

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zur Wirkung von kurzweiligem Licht auf Befindlichkeit und
Melatoninsynthese bei gesunden Probanden in den Abendstunden
unter Berücksichtigung des Chronotypus und des Geschlechtes**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
David Sülflow
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Uebelhack

2. Priv.-Doz. Dr. I. Maurer

3. Prof. Dr. med. A. Diefenbacher

Datum der Promotion: 23.06.2013

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Problemstellung.....	5
1.2 Grundlagen.....	8
1.2.1 Chronobiologie	8
1.2.2 Phototransduktion und neuronale Projektionen	15
1.2.3 Nucleus suprachiasmaticus und periphere Oszillatoren	19
1.2.4 Epiphysis Cerebri	21
1.2.5 Melatonin	22
1.2.6 Kognitive Leistungsfähigkeit, subjektive Befindlichkeit, Chronotypologie und Lichtwirkung	29
1.2.7 Licht und Saisonalität bei psychiatrische Erkrankungen	34
1.3 Herleitung der Fragestellung und Studienablauf.....	39
2 Methoden.....	42
2.1 Studienprotokoll	42
2.1.1 Studiendesign.....	42
2.1.2 Studienpopulation	43
2.1.3 Studienablauf.....	43
2.1.4 Lichtquelle.....	45
2.2 Chronotypologisches und Saisonales Assessment.....	46
2.2.1 Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ).....	46
2.2.2 Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ).....	47
2.2.3 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)	48
2.3 Evaluierung der Befindlichkeit.....	48
2.3.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF).....	48
2.3.2 Befindlichkeits-Skala nach v. Zerssen (Bf-S)	49
2.4 Quantitative Analysen der Blutproben	50
2.4.1 Präanalytik	50
2.4.2 Melatonin	51
2.5 Statistische Analyse	51
3 Ergebnisse	52
3.1 Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte	52
3.2 Untersuchungen zur Chronotypologie	52
3.2.1 Ergebnisse des D-MEQ.....	53
3.2.2 Ergebnisse des MCTQ	55
3.2.4 Assoziation zwischen den chronotypologischen Assessments.....	58
3.3 Melatoninkonzentration im Plasma	59
3.3.1 Melatoninverläufe am ersten Studientag (<i>dim-light</i>).....	59
3.3.1.1 Chronotypen und Melatoninverläufe	60

3.3.1.2 Ausprägung des Melatoninanstieges als Reaktion auf die Dunkelheit ab 19:00 Uhr ..	65
3.3.2 Melatoninverläufe am zweiten Studientag (<i>blue-light</i> Applikation).....	68
3.4 Evaluierung der Befindlichkeit.....	70
3.4.1 Ergebnisse des ersten Studientages (<i>dim-light</i>).....	70
3.4.1.1 Ergebnisse des MDBF.....	70
3.4.1.2 Ergebnisse der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen	75
3.4.2 Ergebnisse des zweiten Studientages (<i>blue-light</i>)	78
3.4.2.1 Ergebnisse des MDBF.....	78
3.4.2.2 Ergebnisse der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen	82
3.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Studientage	83
3.5.1 Befindlichkeitsdimensionen und Stimmung.....	83
3.5.2 Melatoninkonzentration im Plasma	91
3.5.3 Wachheit-Müdigkeit und die Melatoninkonzentration im Plasma.....	95
4 Diskussion	98
4.1 Eruierung der chronotypologischen Ausprägung.....	99
4.2 Interpretation der Melatoninsekretionsmuster	100
4.2.1 Dim-Light Melatonin Onset (DLMO)	100
4.2.2 Chronotypologie und individuelle Variabilität.....	103
4.2.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede	105
4.3 Lichtexposition und Melatoninsuppression.....	108
4.3.1 Zeitpunkt der Lichtapplikation.....	110
4.3.2 Bestrahlungsstärke	113
4.3.3 Geschlechtsunterschiede bei der lichtinduzierten Melatoninsuppression.....	116
4.4 Die Wirkung verschiedener Lichtkonditionen auf die Befindlichkeit	117
4.4.1 Chronotypologische Ausprägung und Befindlichkeit am Abend	119
4.4.2 Vigilanz (Wachheit-Müdigkeit).....	121
4.4.2.1 Geschlechtsunterschiede	124
4.4.3 Befindlichkeitsdimensionen „Gut-Schlecht“ und „Ruhig-Unruhig“	126
4.4.4 Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen	128
4.5 Wahrnehmungsspsychologie	129
4.6 Studienprotokoll	131
4.7 Sicherheitsaspekte der artifiziellen Lichtapplikation	133
5 Zusammenfassung.....	134
6 Literaturverzeichnis.....	140
Erklärung.....	157
Curriculum vitae	158
Publikationen	159
Danksagung.....	160

