

Diplomarbeit

Tryptophanveränderungen und Schlafqualität bei Patient:innen auf der Intensivstation nach Herzchirurgischen Eingriffen

eingereicht von

Lena Carolin Stanschus

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Med. Psychologie und Psychotherapeutische Medizin

und der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Jolana Wagner-Skacel

Ass.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Dr.ⁱⁿ scient. med. Susanne Bengesser,

Bakk. rer. nat.

Toronto, 16. Dezember 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Toronto, 16. Dezember 2025

Lena Carolin Stanschus eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Entstehen dieser Diplomarbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuenden Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Jolana Wagner-Skacel und Frau Ass.-Prof.ⁱⁿ Susanne Bengesser, die mich mit ihrer Expertise, ihren Anregungen und ihrer Unterstützung begleitet haben.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Tatjana Stross, MSc, die jederzeit für Fragen, die statistische Auswertung betreffend und auch darüber hinaus, ein offenes Ohr hatte.

Ich danke dem ganzen Team hinter der „Waldstudie“ für ihre Arbeit und den Einsatz, ohne die meine Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso danke ich Sebastian und Sarah, die sich regelmäßige Updates anhören durften und mir in kleineren oder größeren Krisen zur Seite standen.

Abschließend geht noch ein großer Dank an meine Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich auf diesem Weg begleitet haben. Und an Aaron, meinen Hund, der nicht nur in der Zeit des Schreibens an meiner Seite war und dafür gesorgt hat, dass ich neben dem Lernen und der Arbeit auch ja genug aus dem Haus komme und immer genug Leckerlis und Streicheleinheiten verteile.

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Ein Delir nach einer großen Operation und anschließendem Aufenthalt auf einer Intensivstation ist keine Seltenheit. Schlafstörungen und die Disruption der zirkadianen Rhythmen nehmen darauf einen großen Einfluss. Bereits existierende Forschungsergebnisse zur Resynchronisation dieser Rhythmen zeigten bereits Erfolge. Die Studienlage zur Kombination mehrerer sensorischer Einflüsse zur Resynchronisation ist derzeit limitiert. Diese Arbeit soll die Auswirkungen einer Lichttherapie beziehungsweise der Projektion einer Waldszenerie auf die Veränderung der Tryptophanwerte sowie des PSQI-Scores bei herzchirurgischen Patient:innen auf der Intensivstation untersuchen. Sie basiert auf den Ergebnissen und Untersuchungen der Studie „Postoperative Delir-Prävention auf der Intensivstation durch Chronotherapie mittels Videoprojektion“, kurz „Waldstudie“. Ziel dieser Studie war es Delir zu präventieren und chronobiologische Entgleisungen nach herzchirurgischen Eingriffen zu verbessern. Die Thematik des Delirs wurde bereits in einer Arbeit von Andreas Pfeiffer untersucht [51].

Methoden

In der „Waldstudie“ wurde die chronobiologische Intervention durch Projektion eines Waldvideos (12 h/Tag über 7 Tage) mit dem Einsatz von Lichttherapielösungen (VitalSky der Firma Philips [22], 14 h/Tag) und einer Kontrollgruppe verglichen. Die „Waldstudie“ ist eine prospektive, nicht-randomisiert-kontrollierte, klinische Pilotstudie bei 86 Patient:innen nach herzchirurgischem Eingriffen am LKH-Universitäts-klinikum Graz. Zudem fand zusätzlich zur Projektion die Vertonung einer Waldszenerie Anwendung. Die Erfassung chronobiologischer und molekularer Parameter, Tryptophanspiegel, und Schlafskalen (PSQI) sowie relevante klinische und demografische Einflüsse waren für diese Arbeit relevant.

Ergebnisse

Eine Mixed ANOVA Analyse sowie deskriptive Analysen ergaben, dass sich die Schlafqualität in allen Gruppen im Verlauf verschlechterte. Die Lichtgruppe hatte zu Beginn die beste Schlafqualität und zeigte die geringste Verschlechterung, während die Kontrollgruppe die stärkste Verschlechterung aufwies. Die Waldgruppe hatte die

am schlechtesten schlafenden Patient:innen und zeigte eine Verschlechterung, die zwischen jenen der Licht- und Kontrollgruppe lag. Multivariate Tests ergaben hier einen signifikanten Haupteffekt über die Zeit, jedoch keinen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit. Die Analyse der Tryptophanwerte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder über die Zeit.

Diskussion

Obwohl nur für die Veränderung des PSQI-Score ein signifikanter Haupteffekt der Zeit nachgewiesen werden konnte, zeigten die Ergebnisse einen positiven Einfluss der Therapie mit VitalSky [22] oder der Projektion eines Waldvideos. Aufgrund mehrerer Faktoren, wie der gleichzeitig stattfindenden Corona-Pandemie, stand dieser Studie nur eine verringerte Anzahl Proband:innen zur Verfügung. Hier wird es in Zukunft weiterführende Forschung benötigen, mit dem Ziel, durch die gewonnenen Erkenntnisse das Wohl der Patient:innen weiter zu verbessern.

Schlüsselwörter: Delirprävention, chronobiologische Intervention, Intensivstation, Tryptophan, PSQI

2 Abstract

Background

Undergoing major surgery and experiencing a subsequent stay in the intensive care unit (ICU) is common and can result in delirium. Sleep disturbances and disruptions of the circadian rhythm play a significant role in its occurrence. In the existing research, resynchronizing these rhythms has brought some success. The combined use of sensory input is rarely reported. This work aims to investigate the effects of light therapy versus the projection of a forest scene, on changes in tryptophan levels and PSQI scores in cardiac surgery patients in an ICU. It is based on the measurements of the study “Postoperative delirium prevention in intensive care through chronotherapy using video projection”, or “forest study” for short. The aim of this study was to prevent delirium and improve chronobiological derailments after cardiac surgery. The topic of delirium has already been examined in a work by Andreas Pfeiffer [51].

Methods

In the „Waldstudie“ (English: forest study), a chronobiological intervention was compared with the use of light therapy solutions (VitalSky from Philips [22], 14 hours/day) and a control group by projecting a forest video (12 hours/day for 7 days). The forest study is a prospective clinical pilot study involving 86 patients who underwent cardiac surgery at the Landesklinikum Graz. In addition to the projection, the sound of a forest scene was also used. The recording of chronobiological and molecular parameters, tryptophan levels, and sleep scales (PSQI), as well as relevant clinical and demographic influences, was relevant for this work.

Results

A mixed ANOVA and descriptive analysis resulted in a decline in sleep quality over time in all groups. The daylight group had the best initial sleep quality and the least deterioration, whereas the control group showed the greatest decline. The forest group had the poorest sleep at baseline and showed a deterioration that was between the daylight and control groups. Multivariate testing resulted in a significant main effect of time, but no significant main effect of group membership. The analysis of tryptophan levels also showed no significant differences between the groups or over time.

Discussion

Although only the PSQI score showed a significant main effect of time, the overall results suggest a therapeutic effect of both daylight exposure and forest video projection. Due to multiple factors, including the concurrent COVID-19 pandemic, this study was limited due to a small sample size. Future research is necessary to further evaluate these findings and to reach out to improve patient well-being based on these insights.

Key words: prevention of delirium, chronobiological intervention, intensive care unit, tryptophan, PSQI

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
2	Abstract	6
3	Einleitung	14
3.1	Motivation	14
3.2	Forschungsfrage & Hypothesen	15
4	Hintergrund	16
4.1	Das zirkadiane System	16
4.1.1	Struktur	16
4.1.2	Clock Genes	16
4.1.3	Schlafdefizit & Clock Genes	17
4.1.4	Externe Störungen	17
4.2	Melatonin	18
4.2.1	Definition	18
4.2.2	Melatoninbiosynthese und Metabolismus	18
4.2.3	Wirkungsweise	19
4.3	Tryptophan	20
4.3.1	Definition	20
4.3.2	Wirkungsweise	20
4.4	Schlaf	20
4.4.1	Definition	20
4.4.2	Schlafqualität	21
4.4.3	Melatonin und Schlaf	21
4.4.4	Schlafstörungen und deren Folgen	21
4.5	Delir	22
4.5.1	Definition	22
4.5.2	Risikofaktoren	24
4.5.3	Pathophysiologie	24
4.5.4	Diagnostik	25
4.5.5	Therapie	26
4.5.6	Folgen	28

4.5.7	Prävention	28
4.6	Herzchirurgische Eingriffe	29
4.6.1	Allgemeines	29
4.6.2	Herzchirurgische Eingriffe, Schlafstörungen und Delir	30
4.6.3	Schlaf und Delir auf der Intensivstation	31
5	Studiendesign	32
5.1	Studienablauf	32
5.2	Studienpopulation	33
5.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien	33
5.3.1	Einschlusskriterien	33
5.3.2	Ausschlusskriterien	33
5.3.3	Drop-Out Kriterien	34
5.4	Waldvideo	34
5.5	VitalSky	34
5.6	Tryptophan	34
5.7	Herzchirurgische Eingriffe	35
5.8	Schlafqualität	35
6	Methodik	35
6.1	Labormethoden	36
6.1.1	Flüssigchromatographie (Flüssigchromatographie (LC))	36
6.1.2	Massenspektrometrie (Massenspektrometrie (MS))	36
6.1.3	Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS)	37
6.2	Statistische Analyse	37
7	Ergebnisse	38
7.1	Stichprobenbeschreibung	38
7.2	Ergebnisse PSQI	39
7.2.1	Mixed ANOVA	40
7.3	Ergebnisse Tryptophan	43
7.3.1	Mixed ANOVA	43

8 Diskussion	46
8.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	46
8.1.1 Schlafqualität	47
8.1.2 Tryptophan	47
8.2 Stärken und Schwächen	48
8.3 Praktische Implikationen	48
8.4 Zukünftige Forschung	49
9 Fazit	50
10 Anhang	62
10.1 PSQI-Fragebogen	62

Abkürzungen

ANOVA analysis of variance (Varianzanalyse)

BDI Beck-Depressions-Inventar

bmal1 brain-and-muscle arnt-like protein 1

CAM-ICU Confusion Assessment Method auf der Intensivstation

CLOCK circadian locomotor output cycles kaput

Cry1 cryptochrome 1

Cry2 cryptochrome 2

DAMPs damage-associated molecular patterns

ECMO Extrakorporale Membranoxigenierung

HMGB1 High Mobility Group Box - 1

hPer1 human period 1

hPer2 human period 2

hPer3 human period 3

ICDSC Intensive Care Delirium Screening Checklist

IL-6 Interleukin-6

LC Flüssigchromatographie

LC-MS/MS Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie

MS Massenspektrometrie

Npas2 human neuronal PAS domain protein 2

NRS Numerische Rating-Skala

PAMPS pathogen-associated patterns

PSQI Pittsburgh Schlafqualitätsindex

RASS Richmond-Agitation-Sedation-Scale

REM-Schlaf rapid eye movement Schlaf

SCN Nucleus suprachiasmaticus

Abbildungsverzeichnis

1	Melatoninbiosynthese	19
2	Zeitpunkte der Probennahme auf Zeitstrahl. Eigene Abbildung.	36
3	PSQI-Scores vor dem operativen Eingriff	40
4	PSQI-Scores bei Abschluss	41
5	Veränderung der PSQI-Werte zwischen den Messzeitpunkten	43
6	Verlauf der Tryptophanwerte über die Zeit	46

Tabellenverzeichnis

1	Medikamente, die Einfluss auf den Schlaf nehmen	23
2	Basischarakteristika der Gruppen	38
3	Alkoholkonsum in den Gruppen	39
4	PSQI - Deskriptive Statistik	39
5	PSQI - Multivariate Tests ^a	42
6	PSQI - Tests der Innersubjekteffekte	42
7	Tryptophan - Multivariate Tests ^a	44
8	Tryptophan - Tests der Innersubjekteffekte	44
9	Tryptophan - Deskriptive Statistik	45

3 Einleitung

3.1 Motivation

Patient:innen, die einen operativen Eingriff mit anschließendem Aufenthalt auf der Intensivstation durchleben, schlafen dort in etwa 80% der Fälle schlechter als zuvor. Bei all den Schläuchen, Geräuschen, Therapien und körperlichen Beeinträchtigungen gar nicht so verwunderlich. Mangelnde Schlafqualität kann auf verschiedenen Wegen zur Delirientstehung beitragen [29]. In der bestehenden Literatur finden sich zahlreiche Studien zur Delirprävention. Diese beschäftigen sich beispielsweise mit der kognitiven [67], visuellen und akustischen Stimulation sowie Frührehabilitation [28]. Auch zur Verbesserung der Schlafqualität gibt es bereits Studien, wie die von Bani Younis et al. [6], die die Verwendung von Schlafmasken und Ohropax untersuchten. Die Interventionen, welche in der „Waldstudie“ Anwendung fanden, fassen einige der oben genannten Interventionen zusammen und untersuchen damit deren korrespondierende Effekte. Es wurde der chronotherapeutische Effekt von Videoapplikationen zur Delirprävention untersucht. Recherchen nach vergleichbaren Studien mit Key-Words wie „Delirium prevention and video projection“ und „Delirium prevention and chronotherapy with films“ ergaben keine Hinweise auf bestehende Studien mit gleichem Versuchsaufbau.

Ziel der „Waldstudie“ war es, die Anwendbarkeit einer multifaktoriellen Intervention zur kostengünstigen und effektiven Delir-Prävention zu untersuchen und die Auswirkungen auf molekularbiologischer sowie makroskopischer Ebene festzustellen. Die Probandinnen bekamen das Video eines Waldes an die Wand projiziert. Die Lichtverhältnisse und die Geräusche, wie Vogelstimmen, verändern sich, wie in der realen Natur, im Tagesverlauf. Diese Dynamik sollte die Anbindung der intrinsischen zirkadianen Rhythmen an die von außen gegebenen Rhythmen fördern und somit zu einem verbesserten Schlafverhalten und Schlafqualität beitragen. Durch die aktive Verstärkung der Rhythmen sollte eine Amplitude der Tagesrhythmik vorgegeben werden, welche mit der Prognose verschiedener Erkrankungen positiv korreliert.

Letzten Endes könnte eine bessere Schlafqualität und ein damit geringeres Delirrisiko nach herzchirurgischen Eingriffen möglicherweise die hohen Kosten für das Gesundheitssystem senken, die derzeit mit einer Delirbehandlung und dadurch entstehenden Folgeerkrankungen verbunden sind.

