ischemic stroke (DREAMS): A propensity score-matched analysis. *European Journal of Neurology*, 28, 1958-1966.
- MESULAM, M. M. 2004. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Prog Brain Res*, 145, 67-78.
- MILBRANDT, E. B., DEPPEN, S., HARRISON, P. L., SHINTANI, A. K., SPEROFF, T., STILES, R. A., TRUMAN, B., BERNARD, G. R., DITTUS, R. S. & ELY, E. W. 2004. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 32, 955-62.
- MORITA, T., TEI, Y., TSUNODA, J., INOUE, S. & CHIHARA, S. 2001. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 22, 997-1006.
- MUSSI, C., FERRARI, R., ASCARI, S. & SALVIOLI, G. 1999. Importance of Serum Anticholinergic Activity in the Assessment of Elderly Patients with Delirium. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12, 82-86.
- NAIDECH, A. M., BEAUMONT, J. L., ROSENBERG, N. F., MAAS, M. B., KOSTEVA, A. R., AULT, M. L., CELLA, D. & ELY, E. W. 2013. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 188, 1331-7.
- NEUFELD, K. J., HAYAT, M. J., COUGHLIN, J. M., HUBERMAN, A. L., LEISTIKOW, N. A., KRUMM, S. K. & NEEDHAM, D. M. 2011. Evaluation of two intensive care delirium screening tools for non-critically ill hospitalized patients. *Psychosomatics*, 52, 133-40.
- NEUFELD, K. J. & THOMAS, C. 2013. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol*, 30, 438-42.
- NEUFELD, K. J., YUE, J., ROBINSON, T. N., INOUE, S. K. & NEEDHAM, D. M. 2016. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*, 64, 705-14.
- NG, K. T., TEOH, W. Y. & KHOR, A. J. 2020. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*, 59, 74-81.
- NICHOLAS, L. M. & LINDSEY, B. A. 1995. Delirium Presenting With Symptoms of Depression. *Psychosomatics*, 36, 471-479.
- NIFHAC, E. 2010. Delirium: prevention, diagnosis and management.)^(eds) *Book delirium: prevention, diagnosis and management, City*.
- O'KEEFE, S. T. & DEVLIN, J. G. 1994. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology*, 30, 153-6.
- OLDENBEUVING, A. W., DE KORT, P. L., JANSEN, B. P., ALGRA, A., KAPPELLE, L. J. & ROKS, G. 2011. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*, 76, 993-9.
- OLSSON, T. 1999. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 345-9.