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin/Serotonin
AANAT	Arylalkylamine- <i>N</i> -Acetyltransferase
AcCoA	Acetyl-Coenzym-A
AdR	Adenorezeptor
AADC	aromatische L-Aminosäure Decarboxylase
ARAS	aszendierendes retikuläres aktivierendes System
Bf-S	Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen
DLMO	Dim Light Melatonin Onset
DMH	Nucleus dorsomedialis des Hypothalamus
GHT	geniculo-hypothalamischen Trakt
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
IGL	Intergeniculate Leaflet
ipRGCs	intrinsically photosensitive retinal ganglion cells
LED	Light Emitting Diode
LJ	Lebensjahr
MCTQ	Munich-Chronotype-Questionnaire
Mel	Melatonin
MEQ	Morningness Eveningness Questionnaire
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
NA	Noradrenalin
NIF	Non Image Forming
PH	Phenylalaninhydroxylase
PRC	Phase Response Curve
RHT	retino-hypothalamischen Trakt
SAD	Saisonal Affective Disorder
SCN	Nucleus suprachiasmaticus (engl.)
SPVZ	subparaventriculäre Zone
TH	Tyrosinhydroxylase
TPH	Tryptophanhydroxylase
TRP	Tryptophan
VAS	Visuelle Analogskala
VLPO	ventrolaterales präoptisches Areal

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Erkenntnisse aus der chronobiologischen Forschung der letzten dreißig Jahre haben maßgeblich dazu beigetragen, dass die zeitliche Organisation vieler biologischer Prozesse - insbesondere auf zellulärer Ebene - deutlich besser verstanden wird. Der natürliche Wechsel von Licht und Dunkelheit auf unserem Planeten hat einen elementaren Einfluss auf den Lebensrhythmus fast aller hier lebenden Organismen. Das Sonnenlicht, als nahezu konstante physikalische Größe während der Phylogenese, hat demnach die Funktion eines „Zeitgebers“ für eine Vielzahl biologischer Funktionen, die sich nach einem endogen vorgegebenen Rhythmus im Verlauf des Tages oder Jahres verändern. Der autonome Schrittmacher - die „innere Uhr“ - für diese Rhythmen ist beim Menschen in einem Kerngebiet des ventralen Hypothalamus, dem Nucleus suprachiasmaticus (SCN), lokalisiert. Hier wird eine Periodenlänge von annähernd 24 Stunden generiert und daher auch als *circadian* bezeichnet. Die Synchronisierung des körpereigenen Rhythmus mit dem dominierenden exogenen Zeitgeber wird als Entrainment bezeichnet und ist nach dem heutigen Stand der Forschung eine wichtige Voraussetzung für Gesundheit und Wohlbefinden. Dies bedeutet jedoch auch, dass eine Störung des körpereigenen Rhythmus zu zahlreichen Erkrankungen mit Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit führen kann. Klassische Beispiele sind körperliche Beschwerden bei Schichtarbeit, der Jet-Lag nach Interkontinentalflügen, Schwierigkeiten bei der Umstellung von der Sommer- auf die Winterzeit und umgekehrt oder die sogenannte Winterdepression.

Die Phasenlage und –dauer des inneren Tages weisen dabei erhebliche individuelle Variationen auf, was sich unter anderem in der Präferenz von Schlaf- und Wachzeiten widerspiegelt. Vor diesem Hintergrund lassen sich verschiedene „Chronotypen“ differenzieren. Dabei stellen die im Volksmund bezeichneten „Lerchen“ und „Eulen“ jeweils zwei Extreme innerhalb eines Kontinuums dar (Natale & Cicogna, 2002). In den vorliegenden Studien zu dem Thema konnte des Weiteren eine mögliche Assoziation zwischen der Prävalenz einer depressiven Symptomatik und der chronotypologischen Ausprägung gezeigt werden (Chelminski et al., 1999;

Drennan et al., 1991; Hidalgo et al., 2009). Die zentrale Hypothese des relativen „Lichtmangels“ während der Wintermonate, als mögliche Ursache saisonaler depressiver Störungen (SAD), hat zu dem therapeutischen Konzept der Lichtsubstituierung geführt (Lewy et al., 1982; Rosenthal et al., 1984). Obschon der Wirkmechanismus dieser Therapieform bis heute unklar geblieben ist, wird dennoch vermutet, dass den Indolaminen wie Melatonin und Serotonin hierbei eine besondere Rolle zukommt.