3.2 Forschungsfrage & Hypothesen

Forschungsfrage:

Wie wirkt sich die Chronotherapie zur Delirprävention auf der Intensivstation bei Patient:innen postoperativ, nach herzchirurgischen Eingriffen, auf die subjektiv wahrgenommene Schlafqualität, gemessen mit dem Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) und die Ausschüttung von Tryptophan (gemessen morgens und abends) aus, und unterscheiden sich diese Parameter zwischen den drei Kohorten der Kontrollgruppe mit Standardversorgung, der Interventionsgruppe mit Lichttherapie (1900 Lux) und einer Interventionsgruppe mit audiovisueller Waldprojektion innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage?

Hypothesen:

- Patient:innen nach einem herzchirurgischen Eingriff zeigen Gruppenunterschiede (sowie Zeitveränderungen) in der Tryptophanausschüttung.
- Patient:innen nach einem herzchirurgischen Eingriff zeigen Gruppenunterschiede im Schlafverhalten und der Schlafqualität.

4 Hintergrund

4.1 Das zirkadiane System

4.1.1 Struktur

In der Chronobiologie beschreibt das „zirkadiane System“ (lat.: *circa* = ungefähr; *dies* = Tag) einen biologischen Rhythmus mit einer Länge von 24 h. Die Länge dieses Zyklus wird bestimmt durch die Erdrotation. Davon beeinflusst sind exogene Faktoren, wie Licht, Dunkelheit oder die Nahrungszufuhr. Im Laufe der Evolution passten sich die Systeme der Organismen an diese zyklischen Abläufe an. Sie entwickelten Mechanismen, um zirkadiane Rhythmen vorhersagen zu können. Stabilisierende Faktoren sind Melatonin, der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Muskeln und der Energiestoffwechsel [61]. Fehlen exogene Einflüsse, verlängert sich der zirkadiane Rhythmus zunächst auf 25 h, nach Wochen bis Tagen sogar auf bis zu 36 h [35]. Der Taktgeber der intrinsischen zirkadianen Rhythmen ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus. Er erhält durch afferente Fasern Informationen über den Lichteinfall auf der Retina und koordiniert, abhängig von äußeren Einflüssen, zahlreiche Rückkopplungsschleifen, wie die der sogenannten „Clock Genes“ und des Melatonins. Gerade zu Beginn der nächtlichen Ruhephase werden Prozesse eingeleitet, die dem Aufbau und Erhalt des Gedächtnisses, dem Abtransport von Giftstoffen sowie zahlreichen Reparaturmechanismen dienen [61]. Indem das zirkadiane System auf innere und äußere Einflüsse reagiert und die Körperfunktionen daraufhin anpasst, trägt es dazu bei, die Homöostase aufrechtzuerhalten [5].

4.1.2 Clock Genes

Wie bereits erwähnt, sind die Clock Genes an den Rückkopplungsschleifen des SCN und damit denen zirkadianer Rhythmen und der Melatoninausschüttung beteiligt. Daneben sind sie auch Teil zirkadian-unabhängiger Zyklen, die Proteine regulieren und an anderen Signalwegen mitwirken. Die Clock Genes werden in den peripheren mononukleären Zellen exprimiert [7]. Über den SCN sind sie an der Regulation von Schlaf, Stress und des Gedächtnisses beteiligt. Direkt auf den zirkadianen Rhythmus wirken das brain-and-muscle arnt-like protein 1 (*bmal1*), das circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), auch human neuronal PAS domain protein 2 (*Npas2*) genannt, *Cry1* & *Cry2* (cryptochrome) und *hPer1*, *hPer2* & *hPer3*

(human period). CLOCK und *bmal1* initiieren über die Interaktion mit der entsprechenden Promoterregion die Bildung von human period 1 (hPer1), human period 2 (hPer2), cryptochrome 1 (Cry1) und cryptochrome 2 (Cry2). In einer Rückkopplungsschleife inhibieren diese wiederum die Bindung von *bmal1* und CLOCK an die Promoterregion. Im Verlauf werden hPer1/2/3 und Cry1/2 ubiquitin-vermittelt abgebaut und die Transkription wird wieder in Gang gesetzt. Dieser Zyklus von Inhibition, Abbau und erneuter Induktion der Transkription dauert in etwa 24 h [8]. Der PER3-Polymorphismus beeinflusst den zirkadianen Rhythmus. So wird PER3 zugesprochen, dass die Anzahl der Wiederholungen dieses Gens beeinflusst, ob ein Mensch ein Morgenmensch ist oder in der Früh nur schwer aus dem Bett kommt. Eine Wiederholung von fünf Genen fände sich demnach beim „Morgen-Typ“ ($p = .040$), vier Wiederholungen beim „Abend-Typ“. Letzterer neige auch zu vermindertem Schlaf, sowohl in dessen Qualität als auch Dauer [11]. Neben dem zirkadianen Rhythmus greift human period 3 (hPer3) auch in die Schmerzwahrnehmung ein, indem es das absteigende schmerzmodulierende System beeinflusst [11].

4.1.3 Schlafdefizit & Clock Genes

Zahlreiche Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein Schlafmangel von 6 h während des eigentlichen Ruhe-Intervalls einer Spezies eine erhöhte Bildung der Period-Gene PER1 und PER2 mit sich bringt [73, 26, 72]. Thomas Curie und sein Team vermuten, dass die PER2-Spiegel nicht nur typische Tagesverläufe haben, sondern sich auch entsprechend des Ausmaßes des Schlafdefizits verändern [16]. Im Schlafdefizit ist die Bindung des CLOCK-*bmal1*-Komplexes an die Per-Promoterregion vermindert und somit der interne 24h-Rhythmus sowie die Melatoninausschüttung gestört [7].

4.1.4 Externe Störungen

Ändern sich exogene Faktoren, wie der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme oder durch Verschieben des Tag-Nacht-Rhythmus (beispielsweise bei einem Wechsel der Zeitzone) führt dies zu einer internen Desynchronisation mit dem Nucleus suprachiasmaticus. Infolge dessen können sich physiologische Abläufe zeitlich gegeneinander verschieben. Einen großen Einfluss auf die Melatoninregulation haben die melanosinpositive Ganglienzellen der Retina. Sie reagieren besonders empfindlich auf

einfallendes Licht der Wellenlängen zwischen 446 und 477 nm. Trifft Licht dieser Wellenlänge auf die Rezeptoren, wird die Melatoninproduktion gehemmt. Wird der Lichteinfall geringer, wie bei beginnender Dunkelheit, steigt die Produktion an [9]. Eine Chronodisruption, also eine Störung des zirkadianen Rhythmus, hat Auswirkungen auf die Atmung, das Immunsystem, das Herz-Kreislauf-System sowie die Verstoffwechslung von Medikamenten [61]. Engwall et al. [25] erforschten die Auswirkung einer an den zirkadianen Rhythmus angepassten Verwendung einer Tageslichtlampe auf der Intensivstation. Das Feedback der Patient:innen in dieser Studie war überwiegend positiv. Die Helligkeit, die in der Nacht als angenehm empfunden wurde, war hierbei individuell. So störte ein vermeintlich zu helles Licht nachts bei einigen Patient:innen die Orientierung sowie die Tag-Nacht-Wahrnehmung. Und das, obwohl das Licht zur Nachtzeit objektiv dunkler war als tagsüber.

4.2 Melatonin

4.2.1 Definition

Melatonin, von altgriechisch μέλας (*melas*) „schwarz“ und τόνος (*tonos*) „Tonus“, ist ein Hormon, das hauptsächlich in der Epiphyse (*Glandula pinealis*) gebildet wird. Der Namensherkunft gerecht werdend geschieht dies fast ausschließlich bei Dunkelheit. Es ist verantwortlich für den Tag-Nacht-Rhythmus. Dabei interagiert es über die MT₁- und MT₂-Rezeptoren und über retico-hypothalamische Fasern der Retina mit dem SCN [50, 13].

4.2.2 Melatoninbiosynthese und Metabolismus

Das Startmolekül der Melatoninbiosynthese ist L-Tryptophan, welches auch Grundlage der Serotoninbiosynthese darstellt. In der Epiphyse wird dieses durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxy-Tryptophan, eine OH-Gruppe wird angefügt. In der darauffolgenden Decarboxylierung durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, die Säure-Gruppe des Amino-Restes wird entfernt und Serotonin entsteht. Durch die N-Acetyltransferase wird ein Acetylrest an die Aminogruppe gehängt und letztendlich entsteht durch das Anhängen einer Methyl-Gruppe durch die 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase Melatonin (Abbildung 1). Dieses wird anschließend in den Blutkreislauf abgegeben. Die Katalyse der N-Acetyltransferase ist in der Nacht am

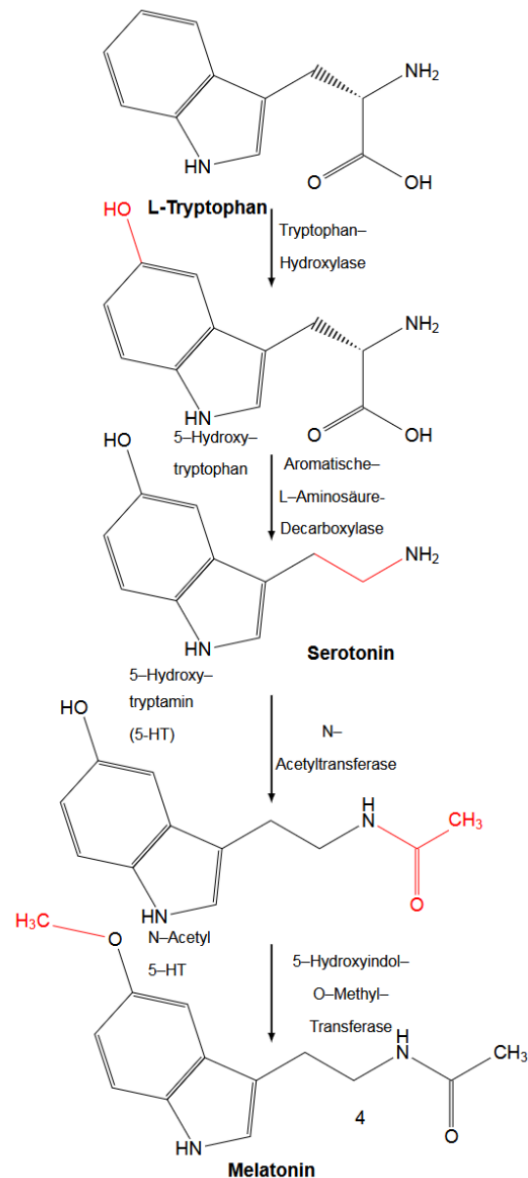
stärksten ausgeprägt und somit Taktgeber für den nächtlichen Anstieg des Melatoninspiegels. Der Abbau des Melatonins wiederum findet hauptsächlich in der Leber statt. Durch die schnelle Verstoffwechslung und der Tatsache geschuldet, dass Melatonin nicht in der Epiphyse gespeichert wird, ist es möglich, über den Melatoningehalt des Blutes Rückschlüsse auf die Melatoninproduktion zu schließen [50]. Der Melatoningehalt ist zwischen 3:00 und 4:00 nachts am höchsten [13].

4.2.3 Wirkungsweise

Aufgrund seiner Lipophilie kann das Melatonin-Molekül durch die Zellmembranen in alle Gewebe des Körpers dringen. So ist es auch in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren und im Gehirn an Rezeptoren zu binden. Durch seine gute Gewebegängigkeit beeinflusst Melatonin eine Vielzahl physiologischer Funktionen. So wirkt es als Radikalfänger bei oxidativem Stress, ist beteiligt an der Atmungskette, aber auch an zellregulatorischen Vorgängen, wie der Zellteilung, aber auch der Blutdruckregulation oder der Temperaturregulation während der Nacht [65] [13]. Es wirkt außerdem anxiolytisch, antiinflammatorisch und antiapoptotisch [61].

Der Melatoninrezeptor MT_1 findet sich in der Hypophyse, der Retina und im Nucleus suprachiasmaticus. Der MT_2 -Rezeptor hingegen wird in der Haut und Retina exprimiert – jene Regionen, die an der Regulation des zirkadianen Rhythmus teilhaben. [20]. Vasey et al. kamen in ihrer Metastudie zu dem Ergebnis, dass die Supplemen-

Abbildung 1. Melatoninbiosynthese



Quelle: Eigene Abbildung.¹

¹Erstellt in Overleaf mit *chemfig* und Strukturformel-Vorlagen aus der Google-KI *Gemini*.

tierung und Wirkung von externem Melatonin noch weiter erforscht werden müsse. Verschiedene Studien konnten eine Stabilisierung und auch Verbesserung des zirkadianen Rhythmus nachweisen, wenn dieser zuvor durch eine Erkrankung gestört war [69, 52]. Soll die Melatoninausschüttung wieder synchronisiert werden, gibt es zwei Möglichkeiten: Zum einen die Gabe von Melatonin oder Melatoninrezeptoragonisten am Abend, zum anderen die Lichttherapie tagsüber, um dann eine Melatonin-suppression zu erreichen.

4.3 Tryptophan

4.3.1 Definition

Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure und muss daher dem Körper über die Nahrung zugeführt werden. Der Tagesbedarf liegt bei 250 mg. Das L-Tryptophan ist das natürlich am häufigsten vorkommende Enantiomer [21]. Nur 95 % werden über den First-Pass-Effekt in der Leber abgebaut. Von den übrigen 5 % gelangt die Hälfte über die Blut-Hirn-Schranke in die Epiphyse, der Rest verbleibt in der Peripherie [14].

4.3.2 Wirkungsweise

Tryptophan hat als Vorstufe von Serotonin einen milden antidepressiven und als Vorstufe von Melatonin, wie in Abbildung 1 beschrieben, einen schlafanstoßenden Effekt [14]. Darüber hinaus wird Tryptophan in einige Proteine und Peptide eingebaut [21]. Postoperativ höhere Tryptophanwerte korrelieren mit einem geringeren Delirrisiko [59].

4.4 Schlaf

4.4.1 Definition

Schlaf ist ein physiologischer Zustand der verminderten Spontanaktivität, herabgesetzten Reizantwort und veränderten Körperfunktionen. Im Gegensatz zur Narkose ist eine rasche Erweckbarkeit vorhanden [57]. Schlaf dient der körperlichen und mentalen Erholung, der Regeneration [52] und dem Aufbau des Langzeitgedächtnisses [15]. Schlaf wird in verschiedene Stadien, mit jeweils für sie typischer Gehirnaktivität, eingeteilt. Man unterscheidet den sogenannten rapid eye movement

Schlaf (REM-Schlaf) vom non-REM-Schlaf in den Stadien I–IV [48].

4.4.2 Schlafqualität

Die Schlafqualität, die Erholung, die Schlaf bringt, hängt auch von der Zeit ab, die in den jeweiligen Schlafstadien verbracht wird. Eine kürzere Dauer des REM-Schlafes sowie der Stadien III und IV im Tiefschlaf und einer demnach längeren Dauer der Stadien des Leichtschlafes (II) und des Wachseins (I) wirken demnach erholsam. Gerade bei kritisch kranken Patient:innen, wie es auf der Intensivstation der Fall ist, ist erholsamer Schlaf und die damit einhergehende körperliche und psychische Erholung für den Heilungsverlauf umso wichtiger [70].