- ORMSETH, C. H., LAHUE, S. C., OLDHAM, M. A., JOSEPHSON, S. A., WHITAKER, E. & DOUGLAS, V. C. 2023. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, 6, e2249950-e2249950.
- OSTROWSKI, R., STĘPIEŃ, K., PUCKO, E. & MATYJA, E. 2017. The efficacy of hyperbaric oxygen in hemorrhagic stroke: experimental and clinical implications. *Archives of Medical Science*, 13, 1217-1223.
- OUIMET, S., RIKER, R., BERGERON, N., COSSETTE, M., KAVANAGH, B. & SKROBIK, Y. 2007. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*, 33, 1007-13.
- PANDHARIPANDE, P., COTTON, B. A., SHINTANI, A., THOMPSON, J., COSTABILE, S., TRUMAN PUN, B., DITTUS, R. & ELY, E. W. 2007. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Medicine*, 33, 1726-1731.
- PARTRIDGE, J. S., MARTIN, F. C., HARARI, D. & DHESI, J. K. 2013. The delirium experience: what is the effect on patients, relatives and staff and what can be done to modify this? *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 804-12.
- PASINSKA, P., KOWALSKA, K., KLIMIEC, E., WILK, A., SZYPER-MACIEJOWSKA, A., DZIEDZIC, T. & KLIMKOWICZ-MROWIEC, A. 2019. Poststroke Delirium Clinical Motor Subtypes: The PROspective Observational POLish Study (PROPOLIS). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 31, 104-111.
- PETERSON, J. F., PUN, B. T., DITTUS, R. S., THOMASON, J. W., JACKSON, J. C., SHINTANI, A. K. & ELY, E. W. 2006. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*, 54, 479-84.
- PEZZULLO, L., STREATFEILD, J., HICKSON, J., TEODORCZUK, A., AGAR, M. R. & CAPLAN, G. A. 2019. Economic impact of delirium in Australia: a cost of illness study. *BMJ Open*, 9, e027514.
- PORHOMAYON, J., EL-SOLH, A. A., ADLPARVAR, G., JAOUDE, P. & NADER, N. D. 2016. Impact of Sedation on Cognitive Function in Mechanically Ventilated Patients. *Lung*, 194, 43-52.
- QU, J., CHEN, Y., LUO, G., ZHONG, H., XIAO, W. & YIN, H. 2018. Delirium in the Acute Phase of Ischemic Stroke: Incidence, Risk Factors, and Effects on Functional Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 2641-2647.
- REA, R. S., BATTISTONE, S., FONG, J. J. & DEVLIN, J. W. 2007. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*, 27, 588-94.
- REZNIK, M. E., MARGOLIS, S. A., MAHTA, A., WENDELL, L. C., THOMPSON, B. B., STRETZ, C., RUDOLPH, J. L., BOUKRINA, O., BARRETT, A. M., DAIELLO, L. A., JONES, R. N. & FURIE, K. L. 2022. Impact of Delirium on Outcomes After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 53, 505-513.
- RHEE, J. Y., COLMAN, M. A., MENDU, M., SHAH, S. J., FOX, M. D., ROST, N. S. & KIMCHI, E. Y. 2022. Associations between stroke localization and delirium: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31, 106270.
- RINGLEB, P. A., KÖHRMANN, M. & DIE, L.-G. 2022. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie*, 5, 17-39.
- ROBERTSSON, B., BLENNOW, K., BRÅNE, G., EDMAN, A., KARLSSON, I., WALLIN, A. & GOTTFRIES, C. G. 2001. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*, 16, 39-47.
- ROLLO, E., CALLEA, A., BRUNETTI, V., VOLLONO, C., MAROTTA, J., IMPERATORI, C., FRISULLO, G., BROCCOLINI, A. & DELLA MARCA, G. 2021. Delirium in acute stroke: A prospective, cross-sectional, cohort study. *Eur J Neurol*, 28, 1590-1600.