Einige Studien an gesunden Probanden haben ferner eine unmittelbare Wirkung des weißen Lichtes auf Gemüt, Leistung, Konzentration, Aufmerksamkeit und Vigilanz beschrieben (Badia et al., 1991; Campbell et al. 1990, 1995; Clodore et al., 1990). Diese Effekte werden im internationalen Schrifttum als „*non image forming (NIF) light responses*“ bezeichnet (Freedman et al., 1999; Lucas et al., 1999). Seit der Entdeckung spezifischer Rezeptoren für das kurzwellige Lichtspektrum in der Retina vor nunmehr einer Dekade (Provencio et al., 2002, Berson et al., 2002), ist das Interesse an der therapeutischen Nutzung von monochromatischem Licht signifikant gestiegen. Diese Strahlung wird entsprechend ihrer Wellenlänge durch unseren optischen Sinnesapparat als blaues Licht wahrgenommen. Daher sollte, unter Berücksichtigung neuester Erkenntnisse zur Photorezeption, in der vorliegenden Untersuchung geprüft werden, inwiefern eine einmalige abendliche Applikation von blauem Licht mit einer geringen Bestrahlungsstärke die aktuelle Befindlichkeit und Vigilanz von gesunden Probanden beeinflusst. Zudem wurde der Frage nachgegangen, ob der zu erwartende Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht.

Während der Konzipierung der vorliegenden Untersuchung existierten zunächst noch wenige Literaturdaten zur Wirkung des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit. Positive Effekte wurden u.a. von Cajochen et al. 2005 beschrieben. Mittlerweile wurden zwei weitere Studien publiziert, die das blaue Licht zur Therapie von SAD eingesetzt hatten und über positive Erfahrungen berichten konnten (Glickman et al. 2006; Strong et al. 2009). Entgegen früherer Befunde, welche eine ausgeprägte Suppression der nächtlichen Melatoninausschüttung nach Applikation von blauem Licht geringer Bestrahlungsstärke beobachtet hatten (Brainard et al., 2001; Lockley et al., 2003, 2006), deuten aktuellere Daten eher auf eine moderate Suppression des Melatonins hin (Cajochen et al. 2005; Revell & Skene, 2007).

Ausgehend von der Hypothese, dass in Abhängigkeit von der chronotypologischen Ausprägung und dem biologischen Geschlecht der Studienteilnehmer die zu beobachtenden Effekte inhomogen sein könnten, ist ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit, die Chronotypen getrennt zu betrachten und mögliche Unterschiede herauszuarbeiten. In Studien mit ähnlicher Fragestellung erfolgte die Lichtapplikation bislang vorwiegend in der Nacht bei männlichen Probanden. Darüber hinaus wurde der mögliche Beitrag des Chronotypus zu den Ergebnissen selten berücksichtigt.

1.2 Grundlagen

„Und Gott sprach: Es werde Licht. Und es ward Licht. Und Gott sah, daß das Licht gut war. Da schied Gott das Licht von der Finsternis und nannte das Licht Tag und die Finsternis Nacht.“ (Genesis 1,3-4)