4.4.3 Melatonin und Schlaf

Mit dem Eintritt der Dunkelheit steigt die Melatoninproduktion und der Schlaf wird angeregt. Wird es wieder hell, sinkt die Melatoninproduktion und der Körper wird darauf vorbereitet, aufzuwachen. Ist dieser Rhythmus durch äußere Einflüsse gestört, hat dies Auswirkungen auf den Schlaf [69]. Eine verminderte Melatoninfreisetzung führt zu einem gestörten Schlaf [52]. In einer Meta-Analyse zeigten Buscemi et al. [10], dass die Gabe von Melatonin die Gesamtschlafzeit, die Schlafeffizienz und den Leichtschlaf (II) verbessere. Ist die Melatoninbiosynthese nicht gestört, können Rückschlüsse von der Tryptophankonzentration auf die Melatoninkonzentration getroffen werden.

4.4.4 Schlafstörungen und deren Folgen

Selbst bei gesunden Menschen haben Schlafstörungen einen Einfluss auf Kognition und Gedächtnis [61]. Etwa 80% der Patient:innen auf einer Intensivstation leiden unter Schlafstörungen [70, 52]. Zwar kommt es zu keiner Verringerung der Gesamtschlafzeit, jedoch enthielt der Schlaf immer wieder Unterbrechungen auch verringerte sich der Anteil des REM-Schlafes auf 6 % und der Anteil des Tiefschlafes auf 9 % [52, 61]. Durch die Störungen in der Nacht kommt es auch untertags zu vermehrten Schlafphasen [61].

Verschiedene Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, wie groß genau der Anteil kritisch kranker Patient:innen auf einer Intensivstation sei, die in ein Delir kommen [46]. So reichen die Werte von 10–30% [4, 40] bis über 80% [23]. Dies

liegt unter anderem an den unterschiedlichen Messmethoden, Definitionen und Abgrenzungen des Begriffs „Delir“. Alle haben sie jedoch gemein, dass die Störung des Schlafes Auswirkungen auf das Outcome der Patient:innen hat. So verlängert sich nicht nur der kostenintensive Aufenthalt auf der Intensivstation, sondern auch das Mortalitätsrisiko steigt. Ein Schlafmangel führt zu einer psychomotorischen Vigilanzminderung, einer Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses und Herabsetzung der Impulskontrolle [70].

Schlafstörungen lassen sich unterteilen in Einschlaf- und Durchschlafstörungen, wobei letztere das frühe Aufwachen beinhalten. Auf der Intensivstation gibt es einige Faktoren, die den Schlaf stören können. Dies sind vor allem die Geräuschkulisse, Disruption durch medizinisches Personal, optische Störungen, wie Beleuchtung und Monitoring, und die Gabe bestimmter Medikamente, wie Katecholamine, Benzodiazepine, Opioide, Antipsychotika oder Betablocker [52, 70, 52]. In Tabelle 1 sind einige Medikamente und ihre Auswirkungen auf den Schlaf dargestellt.

4.5 Delir

Obwohl sich diese Arbeit mit den Schlafstörungen und Tryptophanveränderungen befasst, ist das Delir doch ein wichtiges pathologisches Outcome, das aus Schlafstörungen resultieren kann. Daher wird im nächsten Abschnitt auf das Delir, seine Entstehung und dessen Folgen eingegangen.

4.5.1 Definition

Delir (ICD-10: F05.8 (postoperativ), ICD-11: 6D70) ist eine kognitive Funktionsstörung, die mit Bewusstseins-, Wahrnehmungs-, Orientierungs-, Aufmerksamkeits- und affektiven Störungen einhergeht [56]. Delir ist eine klinische Diagnose und basiert nicht auf Blutwerten oder Bildgebung [58]. Dabei zeigen sich zusätzlich vegetative Auffälligkeiten, wie eine Veränderung des Blutdrucks [62], eine höhere Herzfrequenzvariabilität sowie ein verminderter Vagotonus [60]. Delir ist nicht gleich Delir. Man kann das hypoaktive vom hyperaktiven Delir beziehungsweise einem Mischtyp unterscheiden. Letzterer tritt mit über 54,1–60,0 % der Fälle am häufigsten auf, während das hypoaktive Delir mit 30,0–43,5 % eher bei älteren Personen und das hyperaktive Delir mit 1,6–5,0 % eher bei Kindern auftritt [17, 29]. Das hypoaktive Delir zeichnet sich durch Unaufmerksamkeit, Bewusstseinstrübung und Verwirrung ohne

Tabelle 1. Medikamente, die Einfluss auf den Schlaf nehmen

Einfluss auf	Medikament
↓REM-Schlaf	Benzodiazepine
	Betablocker
	Clonidin
	Katecholamine
	Kortikosteroide
	Opioide
	Phenobarbital
trizyklische Antidepressiva	
↓Tiefschlaf	Benzodiazepine
	Katecholamine
	Kortikosteroide
	Opiate
generell	Amiodaron (Alpträume)
	Betablocker (Insomnie, Alpträume)
	Kortikosteroide (Insomnie)
	NSAR (Schlafeffektivität)
	Phenytoin (Schlafragmentierung)

Notiz. Nach Pinzon et al.[52].

Agitation aus. Patient:innen mit einem hypoaktiven Delir haben eine höhere Mortalitätsrate, aber jene, die überleben, haben ein besseres Outcome als solche mit einem hyperaktiven Delir [58]. Das hyperaktive Delir zeichnet sich durch gesteigerte motorische Unruhe und Rastlosigkeit sowie getriebenem, eventuell aggressivem, Verhalten aus. [55]

4.5.2 Risikofaktoren

Das Alter der Patient:innen, die Gabe von Sedativa, eine neurologische Diagnose, iatrogenes Koma sowie die Schwere der Erkrankung haben Einfluss auf die Delirentstehung [58]. Des Weiteren sind Alkohol- und Substanzmissbrauch, die Schwere der Co- und Vorerkrankungen, eine Demenz, psychische Erkrankungen sowie Delir in der Vergangenheit Risikofaktoren [17]. Ouimet et al [46] wiesen keinen Einfluss von Sedativa auf die Entstehung eines Delirs nach, es sei denn, sie wurden zur Induktion eines künstlichen Komas verwendet. In der Studie von Ely et al [23] wurden allerdings 98% der Patient:innen mit Delir Sedativa verabreicht. Es wurde nicht weiter nach der Höhe der Dosierung unterschieden. Waren die Patient:innen innerhalb der ersten 48h auf einer Intensivstation tief sediert, erhöhte sich das Delirrisiko signifikant [61]. Die Gabe von Opioiden stellte, bei Ely et al [24] umgerechnet auf eine Äquivalenzdosis von 17-79 mg Morphin pro Tag, einen Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs dar. Gerade die Gabe von Lorazepam beeinflusste die Entstehung signifikant ($p=0.001$) [46].

4.5.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Delirentstehung ist Bestandteil aktueller Forschung. Es gibt jedoch mehrere Hypothesen, wie ein Delir entstehen kann [27].

Inflammation und die Blut-Hirn-Schranke

Schäden im Endothel der Blut-Hirn-Schranke erhöhen deren Permeabilität für Immunzellen, Zytokine und Immunmodulatoren. Dort aktivieren sie Mikroglia, welche dann wiederum zu neuronaler und synaptischer Dysfunktion führen. Immunmodulatoren sind zum Beispiel die sogenannten peripheren mononukleären Blutzellen wie Lymphozyten und Monozyten. Beide zeigten in Experimenten an Mäusen eine Rolle in der Alzheimerentstehung [27]. In den peripheren mononukleären Blutzellen wer-

den die Clock-Gene hPer1 und hPer2 exprimiert. Beide haben einen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus. Interleukin-6 (IL-6) sorgt beispielsweise für eine Induktion der hPer1-Gen-Expression in Leberzellkarzinomen [5].

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress kann zu neuronaler Dysfunktion führen. Ist der Körper in einer Ausnahmesituation – wie während eines herzchirurgischen Eingriffs – ist das Gehirn besonders anfällig für Schäden durch oxidativen Stress [39]. Es wird erforscht, inwieweit Neopterin als Biomarker für die Vorhersage der Delirwahrscheinlichkeit dienen kann. Es konnte gezeigt werden, dass Neopterin im Plasma und Liquor bei Patient:innen mit postoperativem Delir erhöht ist [27].

Chronischer Stress

Chronischer Stress sorgt für eine Erhöhung der Glucocorticoid-Spiegel. Dieses spielt sowohl in der Regulation der Gen-Transkription, der Regulation der Gliafunktion, den Signalwegen der Zelle, der Struktur der Synapsen als auch dem Verhalten einer Person eine Rolle. Patient:innen zeigten in Studien postoperativ erhöhte Kortisol-Spiegel. Ist der Spiegel über einen längeren Zeitraum erhöht, führt das zu einer erhöhten Vulnerabilität der Neuronen im zentralen Nervensystem, der sogenannten „aberranten Stressantwort“ – einer fehlgeleiteten Immunantwort. [27]

4.5.4 Diagnostik

Besteht der Verdacht auf ein Delir, sollte, wenn möglich, eine Anamnese inklusive Medikamentenanamnese erfolgen. Mittels neurologisch-psychiatrischer Untersuchung können, in Kombination mit der Labordiagnostik und einer gegebenenfalls notwendigen zerebralen Bildgebung, organische und anderweitig psychiatrische Ursachen ausgeschlossen werden. Validierte Delir-Screening-Tools, wie die Confusion Assessment Method auf der Intensivstation (CAM-ICU), erleichtern die Diagnose [55]. Der CAM-ICU besitzt eine Sensitivität von 93–100 % eine Spezifität von 89–100 %) sowie ein hohes Ausmaß der Übereinstimmungen der Einschätzungsergebnisse bei unterschiedlichen Beobachtenden (= interrater reliability, $\kappa = 0.96$) [29]. Für beatmete Patient:innen bietet sich die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) an. Sie besitzt eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifi-

tät von 64 %. Mittels der ICDSC kann auch ein subsyndromales Delir erkannt werden [43]. Da sowohl Agitation als auch Schmerz in Verbindung zum Delir stehen, können diese mittels der Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) beziehungsweise durch eine Numerische Rating-Skala (NRS) erfasst werden.

4.5.5 Therapie

Eine engmaschige Überwachung der Vitalparameter, wie auf einer Intensiv- oder Intermediate Care Station, bietet eine Grundlage zur Einschätzung der Wirksamkeit einer (medikamentösen) Therapie. Auslösende Faktoren wie Schmerz, Infektion, Sedierung und Polymedikation sollen überprüft werden [58, 55]. Natürlich ist auch die Behandlung der Grundkrankheit eine entscheidende Säule [61].

Nicht-medikamentöse Therapie

Die Ziele der nicht-medikamentösen Therapie sind die Reorientierung, die kognitive Aktivierung und das Ausschalten der auslösenden Umgebungsfaktoren. So helfen bei der Therapie bereits das Zuteilen einer Bezugspflege, das Einhalten der Schlafhygiene (um einen geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus herzustellen) eine ruhige, gut beleuchtete Umgebung, das Verwenden von Seh- und Hörhilfen, das Überprüfen der Medikation auf unnötige oder delirfördernde Arzneimittel, die Reorientierung durch beispielsweise eine leicht lesbare Uhr oder die Anzeige des Wochentages und der Besuch von Angehörigen oder nahestehenden Personen. Auch die regelmäßige Kontrolle von einliegenden Kathetern sowie die Suche nach möglichen Infektionsherden sollte stattfinden. [55]. In einer Metastudie beschrieben Hsieh et al. [36] eine signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Delirs um 53 % (*Odds Ratio 0,47*), wenn nicht-medikamentöse Präventionsmaßnahmen durchgeführt wurden. Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus verkürzte sich zwar, genauso wie eine Verbesserung des kognitiven Outcome festgestellt wurde, jedoch erreichten beide keine Signifikanz.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem Schweregrad und der Form des Delirs.

1. *unkompliziertes hyperaktives Delir*
Melperon 25–50 mg 1–3× täglich oder Pipamperon 12–40 mg 1–2× täglich
2. *bei überwiegend nächtliche Ausprägung*
Pipamperon bevorzugen
3. *Alkoholentzugsdelir*
Pipamperon mit Lorazepam bzw. Clonazepam 3–4× täglich 1 mg p.o.
4. *bei geriatrischen Patient:innen*
Vermeiden von Benzodiazepinen
5. *bei inhaltlichen Denkstörungen*
hochpotente Neuroleptika
6. *schweres Delir und eine orale Applikation ist nicht möglich*
i.v.-Kombinationstherapie von Diazepam oder Midazolam mit Haloperidol
(CAVE: Monitorüberwachung notwendig!)

Begleitmedikation

1. *bei Exsikkose*
angepasste i.v. Flüssigkeitszufuhr (eventuell exakte Bilanzierung)
2. *um Elektrolytveränderungen auszugleichen*
Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
3. *bei Vitamin B1 Mangel (vor allem bei Alkoholmissbrauch)*
Prophylaxe der Wernicke-Enzephalopathie mit Thiamin, 3× 50–100 mg/d p.o.
über 7–14 Tage

Aus der S1-Leitlinie zu "Delir und Verwirrheitszuständen inklusive Alkoholentzugsdelir"[55].

Bei der medikamentösen Therapie ist immer zu beachten, dass viele der Antipsychotika und Sedativa auch den gegenteiligen Effekt hervorrufen können und somit ein Delir begünstigen [29]. Die Gabe von Melatonin wurde in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. So kam man entweder zu dem Schluss, dass die Gabe

keinen Einfluss auf eine Delirentstehung hatte [37, 71] oder dass die Gabe doch pro-
tektiv sein könne [31]. Jedoch scheint letzteres an den spezifischen Eigenschaften
des untersuchten Medikamentes Ramelteon zu liegen. Dieses besitzt eine höhere
Affinität zu den MT₁- und MT₂-Rezeptoren und eine höhere Halbwertszeit als ver-
gleichbare Präparate [61]. Beim Auftreten von Delir vermindert laut Kamdar et al.
[38] die Gabe von Benzodiazepinen die Teilnahme von Patient:innen an der mobili-
sierenden Physiotherapie.