- RUBIN, D. B. 2001. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 2, 169-188.
- SALLUH, J. I., SOARES, M., TELES, J. M., CERASO, D., RAIMONDI, N., NAVA, V. S., BLASQUEZ, P., UGARTE, S., IBANEZ-GUZMAN, C., CENTENO, J. V., LACA, M., GRECCO, G., JIMENEZ, E., ÁRIAS-RIVERA, S., DUENAS, C. & ROCHA, M. G. 2010. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*, 14, R210.
- SALLUH, J. I., WANG, H., SCHNEIDER, E. B., NAGARAJA, N., YENOKYAN, G., DAMLUJI, A., SERAFIM, R. B. & STEVENS, R. D. 2015. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 350, h2538.
- SAPOLSKY, R. M. 1996. Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749-50.
- SCHMITT, T. K. & PAJONK, F. G. 2008. [Postoperative delirium in the critically ill]. *Anaesthesist*, 57, 403-29; quiz 430-1.
- SEPULVEDA, E., FRANCO, J. G., TRZEPACZ, P. T., GAVIRIA, A. M., MEAGHER, D. J., PALMA, J., VIÑUELAS, E., GRAU, I., VILELLA, E. & DE PABLO, J. 2016. Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study. *BMC Psychiatry*, 16, 167.
- SHI, Q., PRESUTTI, R., SELCHEN, D. & SAPOSNIK, G. 2012. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 43, 645-9.
- SIDDIQI, N. & HOUSE, A. 2006. Delirium: an update on diagnosis, treatment and prevention. *Clin Med (Lond)*, 6, 540-3.
- SIDDIQI, N., HOUSE, A. O. & HOLMES, J. D. 2006. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*, 35, 350-64.
- SINGER, C., TRACTENBERG, R. E., KAYE, J., SCHAFER, K., GAMST, A., GRUNDMAN, M., THOMAS, R. & THAL, L. J. 2003. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, 26, 893-901.
- SIOKAS, V., FLEISCHMANN, R., FEIL, K., LIAMPAS, I., KOWARIK, M. C., BAI, Y., STEFANO, M.-I., POLI, S., ZIEMANN, U., DARDIOTIS, E. & MENGEL, A. 2022. The Role of Vascular Risk Factors in Post-Stroke Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 5835.
- SIOKAS, V., ROESCH, S., STEFANO, M.-I., BUESINK, R., WILKE, V., SARTOR-PFEIFFER, J., ADEYEMI, K., POLI, S., DARDIOTIS, E. & ZIEMANN, U. 2023. Effects of Melatonin Administration on Post-Stroke Delirium in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 1937.
- SOCIETY, E. D. A. A. D. 2014. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*, 12, 141.
- SOLTANI, F., SALARI, A., JAVAHERFOROOSHZADEH, F., NASSAJIAN, N. & KALANTARI, F. 2020. The effect of melatonin on reduction in the need for sedative agents and duration of mechanical ventilation in traumatic intracranial hemorrhage patients: a randomized controlled trial. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 1-7.
- STUART, E. A., LEE, B. K. & LEACY, F. P. 2013. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*, 66, S84-S90.e1.
- TRZEPACZ, P. T. 1994. The Neuropathogenesis of Delirium: A Need to Focus Our Research. *Psychosomatics*, 35, 374-391.
- TRZEPACZ, P. T. 1996. Anticholinergic Model For Delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1, 294-303.
- TRZEPACZ, P. T. 1999. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10, 330-4.

- TRZEPACZ, P. T. 2000. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5, 132-48.
- TRZEPACZ, P. T., FRANCO, J. G., MEAGHER, D. J., LEE, Y., KIM, J. L., KISHI, Y., FURLANETTO, L. M., NEGREIROS, D., HUANG, M. C., CHEN, C. H., KEAN, J. & LEONARD, M. 2018. Delirium Phenotype by Age and Sex in a Pooled Data Set of Adult Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 30, 294-301.
- TRZEPACZ, P. T., MEAGHER, D. J. & FRANCO, J. G. 2016. Comparison of diagnostic classification systems for delirium with new research criteria that incorporate the three core domains. *J Psychosom Res*, 84, 60-68.
- TURCO, R., BELLELLI, G., MORANDI, A., GENTILE, S. & TRABUCCHI, M. 2013. The effect of poststroke delirium on short-term outcomes of elderly patients undergoing rehabilitation. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 26, 63-8.
- VAN DEN BOOGAARD, M., PICKKERS, P., VAN DER HOEVEN, H., ROODBOL, G., VAN ACHTERBERG, T. & SCHOONHOVEN, L. 2009. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care*, 13, R131.
- VAN EIJK, M. M., ROES, K. C., HONING, M. L., KUIPER, M. A., KARAKUS, A., VAN DER JAGT, M., SPRONK, P. E., VAN GOOL, W. A., VAN DER MAST, R. C., KESECIOGLU, J. & SLOOTER, A. J. 2010. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 376, 1829-37.
- VAN GOOL, W. A., VAN DE BEEK, D. & EIKELBOOM, P. 2010. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 375, 773-5.
- VASILEVSKIS, E. E., CHANDRASEKHAR, R., HOLTZE, C. H., GRAVES, J., SPEROFF, T., GIRARD, T. D., PATEL, M. B., HUGHES, C. G., CAO, A., PANDHARIPANDE, P. P. & ELY, E. W. 2018. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care*, 56, 890-897.
- VGONTZAS, A. N., BIXLER, E. O., LIN, H. M., PROLO, P., TRAKADA, G. & CHROUSOS, G. P. 2005. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*, 12, 131-40.
- WEINREBE, W., JOHANNSDOTTIR, E., KARAMAN, M. & FÜSGEN, I. 2016. What does delirium cost? *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 49, 52-58.
- WETLI, C. V., MASH, D. & KARCH, S. B. 1996. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med*, 14, 425-8.
- WIBROW, B., MARTINEZ, F. E., MYERS, E., CHAPMAN, A., LITTON, E., HO, K. M., REGLI, A., HAWKINS, D., FORD, A., VAN HAREN, F. M. P., WYER, S., MCCAFFREY, J., RASHID, A., KELTY, E., MURRAY, K. & ANSTEY, M. 2022. Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 48, 414-425.
- WORLD HEALTH, O. 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- XIE, Z., CHEN, F., LI, W. A., GENG, X., LI, C., MENG, X., FENG, Y., LIU, W. & YU, F. 2017. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*, 39, 559-565.
- YANG, F. M., MARCANTONIO, E. R., INOUE, S. K., KIELY, D. K., RUDOLPH, J. L., FEARING, M. A. & JONES, R. N. 2009. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics*, 50, 248-54.
- YOUNG, J. & INOUE, S. K. 2007. Delirium in older people. *Bmj*, 334, 842-6.
- ZAAL, I. J., DEVLIN, J. W., PEELEN, L. M. & SLOOTER, A. J. 2015. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*, 43, 40-7.
- ZHANG, H. J., MA, X. H., YE, J. B., LIU, C. Z. & ZHOU, Z. Y. 2020. Systematic review and meta-analysis of risk factor for postoperative delirium following spinal surgery. *J Orthop Surg Res*, 15, 509.