1.2.1 Chronobiologie

In einer Welt, die aufgrund der Erdrotation von solaren Rhythmen geprägt ist, sind Zeitstrukturen für alle lebenden Organismen von großer Bedeutung. Die Anpassung an unveränderliche Zyklen – der Wechsel zwischen Tag und Nacht, Sommer und Winter, Ebbe und Flut – hat im Laufe der Evolution zu einem „inneren Abbild“ oder auch „endogenen Repräsentation“ der äußeren, geophysikalischen Zeiträume geführt. Aus diesem Grund unterliegen nahezu alle biologischen Funktionen bei den meisten Lebewesen, vom Einzeller über Pflanzen und Tiere bis hin zum Menschen, der zeitlichen Kontrolle durch eine autonome „innere Uhr“, welche eine eigene Rhythmik aufweist. Endogene, circadiane Systeme ermöglichen dem Organismus daher eine Antizipation sowie aktive Adaptation seiner sequenziellen, biologischen Funktionen gegenüber täglichen und jahreszeitlichen Veränderungen. Diese Anpassungsmechanismen sind streng hierarchisch organisiert und finden somit auf multiplen Ebenen statt – von periodischen Genexpressionsmustern einer einzelnen Zelle bis hin zu komplexen physiologischen Prozessen und Verhaltensweisen, wie Schlaf-Wach-Rhythmen, Fortpflanzung und Nahrungsbeschaffung.

Unter experimentellen Bedingungen der Isolation schwingen diese endogenen Oszillatoren mit einem autonomen Rhythmus von etwa 24 Stunden, daher *circadian* (Aschoff, 1965; Czeisler et al., 1999). Die eigenständige, endogene Natur der Tagesrhythmik hat sich jedoch im Laufe der Evolution nicht entwickelt, um eine zeitliche Ordnung in einer statischen, unveränderlichen Umgebung zu gewährleisten. Es ist vielmehr eine notwendige Voraussetzung, um den Organismus optimal an regelmäßige Dynamiken der ihn umgebenden Bedingungen anzupassen. Die tägliche Justierung der inneren Uhr anhand äußerer sog. Zeitgeber wird als „Entrainment“ (*engl. entrain = mitführen, ankoppeln*) bezeichnet.

Der Begriff „Zeitgeber“ wurde im Übrigen von einem Mitbegründer der Chronobiologie, dem deutschen Physiologen Jürgen Aschoff, geprägt und umfasst alle äußeren Einflussgrößen, die zur aktiven Synchronisierung der inneren Tagesrhythmik beitragen können (Aschoff 1960). Im Kontext unserer modernen, industrialisierten Gesellschaftsordnung stellt sich die Frage nach den stärksten „zeitgebenden“ Strukturen im Besonderen in Hinblick auf den Menschen. Es ist anzunehmen, dass neben dem natürlichen Tag-Nacht-Wechsel, zudem Konventionen der Arbeitswelt und die Einbindung in soziale Netzwerke wichtige Einflußgrößen sind (Mistlberger & Skene, 2004). So ermöglichte erst die Elektrifizierung die Verlängerung des Tages bzw. die Verkürzung der Nacht durch artifizielles Licht. Dieser Umstand wurde von dem Schlaf Forscher William B. Webb auch als „Edison-Effekt“ beschrieben (Webb et al., 1974).

Daneben markiert bei vielen Menschen das Weckersignal den Beginn des Tages. Inwieweit die genannten Faktoren in Hinblick auf das Entrainment zu gewichten sind, wurde von der Arbeitsgruppe um Roenneberg für die geographische Ausdehnung Deutschlands (6 – 15° geographischer Länge) untersucht (Roenneberg et al., 2007): Innerhalb einer Zeitzone orientieren sich alle Menschen in ihren sozialen Aktivitäten an der gleichen Ortszeit. Dem gegenüber steht der kontinuierliche Gang der Sonne von Ost nach West. Auf dieser Grundlage konnte anhand der *mid-sleep* Zeiten (arithmetische Schlafmitte, Ortszeit) an freien Tagen bei sogenannten Indifferenztypen gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zu der geographischen Länge bestand. Interessanterweise war diese Beobachtung in größeren Metropolen weniger ausgeprägt als in ländlichen Regionen oder Kleinstädten. Die Autoren sahen die mögliche Ursache in der schwächeren Zeitgeberstärke begründet. Insgesamt bleibt zu berücksichtigen, dass die täglichen photoperiodischen Schwankungen gegenüber anderen klimatischen Veränderungen oder menschlichen Verhaltensweisen hochpräzise, verlässlich und darüber hinaus seit Jahrtausenden unverändert sind. Neben dem zeitlichen Informationsgehalt der Photoperiode stellt auch die spektrale Komposition des Sonnenlichtes einen bemerkenswerten Aspekt dar (Thorne et al., 2009): So finden sich merkliche Variationen zwischen den Jahres- und Tageszeiten. Diese sind bedingt durch Streuung und Absorption der Lichtquanten in der Erdatmosphäre, in Abhängigkeit vom Einstrahlungswinkel. In unseren mitteleuropäischen Breiten weist demnach das Licht in den Abendstunden der Sommermonate vor dem Sonnenuntergang

quantitativ den größten Blauanteil auf. Diese Beobachtung stellt vor dem Hintergrund der vorliegenden Untersuchung einen bemerkenswerten Befund dar.