4.5.6 Folgen

Delir, Analgesie und Sedierung haben einen signifikanten Einfluss auf das Langzeit-
Outcome der Patient:innen [43]. Patient:innen mit einem Delir zeigten post-stationär
eine kognitive Einschränkung. Gerade Schlafstörungen nehmen hier Einfluss. Mehr
als die Hälfte der Patient:innen mit Delir leiden auch nach der Entlassung noch an
Schlafstörungen [61]. Jedoch scheinen Vorerkrankungen, die die Kognition betra-
fen, Einfluss auf das kognitive Outcome zu nehmen [70]. Dabei war relevant, wie
lange das Delir andauerte. So bewirkte ein fünftägiges Delir im Vergleich zu einem
einen Tag andauernden eine signifikante Verschlechterung des kognitiven Outco-
mes nach drei ($p = .020$) beziehungsweise 12 Monaten ($p = .030$) [30]. Trat während
des Aufenthalts auf der Intensivstation ein Delir auf, verlängerte sich dieser signifi-
kant, erhöhte sich die Länge des gesamten Krankenhausaufenthalts (Median zehn
Tage [23]) und stieg die Mortalitätsrate ($p < .001$ [23]) [46, 70, 52, 61]. Puriwat To-
aditthep et al. [2] bestätigten 2023 eine höhere Mortalitätsrate zwölf Monate nach dem
Aufenthalt auf der Intensivstation mit 44,1 % in der Kohorte mit Delir gegen 18,3 %
in der Kohorte ohne Delir ($p < .001$) [29]. Da die Behandlung deliranter Patient:innen
intensiver ist als bei jenen ohne Delir, besteht für diese Patient:innen ein höherer
Pflegeaufwand. Aldecoa und sein Team analysierten 1.568 Studien und wiesen un-
ter anderem einen höheren Kostenaufwand durch postoperatives Delir nach [3].

4.5.7 Prävention

Die nicht-medikamentöse Delirprävention entspricht im Wesentlichen den Punkten
der Delirtherapie. Besteht der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für eine Delirentste-
hung, sollte die Medikation überprüft und eventuell delirogene Medikamente redu-
ziert oder abgesetzt werden. Hilfreiche Adressen sind die PRISCUS-Liste [54] oder

die FORTA-Liste [66]. So kann das Verwenden von Dexmedetomidin anstelle von Benzodiazepinen die Wahrscheinlichkeit der Delirentstehung verringern [58, 61]. Bei älteren Menschen sollte auf stark anticholinerge Medikamente verzichtet werden. Hier sind gerade Hypnotika und Erkältungsmedikamente relevant, da diese häufig Antihistaminika wie Diphenhydramin oder Doxylamin enthalten. Es sollte sowohl eine Reizüberflutung als auch eine Reizdeprivation vermieden werden. Eine pflegerische sowie therapeutische Bezugsperson sowie der regelmäßige Kontakt zu Angehörigen schaffen einen sicheren Rahmen. Eine Mangelernährung sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollte eine Frühmobilisation, zumindest aber ein mehrfaches Aufsitzen am Tag stattfinden. Das Ziel ist eine mehrmals tägliche physische und kognitive Aktivierung [55].

Katheter und Fixierungen sollten zeitnah entfernt werden. Um die Sinnesabschirmung zu verringern, sollten die vor der Operation genutzten Hör- und Sehhilfen angeboten werden. All die genannten Präventionsmaßnahmen verringern das Risiko für die Entstehung eines Delirs signifikant [61]. Medikamentös sollte der Wasserhaushalt so früh wie möglich ausgeglichen und die Elektrolyte kontrolliert werden [29]. Um den Schlaf und damit die Erholung und Regeneration zu fördern, sollte das Zimmer in der Nacht möglichst dunkel gehalten und die Patient:innen nur für die nötigsten Interventionen geweckt werden. Bani Younis et al. eine Verbesserung des Schlafes auf der Intensivstation, wenn Schlafmaske und Ohropax verwendet wurden [6]. Sollte eine dauerhafte Sedierung notwendig sein, ist Propofol das Mittel der Wahl [70]. Die nicht-medikamentösen Maßnahmen können das Risiko der Entstehung eines Delirs um bis zu 44 % senken [36]. In einer prospektiven Observationsstudie zeigten Luetz et al. [44], dass eine entsprechende Anpassung der Räume auf der Intensivstation für eine signifikant geringere Delirentstehung sorgte ($p = .012$). Die Räume bekamen ein Deckenlicht-Element, welches Tageslicht simulieren sollte, erhielten eine verbesserte Raumakustik und sie wurden hinsichtlich der täglichen Abläufe und Prozesse effizienter gestaltet.

4.6 Herzchirurgische Eingriffe

4.6.1 Allgemeines

Die Herzchirurgie befasst sich mit operativen Eingriffen am Herzen sowie den großen herznahen Gefäßen [18]. Diese Eingriffe dauern meist mehrere Stunden. Die häufig-

sten Operationen sind hier Bypässe und der Herzklappenersatz. Aber auch herznahe Aortendissektionen, Tumore oder die Korrektur angeborener Herzfehler zählen zu den herzchirurgischen Eingriffen. Unter Umständen wird eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigt, um die Funktion des Herzens und der Lunge währenddessen aufrechtzuerhalten [33].

4.6.2 Herzchirurgische Eingriffe, Schlafstörungen und Delir

Das Delir ist eine häufige postoperative Komplikation. Bei größeren chirurgischen Eingriffen, wie beispielsweise einer Bypassoperation, werden große Gewebeareale verletzt. Solche Verletzungen fördern die Freisetzung von damage-associated molecular patterns (DAMPs), wie High Mobility Group Box - 1 (HMGB1), S100-Proteine, Nucleinsäuren. Diese Entzündungsmediatoren greifen an den gleichen Rezeptoren an, wie die pathogen-associated patterns (PAMPs) und aktivieren so die Immunantwort und dadurch neuroinflammatorische Veränderungen. Diese begünstigen, wie oben beschrieben, wahrscheinlich die Delirentstehung [3]. Azama et al. [5] erforschten in ihrer Studie von 2007 einen Zusammenhang zwischen großen Operationen bei Krebspatient:innen und einer Veränderung der Expressierung und in Folge dessen der Acrophase der Clock-Gene hPer1 und hPer2. Demnach verschob sich die Acrophase von hPer1 von 6:19 Uhr \pm 1:50h auf 13:59 Uhr \pm 0:59h ($p = .0003$) sowie von 7:47 Uhr \pm 1:27h auf 12:33 Uhr \pm 1:30h ($p = .0043$). Die Acrophase von hPer2 verschob sich von 5:01 Uhr \pm 2:59h auf 19:30 Uhr \pm 2:15h ($p = .0001$) sowie von 6:49 Uhr \pm 1:59h auf 13:39 Uhr \pm 3:06h ($p = .0171$). Da die Clock-Gene über den **nsc!** (**nsc!**), wie oben erwähnt, die Melatoninausschüttung beeinflussen, wird so auch das Schlafverhalten beeinflusst. Nicht nur die Expressierung der Clock Genes zeigte Veränderungen, auch bei Patient:innen mit postoperativem Delir konnten Shigeta et al. zwei unterschiedliche Outcomes nachweisen [63]. Gab es im postoperativen Verlauf, zusätzlich zum Delir, keine weiteren Komplikationen, stieg die Melatoninkonzentration in der Nacht nicht an. Traten zusätzlich Komplikationen auf, stieg die Melatoninkonzentration in der Nacht über die Norm an und sank auch im Tagesverlauf nur unzureichend wieder ab. Kam es zu einer Sepsis, so stieg die Melatoninkonzentration auch nach Überstehen selbiger noch weiter an. Entsprechend war auch eine erhöhte Menge von Melatoninabbauprodukten im Urin nachweisbar. Mit hoher Zytokinlast folgten auch die Clock Genes keiner Rhythmizität mehr [1].

4.6.3 Schlaf und Delir auf der Intensivstation

Wie Ouimet et al. 2007 [46] bereits schrieben, reichen die Angaben über die Häufigkeit eines Delirs bei kritisch Kranken von 11–30 % bis hin zu 80 %. Diese Unterschiede könnten aus den unterschiedlichen Definitionen von Delir, unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Teilnehmende oder unterschiedlichen Screening-Methoden resultieren [46]. Beatmete Patient:innen sind statistisch häufiger betroffen [61]. Eine Operation und der anschließende Aufenthalt auf der Intensivstation bringen Veränderungen der inneren und äußeren Homöostase mit sich. Zum einen die Folgen der Operation, wie Blutverlust, die Gabe von Infusionen, invasive Beatmung und körperliche Veränderungen aber auch postoperative Komplikationen [5]. Diese Veränderungen haben einen negativen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus und damit Schlaf und Erholung. Den größten Störfaktor hatten optische und akustische Ereignisse. Zudem fanden Pinzon et al. heraus, dass pro Patient:in pro Nacht im Durchschnitt 42,6 Ereignisse festgestellt werden. Ereignisse sind beispielsweise das Legen von neuen Verweilkanülen, Visiten oder das Überprüfen von Vitalparametern [52]. In 20 % der Fälle mit Schlafstörung führte eine Reduzierung der Umgebungslautstärke zu einer höheren Schlafqualität [49].

Auf der Intensivstation soll die Überwachung der Patient:innen gewährleistet werden. Dazu ist meist eine Vielzahl an Monitoren, Geräten und Schläuchen sowie Kabeln um und an den Patient:innen notwendig. Dies sorgt für ungewohnte Sinneseindrücke, eingeschränkte Bewegungsfreiheit und infolgedessen für einen gestörten Schlaf. Dieser hat wiederum Einfluss auf die zelluläre und humorale Immunantwort, die Proteinbiosynthese und dadurch auf die Organfunktionen und Delirentstehung [29, 49]. Die konstante Lichteinwirkung auf der Intensivstation stört den zirkadianen Rhythmus im Hypothalamus und führt infolgedessen zu ZNS-Dysfunktionen und Schlafstörungen [12]. Schlafmangel greift im Gehirn die gleichen Regionen an, die bei Patient:innen mit Delir eine Schädigung aufweisen können. Hierzu zählen der präfrontale Cortex, der posteriore Parietalcortex, der Nucleus caudatus und der Hypothalamus [70]. Es wird zudem vermutet, dass eine erhöhte dopaminerge und eine verminderte cholinerge Innervation für die klinische Symptomatik des Delirs verantwortlich sind [68]. Postoperativ sorgt ein verminderter Melatoninspiegel für eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus [5, 52]. Neben den aktiven Eingriffen rund um die Patient:innen, erhöhen auch Einflüsse, wie eine maschinelle Beatmung die Ent-

stehung eines postoperativen Delirs. Dabei liegt die Inzidenz, je nach chirurgischen Eingriffen, zwischen 5,1 % und 52,2 % [47]. Auch die Art der Beatmung hat Einfluss auf den Schlaf. So scheint ein druckunterstützter Modus (Pressure support ventilation, PSV) mehr Disruptionen hervorzurufen, als etwa der druckkontrollierte Modus (assistet pressure controlled ventilation, APCV) oder jener, bei dem ein Atemhub durch eine Zwerchfellkontraktion getriggert wird (neurally adjusted ventilatory assist, NAVA) [52].

5 Studiendesign

Die „Waldstudie“ ist eine prospektive, klinische Interventionsstudie (Pilotstudie). Es wurde die Anwendbarkeit und die Effekte einer chronotherapeutischen, beruhigenden und orientierenden einwöchigen Waldvideo-Projektion (12h/Tag) auf der Intensivstation 3C des Landeskrankenhauses Graz untersucht. Hierbei wurden Symptome des postoperativen Delirs, des Stress, der Schmerzwahrnehmung und Stimmung sowie chronobiologische und molekularbiologische Parameter von Patient:innen nach einem herzchirurgischen Eingriff im Vergleich zu Kontrollproband:innen betrachtet. Die Studie sowie Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte nach Informed Consent sowie unter Beachtung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki (in der revidierten Fassung von Fortaleza 2013). Die Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes und des steiermärkischen Krankenanstaltengesetzes wurden eingehalten. Die Durchführung der Studie erfolgt mit Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Ethikkommissionsnummer: 32-652 ex 19/20).

5.1 Studienablauf

Die Studie wurde mit einem Patient:innenkollektiv der „Intensiv Herz/Transplant C“ am LKH-Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Es nahmen 86 Patient:innen teil, diese waren wie folgt auf die unterschiedlichen Kohorten aufgeteilt: Wald ($N=27$), Licht ($N=29$), Kontrolle ($N=30$). Präoperativ erfolgten die Aufklärung sowie eine schriftliche Einwilligungserklärung. Je nach verfügbarem Bettenplatz erfolgte postoperativ die Zuteilung in die drei Kohorten: Waldprojektion, Tageslichttherapie (Lichttherapieplöschung VitalSky von Philips [22]), Kontrollgruppe. Unverblindet erhielten die Patient:innen der Interventionsgruppe postoperativ über eine Woche, 12 Stunden täglich

von 7–19 Uhr, ein Waldvideo projiziert. Melatonin- und Tryptophanwerte wurden täglich gemessen. Der Delirscore CAM-ICU wurde ebenfalls täglich von den diensthabenden Intensivmediziner:innen protokolliert. Der ICDSC wurde zweimal täglich vom Pflegepersonal erhoben. Des Weiteren wurden folgende Skalen betrachtet: Beck-Depressions-Inventar (BDI) (vor OP zu V1 und nach 7 Tagen bei V7) und PSQI. Ebenso diese Covariaten: Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Medikation (Dosis aller Medikamente zu Studien-Start und -Ende), Alkoholkrankheit (ja, nein) sowie weitere delirogene Faktoren und somatische Diagnosen.

5.2 Studienpopulation

5.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

5.3.1 Einschlusskriterien

Die Patient:innen mussten folgende Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:

- Schriftliche Einwilligung nach vorangegangener schriftlicher und mündlicher Aufklärung (Informed Consent Form; Biobank Informed Consent)
- Patient:innen nach einem herzchirurgischen Eingriff
- Alter zwischen 18 und 90 Jahren

5.3.2 Ausschlusskriterien

Traf einer der folgenden Punkte auf die Patient:innen zu, galt dies als Ausschlusskriterium:

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Schwere aktive Drogenabhängigkeit (i.e.L. Alkohol, Benzodiazepine, Morphine)
- Andere derzeit aktive schwere psychische/ hirnorganische Erkrankung (Epilepsie, Gehirntumor...)
- St.p. schweres Schädel-Hirn Trauma / Gehirnoperation
- Angeborene/ frühkindlich erworbene Intelligenzminderung
- Mittelgradige / schwere Demenz (ab MMSE 20)

5.3.3 Drop-Out Kriterien

Mit dem Zutreffen einer dieser Punkte, fielen die Patient:innen ebenfalls aus der Studienpopulation:

- Zurückziehung der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten/ die Patientin
- Vorzeitiger Studienabbruch
- Unvollständiges Ausfüllen der Formulare

Patient:innen welche bereits nach weniger als sieben Tagen die Intensivstation verlassen, werden nicht als Drop-out gewertet, sondern in der Datenauswertung mitberücksichtigt. Die letzte Visite fand in diesem Fall an der nachbehandelnden Station statt.