- ZHAO, J., LIANG, G., HONG, K., PAN, J., LUO, M., LIU, J. & HUANG, B. 2022. Risk factors for postoperative delirium following total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *Front Psychol*, 13, 993136.
- ZIPSER, C. M., DEUEL, J., ERNST, J., SCHUBERT, M., WELLER, M., VON KÄNEL, R. & BOETTGER, S. 2019. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients. *J Neurol*, 266, 3065-3075.
- ZISAPEL, N. 2018. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology*, 175, 3190-3199.

8 Veröffentlichungen

Siokas V, Roesch S, Stefanou MI, Buesink R, Wilke V, Sartor-Pfeiffer J, Adeyemi K, Poli S, Dardiotis E, Ziemann U, Feil K, Mengel A. Effects of Melatonin Administration on Post-Stroke Delirium in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2023 Mar 1;12(5):1937. doi: 10.3390/jcm12051937. PMID: 36902724; PMCID: PMC10004342.

Stefanou, M. I., Feil, K., Zinsser, S., Siokas, V., Roesch, S., Sartor-Pfeiffer, J., Laichinger, K., Single, C., Kindzierski, S., Bender, B., Ziemann, U., & Mengel, A. (2025). The Neuroprotective Role of Melatonin in Intracerebral Hemorrhage: Lessons from an Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, 14(5), 1729. <https://doi.org/10.3390/jcm14051729>

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. med. Annerose Mengel für ihre fachliche Expertise, ihre strukturierte Anleitung und ihre verlässliche Unterstützung und Betreuung bei dieser Arbeit.

Selbstverständlich danke ich auch allen weiteren Personen, welche an dieser Arbeit mitbeteiligt waren.

Meinen Freunden, meiner Familie und meinem Partner danke ich für ihre Verbundenheit, ihren Rückhalt in herausfordernden Phasen sowie für die wertvollen Momente des Ausgleichs und der Ermutigung.

Insbesondere möchte ich auch meinen Eltern von Herzen danken für ihre bedingungslose Unterstützung, ihr stetes Vertrauen in meinen Weg seit dem ersten Schritt und ihren unerschütterlichen Glauben an mich. Ihr habt mir stets den Rücken gestärkt und mir ermöglicht, meinen Zielen und Träumen mit Ausdauer und Zuversicht nachzugehen. Ohne euch wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.