Die Eigenschaften des endogenen Oszillators, wie Phasenlänge oder Sensitivität gegenüber äußeren Zeitgebern, sind zum Teil genetisch determiniert und zeigen innerhalb einer gegebenen Population eine gewisse interindividuelle Variabilität (Kerkhof et al., 1985; Roenneberg et al., 2007; Allebrandt & Roenneberg, 2008). In Abhängigkeit von der aktuellen Phasenlage des endogenen, circadianen Tages reagiert der Schrittmacher auf einen exogenen Zeitgeber-Stimulus mit einer unterschiedlich starken Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$). Diese Eigenschaft lässt sich durch eine sog. Phasen-Respons-Charakteristik (engl. *phase response curves* = *PRC*) beschreiben (Abb.1):

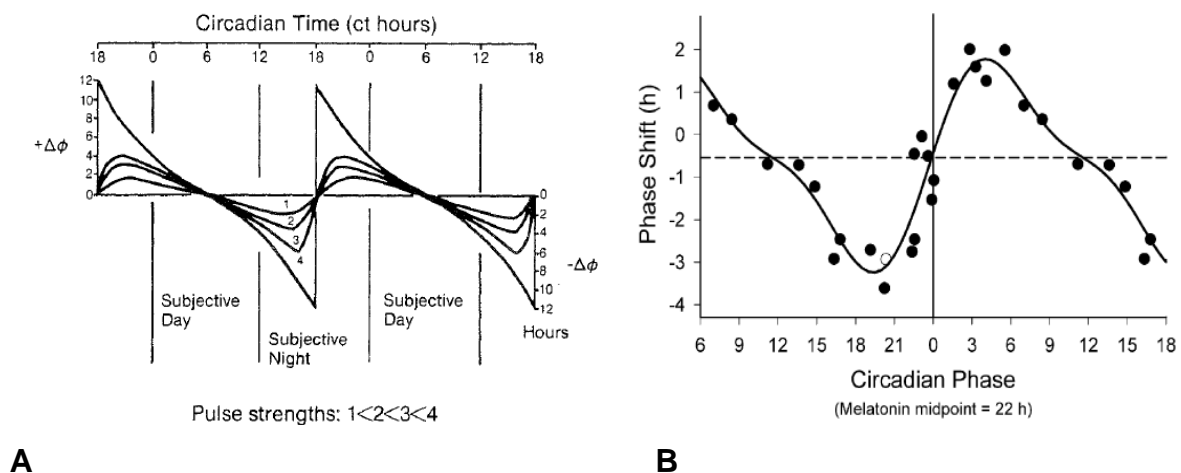


Abb.1: (A) Phase-response-curves (PRCs) von *Drosophila pseudoobscura*. Die vier unterschiedlichen Kurvenamplituden ergeben sich durch 15 min Lichtexposition mit unterschiedlichen Intensitäten (pulse strengths = „Zeitgeberstärken“) zu verschiedenen Zeitpunkten des circadianen Tages (Pittendrigh, 1988). (B) Typ 1 „bright-light“-PRC unter experimentellen Bedingungen (Constant Routine) beim Menschen (Kahlsa et al., 2003).

Zunächst unterscheidet man bei der circadianen Rhythmik den subjektiven Tag von der subjektiven Nacht. Die Nacht ist dabei bei vielen Tieren sowie beim Menschen neben der Schlafphase durch eine erhöhte Melatoninkonzentration im Blutplasma und einem Nadir der Körperkerntemperatur gekennzeichnet. Dabei wird der subjektive Tag durch eine „steady-state-phase“ in der PRC repräsentiert, d.h. exogene Zeitgeber wie Licht führen kaum zu einer Phasenverschiebung. Hingegen führt Lichtexposition zu Beginn der subjektiven Nacht zu einer Verzögerung ($-\Delta\Phi$) und am Ende zu einem Fortschreiten ($+\Delta\Phi$) der Phasenlage. Dieser Mechanismus bewirkt folglich, dass unabhängig davon in welcher subjektiven Nachthälfte die