5.4 Waldvideo

Das an die Wand projizierte Video zeigte eine Wald-Szene mit der Bewegung der Sonne, den Wolken und Blättern im zirkadianen Rhythmus. Es wurden Vogelgezwitscher und Geräusche des Waldes abgespielt. Die Dynamik des natürlichen Tagesablaufs sollte durch die Videoprojektion in die Zimmer gebracht werden und dadurch eine Anbindung der intrinsischen biologischen Rhythmen an die Außenrhythmik fördern. Das Ziel war die aktive Verstärkung der endogenen Rhythmik durch exogene Faktoren.

5.5 VitalSky

Täglich von 7–21 Uhr wurde die Lichttherapielösung VitalSky von Philips [22] (1900 Lux) mit an die Tageszeiten adaptierter Helligkeit an den Decken der Patient:innen-Zimmern angeschaltet.

5.6 Tryptophan

Zu den Messzeitpunkten wurde eine Blutprobe in grünen Citrat-Plasmaröhrchen abgenommen. Das Plasma wurde isoliert und zusammen mit Buffy Coat aus Blut in der Biobank der Medizinischen Universität gelagert, bis es im Labor von Assoz.-Prof.

Mag. Dr.rer.nat. Johanna M. Gostner am Institute of Medical Biochemistry der Medizinischen Universität Innsbruck analysiert wurde. Der Tryptophan-Metabolismus einschließlich Melatonin- und Tryptophan-Kynurenin-Metaboliten wurde im Plasma mittels LC-MS/MS analysiert.

5.7 Herzchirurgische Eingriffe

Als herzchirurgische Eingriffe zählten für diese Studie jene, die offen durchgeführt worden sind. Offen, also mit Zugang über das Sternum unter Einsatz eines Rippen spreizers.

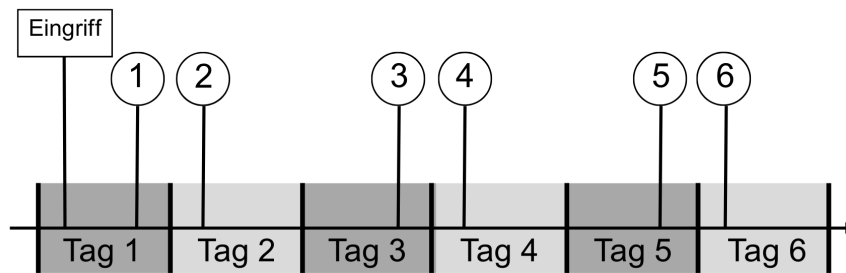
5.8 Schlafqualität

Der PSQI diente zur vergleichbaren Erfassung des qualitativen Schlafempfindens sowie der Ausprägung von subjektiven Schlafstörungen. Der Fragebogen kann in zwei Bereiche unterteilt werden. 19 Fragen, welche die Teilnehmenden selbst ausfüllen, und fünf Fragen, welche vom betreuenden Personal ausgefüllt werden. Letztere fließen nicht mit in die Beurteilung ein. Die 19 Fragen werden aufgeteilt in folgende Komponenten: Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit. Jede Frage kann mit einer Einschätzung von 0 bis 3 beantwortet werden. Die Gesamtpunktzahl gibt Aufschluss über das Vorliegen einer Schlafstörung. Der Schlaf wird als „gut“ bei einer Punktzahl bis 5, als „schlecht“ bei einer Punktzahl zwischen 6 und 10 und als „chronisch schlecht“ bei einer Punktzahl über 10 gewertet [53]. Der PSQI-Bogen kann im Anhang angeschaut werden.

6 Methodik

Die Probennahme erfolgte zu sechs Messzeitpunkten. Der erste Zeitpunkt war noch am Tag des Eingriffs um 22 Uhr. Zeitpunkt zwei am nächsten Tag um 5 Uhr. Zeitpunkt drei wieder einen Tag später um 22 Uhr, Zeitpunkt vier einen weiteren Tag verschoben um 5 Uhr, Zeitpunkt fünf am darauffolgenden Tag um 22 Uhr und der letzte Messzeitpunkt sechs dann wieder einen Tag später um 5 Uhr (Abbildung 2).

Abbildung 2. Zeitpunkte der Probennahme auf Zeitstrahl. Eigene Abbildung.



6.1 Labormethoden

Die Bestimmung der Tryptophanwerte wurde im Labor von Assoz.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Johanna M. Gostner des Institute of Medical Biochemistry der Medizinischen Universität Innsbruck mittels LC-MS/MS durchgeführt.

6.1.1 Flüssigchromatographie (LC)

Die Flüssigchromatographie ist eine physikalische Trennmethode, bei der einzelne Partikel, die in einer mobilen Phase enthalten und gemischt sind, aufgetrennt werden können. Die mobile Phase ist eine Flüssigkeit, die eine Strecke durch eine stationäre Phase zurücklegt und in der unterschiedliche Partikel unterschiedlich weit mittransportiert werden. Die stationäre Phase hängt von der Art der LC ab und kann zum Beispiel ein Gel oder Harz sein. Je nachdem wie stark ein Partikel nun mit der stationären Phase interagiert, legt es eine Strecke schneller oder langsamer zurück und wird demnach zu einem früheren beziehungsweise späteren Zeitpunkt am Ende der stationären Phase detektiert [34].

6.1.2 Massenspektrometrie (MS)

Mithilfe der Massenspektrometrie werden Moleküle anhand ihrer Masse analysiert. Das Massenspektrometer besteht aus Ionenquelle, Analysator und Detektor. Zunächst wird die zu untersuchende Substanz in ihre Gasphase überführt und ionisiert. Diese Ionen werden durch ein elektrisches Feld stark beschleunigt und in den Analysator geleitet. Dort werden die Ionen nach dem Verhältnis ihrer Masse zu ihrer Ladung sortiert und mit dem Detektor registriert [19].

6.1.3 LC-MS/MS

LC-MS/MS steht für „Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie / Massenspektrometrie“. Ein Verfahren bei dem eine Flüssigchromatographie-Einheit mit mehreren Massenspektrometern kombiniert wird. Zunächst erfolgt die Auftrennung der zu analysierenden Moleküle (Analyten) durch die LC, dann werden die einzelnen Analyten im Massenspektrometer ionisiert und fragmentiert. Dazu wird im ersten Massenspektrometer eine elektrische Ladung angelegt, die es erlaubt spezifische Analyten in Richtung des Detektors zu leiten und andere daran vorbei fliegen zu lassen. Im zweiten Massenspektrometer werden die Ionen mittels eines Argonstroms fragmentiert. Diese Fragmentierung ist Molekül-spezifisch. Durch die auch hier angelegte Spannung gelangen wieder nur bestimmte Fragmente zum Detektor. Dort werden die eintreffenden Ionen in ein elektrisches Signal umgewandelt, welches direkt proportional zur Konzentration der zu bestimmenden Substanz ist. Die LC-MS/MS ist sehr spezifisch und minimiert Störfaktoren sowie die Probenvorbereitungszeit [41, 45].

6.2 Statistische Analyse

Für die statistischen Berechnungen der Diplomarbeit wurde SPSS Version 30.0.0 (SPSS Inc., an IBM Company) verwendet. Mittels der Mixed analysis of variance (Varianzanalyse) (ANOVA) wurde die Wirksamkeit der Behandlung mit einer Tageslichtlampe (VitalSky [22]) beziehungsweise mit dem Waldvideo über einen gegebenen Zeitraum überprüft. Der Innersubjektfaktor ist gegeben durch die verschiedenen Messpunkte über die Zeit. Der Zwischensubjektfaktor ist durch die unterschiedlichen Gruppen gegeben. Um eine Mixed ANOVA durchführen zu können, müssen folgende Voraussetzungen überprüft werden [32]: Normalverteilung der Variablen, Fehlen von Ausreißern, Gleichheit der Kovarianzmatrizen, Sphärizität sowie die Gleichheit der Fehlervarianzen. Multivariate Tests, wie Wilks-Lambda, beschreiben die Gruppenunterschiede bei Kombination der abhängigen Variablen zu einer neuen, zusammengesetzten Variable. Dadurch werden die Unterschiede im zeitlichen Verlauf maximiert.

7 Ergebnisse

7.1 Stichprobenbeschreibung

Das Patient:innen-Kollektiv teilte sich wie folgt auf die unterschiedlichen Gruppen auf: In allen Gruppen fanden sich mehr männliche Teilnehmende als weibliche (Tabelle 2). Statistisch erkrankten allerdings auch mehr männliche Personen am Herzen [64]. Die Kontrollgruppe war mit durchschnittlichen 66,66 Jahren die jüngste Kohorte, die Waldgruppe mit 71,41 Jahren die älteste. Dazwischen die Lichtgruppe mit 67,29 Jahren (Tabelle 2). Mit BMI-Werten zwischen 27,26 (Kontrollgruppe) und 27,94 (Lichtgruppe) lagen alle Kohorten im ähnlichen Bereich (Tabelle 2).

Der größte Impact von gerauchten Zigaretten fand sich in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 239,75 Packyears. Licht- und Waldgruppe lagen beide ähnlich bei 75,38 beziehungsweise 77,33 Packyears (Tabelle 2).

Tabelle 2. Basischarakteristika der Gruppen

	Kontrolle (N = 20)	Licht (N = 18)	Wald (N = 17)
Geschlecht			
weiblich (N)	7	8	7
männlich (N)	13	10	10
Alter (M) [Jahre]	66,66	67,29	71,41
Gewicht (M) [kg]	79,88	83,17	77,8
Größe (M) [cm]	171,7	172,75	168,4
BMI (M) [kg/m ²]	27,26	27,94	27,37
Rauchen (M) [py]	239,75	75,38	77,33

Notiz. Geschlechterverteilung, Alter, Gewicht, Größe, BMI und Packyears

Tabelle 3. Alkoholkonsum in den Gruppen

Alkoholkonsum	Kontrolle (N = 20)	Licht (N = 18)	Wald (N = 17)
nie (N, %)	7 (35,0)	8 (44,4)	7 (41,2)
besondere Anlässe (N, %)	4 (20,0)	1 (5,6)	3 (17,6)
gelegentlich (N, %)	2 (10,0)	4 (22,2)	2 (11,8)
mehrmals wöchentlich (N, %)	2 (10,0)	0 (0)	2 (11,8)
mehrmals täglich (N, %)	5 (25,0)	0 (0)	1 (5,9)
fehlend (N, %)	0 (0)	5 (27,8)	2 (11,8)

In der Lichtgruppe fanden sich mit acht Personen die meisten Personen, die nie Alkohol konsumierten. Auch war es die Lichtgruppe, in der niemand öfter als „gelegentlich“ Alkohol trank (Tabelle 3). Jedoch fehlte hier auch von fünf Personen die Angabe. In der Kontrollgruppe hingegen war der Alkoholkonsum am größten (Tabelle 3). In der Waldgruppe waren genauso viele nie-Alkohol-Trinkende und auch insgesamt der Alkoholkonsum niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

7.2 Ergebnisse PSQI

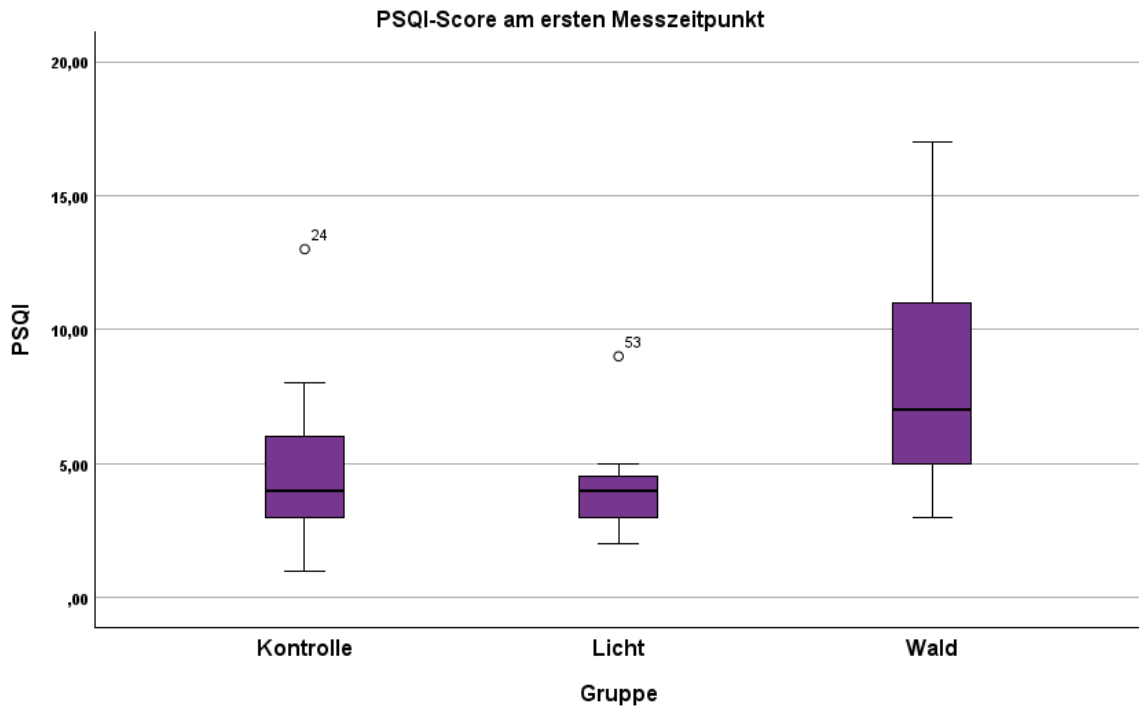
Die Samplegröße ist zu beiden Messzeitpunkten gleich groß (*Kontrolle N=13, Licht N=8, Wald N=9*).

Tabelle 4. PSQI - Deskriptive Statistik

	Kontrolle (N = 13)	Licht (N = 8)	Wald (N = 9)
PSQI_GES_V1 (MW, SD)	5,00 (3,11)	4,25 (2,19)	8,44 (4,90)
PSQI_GES_V3 (MW, SD)	8,69 (3,20)	4,75 (3,06)	10,33 (4,58)

Notiz. Durchschnittliche PSQI-Scores zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Abbildung 3. PSQI-Scores vor dem operativen Eingriff



Notiz. Aufgeteilt nach Gruppen. Ein höherer Wert entspricht einer schlechteren Schlafqualität.

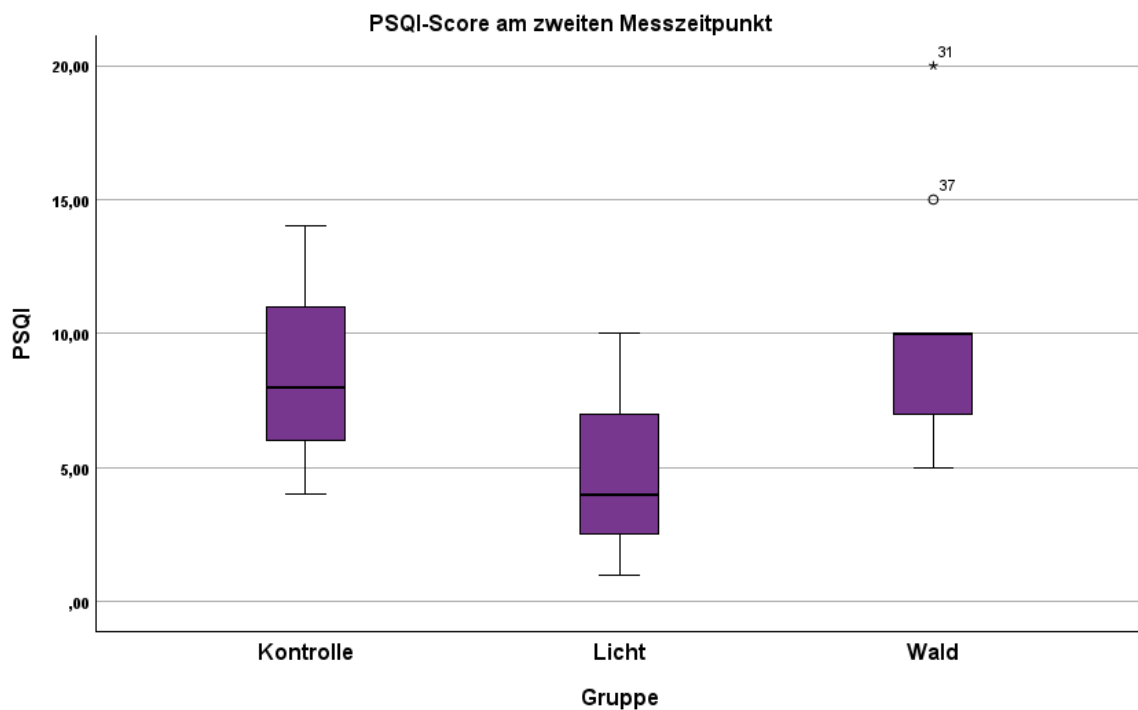
In der Waldgruppe bestand zum ersten Messzeitpunkt eine schlechtere Schlafqualität ($MW= 8.44$, $SD= 4.90$) als in den Gruppen Kontrolle ($MW= 5$, $SD= 3.11$) und Licht ($MW= 4,25$, $SD= 2.18$) (Tabelle 4). Die Lichtgruppe beinhaltet die Personen mit der besten Schlafqualität ($MIN= 2$, $MAX= 9$), gefolgt von der Kontrollgruppe ($MIN= 1$, $MAX= 13$) und der Waldgruppe ($MIN= 3$, $MAX= 17$) (Abbildung 3).

Zum zweiten Messzeitpunkt sank die Schlafqualität in allen Gruppen. Kontrolle: $MW= 8.69$, $SD= 3.20$, Licht: $MW= 4.75$, $SD= 3.06$ Wald: $MW= 10.33$, $SD= 4.58$ (Tabelle 4). Die Waldgruppe schnitt hier am schlechtesten ab ($MIN= 5$, $MAX= 20$). In der Lichtgruppe lag das Minimum bei 1 und das Maximum bei 10 und in der Kontrollgruppe bei 4 und 14 (Abbildung 4).

7.2.1 Mixed ANOVA

Die Voraussetzungen für eine Mixed ANOVA-Analyse wurden wie folgt überprüft: Bis auf die Lichtgruppe zum ersten Messzeitpunkt sind alle Kohorten zu beiden Messzeitpunkten normalverteilt. Es gab keine relevanten Ausreißer. Der Box-Test

Abbildung 4. PSQI-Scores bei Abschluss



Notiz. Aufgeteilt nach Gruppen. Ein höherer Wert entspricht einer schlechteren Schlafqualität.

auf Gleichheit der Kovarianzmatrizen ist nicht signifikant. Somit ist die Homogenität der Kovarianzmatrizen gegeben. Die Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test überprüft und als gegeben angesehen. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen ist basierend auf dem Mittelwert nicht signifikant und somit auch diese Voraussetzung erfüllt.

Die Voraussetzungen für eine Mixed ANOVA-Analyse sind damit gegeben.

Multivariate Tests nach Wilks-Lambda ergaben einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (Tabelle 5) ($F(1,27) = 14.011, p < 0.001, \eta^2 = .342$). Für die Gruppe zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt ($F(2,27) = 3.122, p = .060, \eta^2 = .191$). Ein Test auf Innersubjekteffekte nach Greenhouse-Geisser bestätigte die Werte ($F(1,27) = 14.011, p < 0.001, \eta^2 = .342$). Der Test auf Zwischensubjekteffekte zeigte keinen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit.

Insgesamt zeigte die Lichtgruppe die geringste Verschlechterung der Schlafqualität (+0.5 Punkte), jedoch schlief diese Gruppe auch zum ersten Messzeitpunkt bereits am besten. Die größte Differenz mit 3.92 Punkten zeigte sich in der Kontrollgruppe. Es gab eine Verschlechterung von +1.99 Punkten in der Waldgruppe ($F(1,27) = 14.011, p < 0.001, \eta^2 = .342$).

Tabelle 5. PSQI - Multivariate Tests^a

Effekt	Wert	F	Hypoth. dF	Fehler dF	Signif.	partielles Eta- Quadrat
Zeit						
Wilks-Lambda	.658	14,011 ^b	1,000	27,000	<.001	.342
Zeit*Gruppe						
Wilks-Lambda	.812	3,122 ^b	2,000	27,000	.060	.188

Notiz. Test auf Signifikanz der Veränderung über die Zeit und der Unterschiede zwischen den Gruppen. Berücksichtigt wurde der Test nach Wilks-Lambda.

^a. Design: Konstanter Term + Gruppe, Innersubjektdesign: Zeit

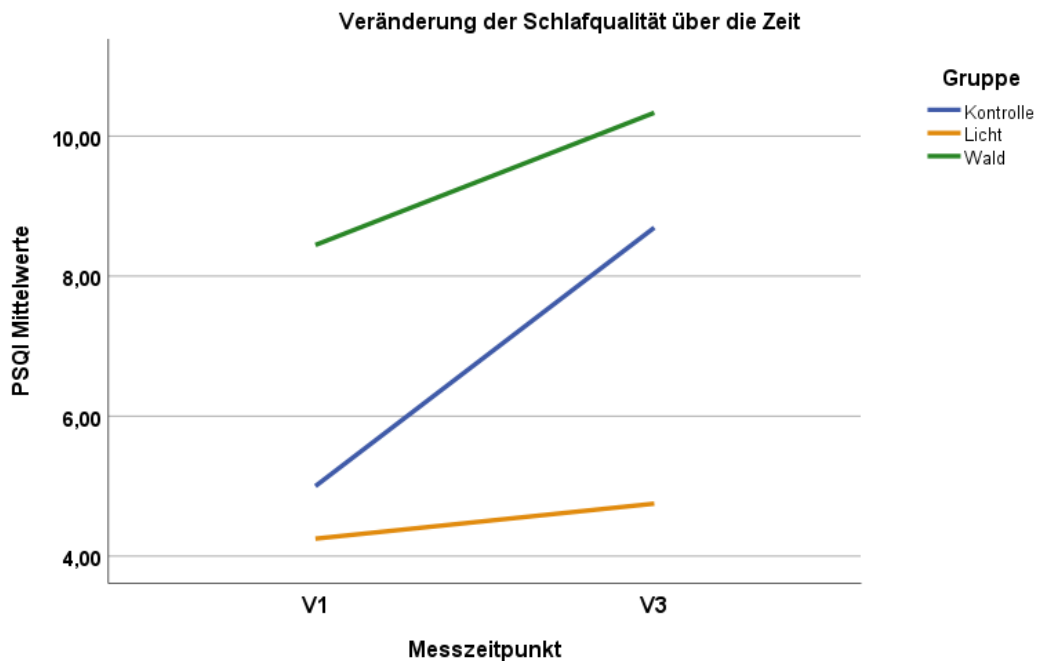
^b. Exakte Statistik

Tabelle 6. PSQI - Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	Typ III Quadrat- summe	dF	Mittel der Qua- drate	F	Signif.	partielles Eta- Quadrat
Zeit						
Greenhouse-Geissler	59,069	1,000	59,069	14,011	<.001	.342
Zeit*Gruppe						
Greenhouse-Geissler	26,321	2,000	13,160	3,122	.060	.188
Fehler (Zeit)						
Greenhouse-Geissler	133,829	27,000	4,216			

Notiz. Test der Innersubjekteffekte, die Veränderung über die Zeit, auf Signifikanz. Berücksichtigt wurde der Test nach Greenhouse-Geissler.

Abbildung 5. Veränderung der PSQI-Werte zwischen den Messzeitpunkten



Notiz. V1 = vor dem operativen Eingriff
V3 = nach dem operativen Eingriff

7.3 Ergebnisse Tryptophan

Die Samplegröße für die Auswertung der Tryptophan-Werte ist kleiner als jene des PSQIs (*Kontrollgruppe* $N = 4$, *Licht* $N = 7$, *Wald* $N = 5$).

7.3.1 Mixed ANOVA

Die Voraussetzungen für eine Mixed ANOVA-Varianzanalyse wurden berechnet und als gegeben angesehen. Es wurden die gleichen Tests durchgeführt, wie in der PSQI-Analyse, daher wurde hier auf das Anführen der Tabellen verzichtet. Die Mixed ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt über die Zeit ($F(5,9) = .258$, $p = .925$, $Eta = .125$). Siehe Tabelle 7 und Tabelle 8.

In der Kontrollgruppe war der durchschnittliche Ausgangswert des Tryptophan bei $45,01 \mu\text{mol/l}$ im Vergleich zur Wald- und Lichtgruppe am höchsten ($42,05 \mu\text{mol/l}$ und $35,31 \mu\text{mol/l}$). Die Tryptophanwerte der Kontrollgruppe sanken vom ersten auf den zweiten Messzeitpunkt auf $31,89 \mu\text{mol/l}$. Bis zum vierten Messzeitpunkt stiegen die Werte auf $10,63 \mu\text{mol/l}$ wieder an. Im Verlauf der fünften und sechsten Messung fiel der Tryptophanwert wieder auf $35,71 \mu\text{mol/l}$. In der Licht- und Waldgruppe stiegen

Tabelle 7. Tryptophan - Multivariate Tests^a

Effekt	Wert	F	Hypoth. dF	Fehler dF	Signif.	partielles Eta- Quadrat
Zeit						
Wilks-Lambda	.875	.258 ^b	5,000	9,000	.925	.125
Zeit*Gruppe						
Wilks-Lambda	.356	1,218 ^b	10,000	16,000	.343	.404

Notiz. Test auf Signifikanz der Veränderung über die Zeit und der Unterschiede zwischen den Gruppen. Berücksichtigt wurde der Test nach Wilks-Lambda.

^a. Design: Konstanter Term + Gruppe, Innersubjekt-design: Zeit

^b. Exakte Statistik

Tabelle 8. Tryptophan - Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	Typ III Quadrat- summe	dF	Mittel der Qua- drate	F	Signif.	partielles Eta- Quadrat
Zeit						
Greenhouse- Geissler	73,444	3,684	19,936	.098	.978	.007
Zeit*Gruppe						
Greenhouse- Geissler	1810,257	7,368	245,690	1,204	.318	.156
Fehler (Zeit)						
Greenhouse- Geissler	9770,608	47,892	204,012			

Notiz. Test der Innersubjekteffekte, die Veränderung über die Zeit, auf Signifikanz. Berücksichtigt wurde der Test nach Greenhouse-Geissler.

die Werte auf den zweiten Messzeitpunkt an (W: 48,00 µmol/l, L: 44,54 µmol/l) und sanken auf den dritten Messzeitpunkt wieder ab (W: 42,27 µmol/l, L: 37,42 µmol/l). Auch stiegen in beiden Gruppen die Tryptophanwerte bis zur fünften Messung wieder an (W: 46,92 µmol/l und 47,78 µmol/l, L: 38,26 µmol/l und 39,04 µmol/l). Zum letzten Messzeitpunkt sank der Tryptophanwert in der Waldgruppe auf 35,10 µmol/l, während der Wert in der Lichtgruppe auf 48,71 µmol/l anstieg. Damit hatten die Patient:innen der Kontroll- und Waldgruppe einen niedrigeren Tryptophanspiegel als zu Beginn. Die Lichtgruppe verzeichnete als einzige Gruppe im Verlauf Anstieg. (Werte und Verlauf siehe Tabelle 9 und Abbildung 6).

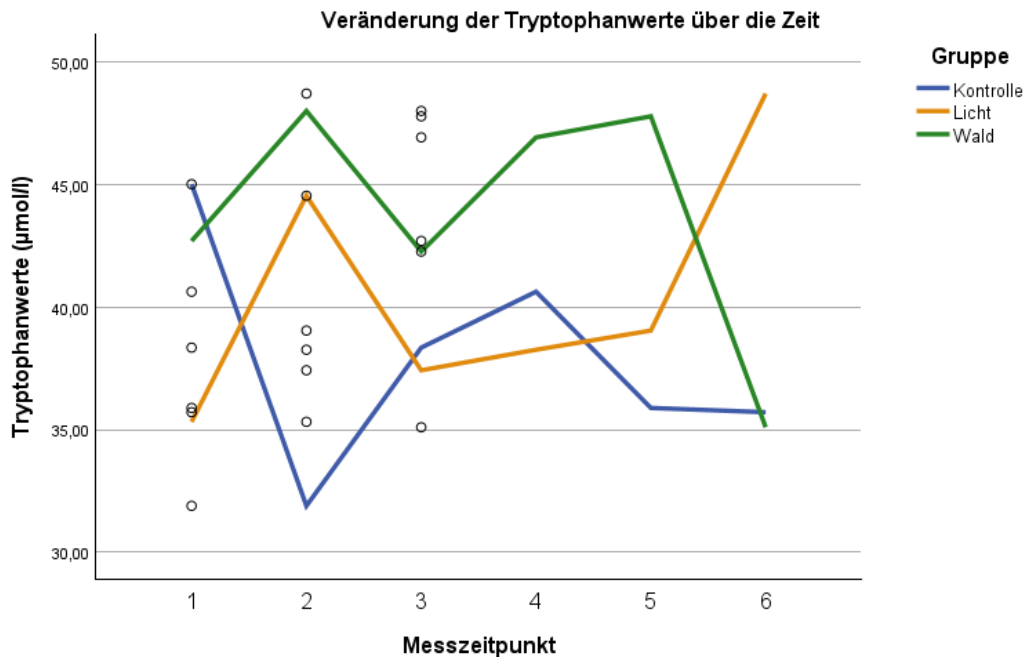
Tabelle 9. Tryptophan - Deskriptive Statistik

	Kontrolle (N = 4)	Licht (N = 7)	Wald (N = 5)
Trp1, V1 (MW, SD)	45,02 (6,92)	35,32 (14,32)	42,70 (11,55)
Trp2, V2 (MW, SD)	31,89 (4,80)	44,54 (14,92)	48,01 (14,86)
Trp3, V3 (MW, SD)	38,35 (7,49)	37,42 (9,61)	42,27 (12,11)
Trp4, V4 (MW, SD)	40,63 (5,18)	38,26 (14,31)	46,93 (17,39)
Trp5, V5 (MW, SD)	35,89 (11,61)	39,04 (12,25)	47,78 (15,82)
Trp6, V6 (MW, SD)	35,71 (3,82)	48,72 (6,52)	35,10 (14,47)

Notiz. Durchschnittliche Tryptophanwerte zu den Blutabnahmezeiten V1 bis V3 (siehe Abbildung 2).