Lichtexposition stattfindet, der circadiane Rhythmus auf „Tag“ kalibriert wird (*Resetting*). Aus diesem Grunde ist unter normalen Bedingungen immer die Koinzidenz zwischen natürlichem, solaren Tag und der „steady-state-phase“ des subjektiven Tages sichergestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Amplitude der PRC durch die Relation zwischen der „Stärke“ des Zeitgebers (Beleuchtungsstärke und/oder Beleuchtungsdauer des Lichtes) und der Sensitivität des Schrittmachers determiniert wird und somit direkten Einfluss durch das Ausmaß der Phasenkorrektur auf das Entrainment nimmt.

Ein weiterer Parameter im Kontext des lichtabhängigen *Entrainments* wurde in Experimenten mit exogener Melatonin-Supplementierung entdeckt (Lewy et al., 1992, 1998): Dabei zeigte sich auch für Melatonin eine dosisabhängige PCR, die jedoch komplementär um zwölf Stunden entgegen der lichtabhängigen PCR versetzt ist. Somit fällt unter physiologischen Bedingungen die „steady-state-phase“ zeitgleich mit der maximalen Melatoninkonzentration in die subjektive Nacht. Dieser Umstand bedingt, dass die beginnende endogene Melatoninsekretion am Abend tendenziell eine Vorverlagerung ($-\Delta\Phi$) der Phasenlage induziert. Erhöhte Melatoninplasmaspiegel zu Beginn des subjektiven Tages führen hingegen zu einer Phasenverzögerung ($+\Delta\Phi$). Die lichtinduzierte Melatoninsuppression stellt also in diesem Zusammenhang auch zusätzlich einen wichtigen Aspekt zur Synchronisierung des solaren mit dem endogenen Tage dar.

Das Zusammenspiel zwischen dem Entrainment-Mechanismus und der Phasenlänge des inneren Tages (genetisch und/oder adaptiv bedingt) hat zur Folge, dass sich verschiedene circadiane Uhren unterschiedlich in den astronomischen 24-Stunden Tag einbetten (Kerkhof et al., 1996; Duffy et al., 2001; Roenneberg et al., 2003; Archer et al., 2003; Carpen et al., 2005, 2006).

Die individuelle Variation der circadianen Phasenlage und -dauer spiegelt sich in dieser Hinsicht unter anderem in der Präferenz von Schlaf/Wachzeiten wider. Vor diesem Hintergrund lassen sich nunmehr verschiedene „Chronotypen“ differenzieren: der Morgentyp, der Indifferenztyp und der Abendtyp. Die „Lerchen“ und „Eulen“ sind dabei jeweils zwei Extreme innerhalb eines Kontinuums (Natale & Cicogna, 2002). Aufgrund der beschriebenen chronobiologischen Unterschiede erscheint es darüber hinaus nachvollziehbar zu sein, dass schwache Zeitgeber zum „Erscheinungsbild“ der Abendtypen beitragen (Roenneberg et al., 2003, 2004).

Im Vergleich zu Abendtypen zeichnen sich Morgentypen allgemein durch frühere Phasenlagen und kürzere Perioden der endogenen Rhythmik aus (Roenneberg et al., 2003). Sie gehen früher zu Bett und stehen früher auf. Darüber hinaus erreichen die Morgentypen die Akrophase und den Nadir ihrer Körpertemperatur, Leistung und Aktivität deutlich früher als die Abendtypen (Horne et al., 1980; Duffy et al., 1996; Kerkhof et al., 1985, 1996; Baehr et al., 2000). Die Abendtypen zeichnen sich hingegen durch eine relative späte Einschlaf- und Aufwachzeit aus (Giannotti et al., 2002; Roenneberg et al., 2003). Insbesondere an freien Tagen und Wochenenden wird dies deutlich: Die Diskrepanz zwischen gesellschaftlichen Zeitvorgaben und biologischem Rhythmus führt bei Abendtypen häufiger zu einem kumulativen Schlafdefizit. Dies gilt insbesondere im Laufe der Arbeitswoche und führt mithin zu einer kompensatorisch verlängerten Schlafzeit an den Wochenenden (Taillard et al., 1999).