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt zwischen den Gruppen ($F(10,18) = 1.218, p = .343$). Es gab also keinen Unterschied in der Wald-/Licht- und Kontrollgruppe zwischen den Tryptophanwerten (Tabelle 7). Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt über die Zeit ($F(5, 9) = .258, p = .925$, Tabelle 7, Tabelle 8).

Abbildung 6. Verlauf der Tryptophanwerte über die Zeit



Notiz. Die Werte wurden aufgeteilt auf die jeweiligen Gruppen. Dargestellt sind die Messzeitpunkte V1 bis V6 den aufsteigenden Zahlen zugeordnet.

8 Diskussion

8.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Personen, die nach einem großen operativen Eingriff, wie einer herzchirurgischen Operation, auf der Intensivstation landen, haben ein hohes Risiko ein Delir zu entwickeln [46]. Unter anderem spielt hier die Schlafqualität bei der Delirentstehung und der physischen sowie psychischen Erholung eine Rolle [70]. Tryptophan als eine Vorstufe von sowohl Serotonin als auch Melatonin kann Aufschluss über das Maß der Erholung und die Adaption des chronobiologischen Zyklus geben. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, wie der Einsatz von Tageslichtlampen (VitalSky [22]) und das immersive Erlebnis einer Waldszenerie dabei helfen können, einen normalen chronobiologischen Rhythmus zu finden und damit die Schlafqualität zu verbessern, der Entstehung eines Delirs entgegenzuwirken und letzten Endes das Outcome der Patient:innen zu verbessern. Ziel dieser Arbeit war es, die Parameter Schlafqualität und Tryptophan-Spiegel über den Verlauf der Zeit zu betrachten.

8.1.1 Schlafqualität

Wie zu erwarten sank die Schlafqualität in der Kontrollgruppe während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Diese sank in den Gruppen Wald und Licht weniger stark. Ein signifikanter Haupteffekt über die Zeit bestätigte dies. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt zwischen den Gruppen. Dass die Differenz in der Kontrollgruppe am größten war, lässt vermuten, dass eine Intervention mit Licht oder dem Abspielen eines Waldvideos durchaus einen Effekt auf die Schlafqualität haben könnte. Schmidt et al. [61] wiesen den positiven Effekt von Lichtquellen, welche mit ihrer Helligkeit den Tagesablauf wiedergaben, nach. Hier zeigte die Lichtgruppe auch die geringste Verschlechterung der Schlafqualität. Jedoch schlief diese Gruppe auch präoperativ am besten. Weitere Faktoren, die die Schlafqualität beeinflussen, sind der Konsum von Alkohol [74] und Nikotin [42]. Die Lichtgruppe war auch jene mit dem geringsten Alkohol- und Nikotinkonsum (Tabelle 2, Tabelle 3, Abbildung 5). Die Personen in der Kontrollgruppe hatten wiederum den höchsten Alkohol- und Nikotinkonsum (Tabelle 2, Tabelle 3) und schliefen sowohl vor als auch nach dem Eingriff am schlechtesten (Abbildung 5). Neben den äußeren Reizen hat auch die Medikation Einfluss auf das Schlafverhalten der Patient:innen (siehe 4.5.2). Unterschiedliche Medikationen und Dosen wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht berücksichtigt.

8.1.2 Tryptophan

Es zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt über die Zeit, noch im Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit. Bezogen auf den Vergleich des ersten und letzten Messzeitpunktes zeigte sich lediglich bei der Lichtgruppe eine Erhöhung des Tryptophanwertes. Eventuelle Rückschlüsse auf die weniger stark gesunkene Schlafqualität können zum jetzigen Zeitpunkt nur vorsichtig gezogen werden. Tryptophan besitzt als Vorstufe des Melatonins zwar eine schlaffördernde Wirkung ([14]), jedoch ist auch der Umbau zu Serotonin ein weiterer möglicher Stoffwechselweg. Die positiven Effekte einer Tageslichttherapie auf den nächtlichen Schlaf konnten Engwall et al. [25] nachweisen. Den Anstieg der Tryptophanwerte zum zweiten Messzeitpunkt könnten der positiven Wirkung der Interventionen in der Wald- und Lichtgruppe zugesprochen werden. In der Kontrollgruppe sank dahingegen am zweiten Messzeitpunkt der Tryptophanwert (Abbildung 6). Ein Absinken der Werte in den Interventionsgruppen zum

dritten Messzeitpunkt könnte sich mit der postoperativen Adaption an die physiologischen Veränderungen erklären lassen. Ein erneuter Anstieg in beiden Gruppen über die Messzeitpunkte vier und fünf könnte auf eine Re-Adaption an zirkadiane Rhythmen hinweisen. Dieser Anstieg konnte auch in der Kontrollgruppe beobachtet werden, jedoch hier von Messzeitpunkt zwei bis vier. Ein weiterer Anstieg des Tryptophanwertes in der Lichtgruppe zum letzten Messzeitpunkt wäre vereinbar mit einer Resynchronisierung des zirkadianen Rhythmus.

8.2 Stärken und Schwächen

Eine Schwäche dieser Studie ist die geringe Anzahl an Teilnehmenden sowie das Fehlen von Messzeitpunkten beziehungsweise unvollständig sein einiger Datensätze. Die Erhebung der Daten für die „Waldstudie“ fand während der Coronapandemie statt. Durch die in diesem Rahmen auftretenden Herausforderungen kam es auch auf der für diese Studie relevanten Intensivstation zu Personalknappheit. Als Folge kam es zur Bettenreduktion und einer früheren Verlegung von Patient:innen auf die Normalstation. Bei der Erhebung der Tryptophanwerte führte dies zu weniger registrierten oder teilweise fehlenden Messzeitpunkten. Auch wurden während der Coronapandemie weniger planbare Eingriffe durchgeführt, was zu einer geringeren Rekrutierung von weiteren Studienteilnehmenden führte. Umbaumaßnahmen an angrenzenden Gebäuden während der Studie trugen eventuell zu einer schlechteren Schlafqualität und Erholung bei. Eine weitere Stärke ist die weitgehend gleich charakterisierten Gruppen.

Im Rahmen der „Waldstudie“ wurden zahlreiche Delir-relevante Parameter überwacht. Diese umfassende Analyse lässt multifaktoriell die Entstehung und Prävention von Delir in den drei verschiedenen Gruppen betrachten. Die Kombination von bewährten Methoden zur Delirprävention sollte in ihrer Gesamtheit analysiert werden. Eine weitere Stärke ist die weitgehend gleich charakterisierten Gruppen.

8.3 Praktische Implikationen

Sollten weiterführende Studien signifikante Veränderungen der Schlafqualität, der Delirentwicklung und des Wohlbefindens der Patient:innen bestätigen, könnte über eine Integration solcher Therapien auf Intensivstationen nachgedacht werden. Ab-

zuwägen wäre der wirtschaftliche Nutzen gegen die Kosten des Umbaus der Intensivstationen und Ausstattung derselben sowie Schulung des Personals.

8.4 Zukünftige Forschung

Dass eine chronobiologische Intervention eine positive Auswirkung auf das Outcome der Patient:innen hat, zeigten auch Studien wie die von Schmidt et al. [61]. Dass eine Resynchronisation des inneren zirkadianen Schrittmachers über äußere Einflüsse möglich ist, war auch in zahlreichen Studien nachweisbar [61, 9, 25]. Das Zusammenspiel mehrerer externer Einflüsse wurde in der Waldgruppe untersucht. Hier anzusetzen, wird Gegenstand weiterer Studien sein.

9 Fazit

Die Einbindung multimodaler chronobiologischer Therapien auf Intensivstationen zur Vorbeugung eines Delirs sollte in weiteren Studien genauer erforscht werden. Die Anwendung einzelner Therapieansätze wurde bereits in mehreren Studien als erfolgversprechend beschrieben. Größere Kohorten und eine konsequentere Umsetzung der Blutentnahmen sind Faktoren, die bei späteren Studien berücksichtigt werden sollten. Die Entstehung eines Delirs im Rahmen eines postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation ist keine Seltenheit. Die Forschung an der Delirprävention und -behandlung kann langfristig das Outcome aller Patient:innen verbessern.

Literatur

- [1] Carlos Acuña-Fernández u. a. „Daily Changes in the Expression of Clock Genes in Sepsis and Their Relation with Sepsis Outcome and Urinary Excretion of 6-Sulfatoximelatonin“. eng. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 53.5 (Mai 2020), S. 550–559. ISSN: 1540-0514. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001433.
- [2] Puriwat To-aditthep u. a. „Long-term outcomes of delirium in critically ill surgical patients: A multicenter prospective cohort study“. In: *Journal of Psychosomatic Research* 172 (Sep. 2023), S. 111427. ISSN: 0022-3999. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2023.111427. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399923002842> (besucht am 02. 04. 2025).
- [3] César Aldecoa u. a. „Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients“. en-US. In: *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 41.2 (Feb. 2024), S. 81. ISSN: 0265-0215. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001876. URL: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2024/02000/update_of_the_european_society_of_anaesthesiology.2.aspx (besucht am 03. 04. 2025).
- [4] Mustafa Aldemir u. a. „Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit“. In: *Critical Care* 5.5 (2001), S. 265–270. ISSN: 1364-8535. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC83853/> (besucht am 05. 02. 2025).
- [5] Takashi Azama u. a. „Altered expression profiles of clock genes *hPer1* and *hPer2* in peripheral blood mononuclear cells of cancer patients undergoing surgery“. In: *Life Sciences* 80.12 (Feb. 2007), S. 1100–1108. ISSN: 0024-3205. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.11.048. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320506009465> (besucht am 06. 04. 2025).
- [6] Mohammad K. Bani Younis, Ferial A. Hayajneh und Hamza Alduraidi. „Effectiveness of using eye mask and earplugs on sleep length and quality among intensive care patients: A quasi-experimental study“. eng. In: *International Journal of Nursing Practice* 25.3 (Juni 2019), e12740. ISSN: 1440-172X. DOI: 10.1111/ijn.12740.

- [7] Diane B. Boivin u. a. „Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells“. eng. In: *Blood* 102.12 (Dez. 2003), S. 4143–4145. ISSN: 0006-4971. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0779.
- [8] Youri G. Bolsius u. a. „The role of clock genes in sleep, stress and memory“. In: *Biochemical pharmacology* 191 (Sep. 2021), S. 114493. ISSN: 0006-2952. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114493. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9487905/> (besucht am 08. 04. 2025).
- [9] George C. Brainard u. a. „Action Spectrum for Melatonin Regulation in Humans: Evidence for a Novel Circadian Photoreceptor“. en. In: *Journal of Neuroscience* 21.16 (Aug. 2001). Publisher: Society for Neuroscience Section: ARTICLE, S. 6405–6412. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-16-06405.2001. URL: <https://www.jneurosci.org/content/21/16/6405> (besucht am 12. 10. 2024).
- [10] Nina Buscemi u. a. „Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis“. In: *BMJ : British Medical Journal* 332.7538 (Feb. 2006), S. 385–393. ISSN: 0959-8138. DOI: 10.1136/bmj.38731.532766.F6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1370968/> (besucht am 19. 01. 2025).
- [11] Fabiana Carvalho u. a. „PER3 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism modulates the circadian variation of the descending pain modulatory system in healthy subjects“. In: *Scientific Reports* 9 (Juni 2019), S. 9363. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-019-45527-y. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597571/> (besucht am 06. 04. 2025).
- [12] Yan Chen u. a. „Constant light exposure aggravates POMC-mediated muscle wasting associated with hypothalamic alteration of circadian clock and SIRT1 in endotoxemia rats“. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 508.3 (Jan. 2019), S. 811–817. ISSN: 0006-291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.020. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X18326627> (besucht am 09. 04. 2025).
- [13] B. Claustrat und J. Leston. „Melatonin: Physiological effects in humans“. In: *Neurochirurgie* 61.2 (Apr. 2015), S. 77–84. ISSN: 0028-3770. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028377015000545> (besucht am 14. 10. 2024).

- [14] EBCONT Communications. *AllEx - Alles fürs Examen*. de. URL: https://eref.thieme.de/ebooks/1147861?fromSearch=true&context=search#/ebook_1147861_SL48454980 (besucht am 30. 03. 2025).
- [15] Rebecca Crowley u. a. „A systematic and meta-analytic review of the impact of sleep restriction on memory formation“. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 167 (Dez. 2024), S. 105929. ISSN: 0149-7634. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105929. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763424003981> (besucht am 03. 02. 2025).
- [16] Thomas Curie u. a. „Homeostatic and Circadian Contribution to EEG and Molecular State Variables of Sleep Regulation“. In: *Sleep* 36.3 (März 2013), S. 311–323. ISSN: 0161-8105. DOI: 10.5665/sleep.2440. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571738/> (besucht am 10. 04. 2025).
- [17] Medizinexpert*innen bei DocCheck. *Delir*. de. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Delir> (besucht am 30. 03. 2025).
- [18] Medizinexpert*innen bei DocCheck. *Herzchirurgie*. de. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Herzchirurgie> (besucht am 22. 04. 2025).
- [19] Medizinexpert*innen bei DocCheck. *Massenspektrometrie*. de. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Massenspektrometrie> (besucht am 03. 12. 2025).
- [20] Medizinexpert*innen bei DocCheck. *Melatonin-Rezeptor*. de. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Melatonin-Rezeptor> (besucht am 14. 10. 2024).
- [21] Medizinexpert*innen bei DocCheck. *Tryptophan*. de. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Tryptophan> (besucht am 30. 03. 2025).
- [22] Anke Ellingen. *VitalSky Presseinformation*. deutsch. Sep. 2019. URL: <https://www.philips.de/c-dam/corporate/newscenter/de/press-releases/2019/20190930-erstinstallationen-vital-sky/philips-presseinformation-erstinstallation-vital-sky-hs--20190930.pdf> (besucht am 02. 12. 2025).
- [23] E. Ely u. a. „The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay“. In: *Intensive Care Medicine* 27.12 (2001), S. 1892–1900. ISSN: 0342-4642. DOI: 10.1007/s00134-001-1132-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095464/> (besucht am 05. 02. 2025).

- [24] E. Wesley Ely u. a. „Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit“. eng. In: *JAMA* 291.14 (Apr. 2004), S. 1753–1762. ISSN: 1538-3598. DOI: 10.1001/jama.291.14.1753.
- [25] Marie Engwall u. a. „Lighting, sleep and circadian rhythm: An intervention study in the intensive care unit“. In: *Intensive and Critical Care Nursing* 31.6 (Dez. 2015), S. 325–335. ISSN: 0964-3397. DOI: 10.1016/j.iccn.2015.07.001. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0964339715000439> (besucht am 06.04.2025).
- [26] Paul Franken u. a. „A non-circadian role for clock-genes in sleep homeostasis:a strain comparison“. In: *BMC Neuroscience* 8 (Okt. 2007), S. 87. ISSN: 1471-2202. DOI: 10.1186/1471-2202-8-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140062/> (besucht am 10.04.2025).
- [27] R. Gamberale u. a. „Study protocol: understanding the pathophysiologic mechanisms underlying delirium in older people undergoing hip fracture surgery“. In: *BMC Geriatrics* 21.1 (Nov. 2021), S. 633. ISSN: 1471-2318. DOI: 10.1186/s12877-021-02584-1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02584-1> (besucht am 02.04.2025).
- [28] Stephan M. Gerber u. a. „Visuo-acoustic stimulation that helps you to relax: A virtual reality setup for patients in the intensive care unit“. en. In: *Scientific Reports* 7.1 (Okt. 2017). Publisher: Nature Publishing Group, S. 13228. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-017-13153-1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13153-1> (besucht am 23.08.2025).
- [29] Timothy D Girard, Pratik P Pandharipande und E Wesley Ely. „Delirium in the intensive care unit“. en. In: *Critical Care* 12.Suppl 3 (2008), S3. ISSN: 1364-8535. DOI: 10.1186/cc6149. URL: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6149> (besucht am 30.03.2025).
- [30] Timothy D. Girard u. a. „Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness“. In: *Critical care medicine* 38.7 (Juli 2010), S. 1513–1520. ISSN: 0090-3493. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638813/> (besucht am 02.04.2025).

- [31] Kotaro Hatta u. a. „Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial“. eng. In: *JAMA psychiatry* 71.4 (Apr. 2014), S. 397–403. ISSN: 2168-6238. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3320.
- [32] Wanja A. Hemmerich. *Mixed ANOVA: Voraussetzungen* | *StatistikGuru.de*. de. URL: <https://statistikguru.de/spss/mixed-anova/voraussetzungen-8.html> (besucht am 01.06.2025).
- [33] *Herz-OP, Operationen der Herzchirurgie*. de. Nov. 2019. URL: <https://www.muenchen-klinik.de/herz-kreislauf-erkrankungen/herz-op/> (besucht am 22.04.2025).
- [34] *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie*. de. Page Version ID: 254112956. März 2025. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Hochleistungsfl%C3%BCssigkeitschromatographie&oldid=254112956> (besucht am 03.12.2025).
- [35] Florian Horn. *Biochemie des Menschen*. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2020. ISBN: 978-3-13-243342-7.
- [36] Tammy T. Hsieh u. a. „Effectiveness of multi-component non-pharmacologic delirium interventions: A Meta-analysis“. In: *JAMA internal medicine* 175.4 (Apr. 2015), S. 512–520. ISSN: 2168-6106. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.7779. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388802/> (besucht am 06.04.2025).
- [37] Annemarieke de Jonghe u. a. „Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial“. eng. In: *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 186.14 (Okt. 2014), E547–556. ISSN: 1488-2329. DOI: 10.1503/cmaj.140495.
- [38] Biren B. Kamdar u. a. „The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU“. In: *Critical Care* 20 (Aug. 2016), S. 261. ISSN: 1364-8535. DOI: 10.1186/s13054-016-1433-z. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990875/> (besucht am 06.04.2025).

- [39] Rifat Karlidag u. a. „The role of oxidative stress in postoperative delirium“. In: *General Hospital Psychiatry* 28.5 (Sep. 2006), S. 418–423. ISSN: 0163-8343. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2006.06.002. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016383430600096X> (besucht am 02.04.2025).
- [40] Yasuhiro Kishi u. a. „Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room“. In: *General Hospital Psychiatry* 17.5 (Sep. 1995), S. 371–379. ISSN: 0163-8343. DOI: 10.1016/0163-8343(95)00056-W. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016383439500056W> (besucht am 05.02.2025).
- [41] *LCI - LC-MS/MS - Was ist das eigentlich?* URL: <https://www.lci-koeln.de/deutsch/veroeffentlichungen/lci-focus/lc-ms-ms-was-ist-das-eigentlich-> (besucht am 03.12.2025).
- [42] Yanhui Liao u. a. „Sleep quality in cigarette smokers and nonsmokers: findings from the general population in central China“. eng. In: *BMC public health* 19.1 (Juni 2019), S. 808. ISSN: 1471-2458. DOI: 10.1186/s12889-019-6929-4.
- [43] Alawi Luetz u. a. „Delirium, Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A Multinational, Two-Part Survey among Intensivists“. In: *PLoS ONE* 9.11 (Nov. 2014), e110935. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0110935. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232258/> (besucht am 06.04.2025).
- [44] Alawi Luetz u. a. „Modification of ICU environment is associated with reduced incidence of delirium - Results from the VITALITY study“. In: *Intensive Care Medicine Experimental*. Juni 2019. DOI: 10.22541/au.156017526.61556389. URL: <https://www.authorea.com/users/155154/articles/306834-modification-of-icu-environment-is-associated-with-reduced-incidence-of-delirium-results-from-the-vitality-study> (besucht am 22.04.2025).
- [45] *Massenspektrometrie (LC-MS/MS)*. URL: <https://www.medicover-diagnostics.de/unternehmen/methoden-technologien/massenspektrometrie-lc-ms-ms> (besucht am 03.12.2025).
- [46] Sébastien Ouimet u. a. „Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium“. en. In: *Intensive Care Medicine* 33.1 (Jan. 2007), S. 66–73. ISSN: 1432-

1238. DOI: 10.1007/s00134-006-0399-8. URL: <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0399-8> (besucht am 05.02.2025).
- [47] Pratik Pandharipande u. a. „Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Surgical and Trauma Intensive Care Unit Patients“. en-US. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 65.1 (Juli 2008), S. 34. ISSN: 2163-0755. DOI: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d. URL: https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/2008/07000/prevalence_and_risk_factors_for_development_of.6.aspx (besucht am 09.04.2025).
- [48] Hans-Christian Pape. „Das Elektroenzephalogramm“. de. In: *Physiologie*. Hrsg. von Hans-Christian Pape, Armin Kurtz und Stefan Silbernagl. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Sep. 2023. ISBN: 978-3-13-244608-3. DOI: 10.1055/b000000639. URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_21534798#/ebook_cs_21534798__904EB80B_1576_465A_85F8_4552CF202199 (besucht am 03.02.2025).
- [49] Sairam Parthasarathy und Martin J. Tobin. „Sleep in the intensive care unit“. en. In: *Intensive Care Medicine* 30.2 (Feb. 2004), S. 197–206. ISSN: 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-003-2030-6. URL: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2030-6> (besucht am 06.04.2025).
- [50] Paul Pévet. „Melatonin“. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 4.1 (März 2002), S. 57–72. ISSN: 1294-8322. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181670/> (besucht am 23.09.2024).
- [51] Andreas Pfeiffer. *Prävention des postoperativen Delirs auf der Intensivstation mittels chronotherapeutischen Waldvideos*. Publikationsverzeichnis. Feb. 2025. URL: https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.showThesis?pThesisNr=78085&pOrgNr=&pPersNr=79771 (besucht am 02.12.2025).
- [52] Daniel Pinzon und Wolfgang Galetke. „Schlaf auf der Intensivstation“. In: *Somnologie* 24.1 (2020), S. 16–20. ISSN: 1432-9123. DOI: 10.1007/s11818-020-00246-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222097/> (besucht am 19.01.2025).
- [53] *Pittsburgh Schlafqualitätsindex - Enzyklopädie der Schlafmedizin - eMedpedia | springermedizin.de*. de. URL: <https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/enzyklopaedie-der-schlafmedizin/pittsburgh-schlafquali>

- taetsindex?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54672-3_271 (besucht am 01.06.2025).
- [54] *Priscus 2.0*. URL: <https://www.priscus2-0.de/index.html> (besucht am 06.12.2025).
- [55] Prof. Dr. Matthias Maschke, Trier. *Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir*. S1 - Leitlinie. Mai 2020. URL: www.dgn.org/leitlinien (besucht am 31.03.2025).
- [56] *Pschyrembel Online | Delir*. URL: <https://www.pschyrembel.de/Delir/K05M5> (besucht am 03.02.2025).
- [57] *Pschyrembel Online | Schlaf*. URL: <https://www.pschyrembel.de/Schlaf/K0KF3> (besucht am 14.10.2024).
- [58] Michael C. Reade und Simon Finfer. „Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit“. In: *New England Journal of Medicine* 370.5 (Jan. 2014), S. 444–454. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMra1208705. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208705> (besucht am 30.03.2025).
- [59] Thomas N. Robinson u. a. „Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly“. eng. In: *American Journal of Surgery* 196.5 (Nov. 2008), S. 670–674. ISSN: 1879-1883. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.007.
- [60] Eleonora Rollo u. a. „Heart rate variability and delirium in acute non-cardioembolic stroke: a prospective, cross-sectional, cohort study“. en. In: *Neurological Sciences* 43.4 (Apr. 2022), S. 2423–2431. ISSN: 1590-3478. DOI: 10.1007/s10072-021-05621-4. URL: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05621-4> (besucht am 03.02.2025).
- [61] Sebastian Schmidt u. a. „Chronobiologische Interventionen zur Prävention und Therapie von Delirien bei Intensivpatienten“. de. In: *Der Nervenarzt* 93.9 (Sep. 2022), S. 901–911. ISSN: 1433-0407. DOI: 10.1007/s00115-022-01348-5. URL: <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01348-5> (besucht am 18.05.2024).
- [62] Elaine Shanahan u. a. „Delirium and abnormal autonomic nervous system response to head-up tilt testing“. In: *Experimental Gerontology* 152 (Sep. 2021), S. 111430. ISSN: 0531-5565. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111430. URL: ht

[tps://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556521002126](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556521002126)
(besucht am 03.02.2025).

- [63] H. Shigeta u. a. „Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients“. eng. In: *American Journal of Surgery* 182.5 (Nov. 2001), S. 449–454. ISSN: 0002-9610. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00761-9.
- [64] Sven Stein. *Herzkrankheit: Warum Männer öfter betroffen sind*. de. März 2023. URL: <https://herzmedizin.de/fuer-patienten-und-interessierte/vorsorge/risikofaktoren/herzkrankheiten-risiko-maenner-frauen.html> (besucht am 27.08.2025).
- [65] R. J. Strassman u. a. „Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men“. eng. In: *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 71.6 (Dez. 1991), S. 2178–2182. ISSN: 8750-7587. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.6.2178.
- [66] The FORTA authors/expert panel members u. a. „Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly“. en. In: *Drugs & Aging* 31.2 (Feb. 2014), S. 131–140. ISSN: 1170-229X, 1179-1969. DOI: 10.1007/s40266-013-0146-0. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-013-0146-0> (besucht am 06.12.2025).
- [67] Eduardo Tobar, Evelyn Alvarez und Maricel Garrido. „Cognitive stimulation and occupational therapy for *delirium* prevention“. en. In: *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 29 (2017). Publisher: Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, S. 248–252. ISSN: 0103-507X, 1982-4335. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170034>. URL: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/NBRnLLKDSNDphJzXPT5BV9q/?lang=en> (besucht am 23.08.2025).
- [68] P. T. Trzepacz. „Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine“. eng. In: *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 5.2 (Apr. 2000), S. 132–148. ISSN: 1084-3612. DOI: 10.153/SCNP00500132.
- [69] Clayton Vasey, Jennifer McBride und Kayla Penta. „Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin“. In: *Nutrients* 13.10 (Sep. 2021), S. 3480. ISSN: 2072-6643. DOI: 10.3390/nu13103480. URL: <http://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3480> (besucht am 03.02.2025).

s://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538349/ (besucht am 03.02.2025).

- [70] Gerald L Weinhouse u. a. „Bench-to-bedside review: Delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation“. In: *Critical Care* 13.6 (2009), S. 234. ISSN: 1364-8535. DOI: 10.1186/cc8131. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811939/> (besucht am 03.02.2025).
- [71] Bradley Wibrow u. a. „Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial“. eng. In: *Intensive Care Medicine* 48.4 (Apr. 2022), S. 414–425. ISSN: 1432-1238. DOI: 10.1007/s00134-022-06638-9.
- [72] Jonathan P. Wisor u. a. „A role for cryptochromes in sleep regulation“. en. In: *BMC Neuroscience* 3 (Dez. 2002), S. 20. DOI: 10.1186/1471-2202-3-20. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC149230/> (besucht am 10.04.2025).
- [73] Jonathan P. Wisor u. a. „Sleep Deprivation Effects on Circadian Clock Gene Expression in the Cerebral Cortex Parallel Electroencephalographic Differences among Mouse Strains“. In: *The Journal of Neuroscience* 28.28 (Juli 2008), S. 7193–7201. ISSN: 0270-6474. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1150-08.2008. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603080/> (besucht am 10.04.2025).
- [74] Dandan Zheng u. a. „Alcohol consumption and sleep quality: a community-based study“. eng. In: *Public Health Nutrition* 24.15 (Okt. 2021), S. 4851–4858. ISSN: 1475-2727. DOI: 10.1017/S1368980020004553.

KI-Basierte Hilfsmittel:

Zur sprachlichen Optimierung des englischen Abstracts wurde folgendes Tool verwendet:

ChatGPT version 4.0, OpenAi: openai.com/chat.

Für die Strukturformel-Vorlagen der Melatoninbiosynthese zur Verwendung in *Overleaf* wurde folgendes Tool verwendet:

Gemini (KI von Google).

10 Anhang

10.1 PSQI-Fragebogen

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)