Wie Roenneberg et al. (2007) im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie an 55.000 Mitteleuropäern nachweisen konnten, sind die Indifferenztypen, deren innere Zyklusdauer eng mit der Periodik der Außenwelt übereinstimmt, phylogenetisch bevorteilt. Die Verteilung der Chronotypen innerhalb der untersuchten Gesamtpopulation folgt mithin annähernd der Gauß'schen Funktion, ist jedoch u.a. abhängig von Geschlecht und Alter (Abb.2).

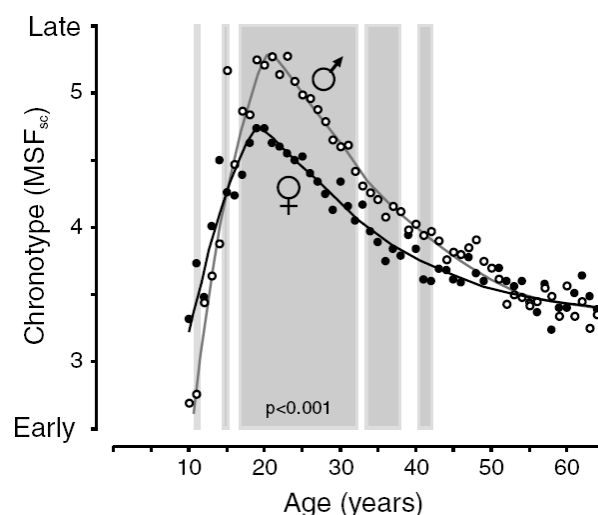


Abb. 2: Geschlechtsspezifische Verteilung der Chronotypen in Abhängigkeit vom Alter (Roenneberg et al., 2007)

Eine Vielzahl an empirischen und experimentellen Studien deutet darauf hin, dass der individuelle Chronotypus im Laufe des Lebens bei den meisten Menschen einem

charakteristischen Wandel unterliegt (Dijk et al., 2000; Roenneberg et al., 2002; Park et al., 2002; Duffy et al., 2002; Adan et al., 2002; Gau et al., 2003). In der Entwicklungsphase des Kindesalters bis hin zur Pubertät, zeigen beide Geschlechter zumeist eine deutliche Tendenz zum Morgentyp. Im Verlauf der Adoleszenz verändert sich der Chronotyp jedoch signifikant (Carskadon et al., 1997). So erreichen die jungen Frauen mit durchschnittlich 19.5 Jahren ihre maximale Abendtyp-Ausprägung. Bei den Männern ist diese Veränderung hingegen erst ca. mit dem 21. Lebensjahr abgeschlossen. Im Erwachsenenalter scheint diese Entwicklung zudem regressiv zu sein, wobei das männliche Geschlecht entgegen den Frauen in seiner chronotypologischen Ausprägung insgesamt eher zum moderaten Abendtyp tendiert. Zum Zeitpunkt der weiblichen Menopause (~50 LJ) relativieren sich diese geschlechtsspezifischen Differenzen. Bei älteren Menschen (>65 LJ) zeigt sich schließlich bezüglich der diurnalen Präferenz eine große Streubreite, wobei endokrinologische und neuronale Veränderungen als Ursache angenommen werden (van Someren, 2000; Weinert, 2000).

Es ist davon auszugehen, dass neben der circadianen Rhythmik auch andere physiologische Mechanismen maßgeblich an der Schlaf-Wach-Regulation beteiligt sind und somit zur Phänologie des Chronotypus beitragen können. Anfang der achtziger Jahre postulierten A. Borbély und Mitarbeiter erstmals das sog. „Two-Process Model“ (Borbély, 1982, 1999; Daan et al., 1984; Beersma, 1998). Dieses Modell basiert auf der Beobachtung, dass die Ausprägung der Schlafbereitschaft vor allem durch die Dauer des vorangegangenen Wachzustandes bedingt wird. Die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus wird demnach von einem circadianen „Process C“ und einem mit diesem interagierenden „Process S“ gesteuert (vgl. Abb.3). Der schlafspezifische „Process S“ wird auch als homöostatische Komponente der Schlafregulation oder „Somnostat“ bezeichnet. Der „Process C“ entspricht dem circadianen Rhythmus der Einschlaf- und Aufwachschwellen und stellt darüber möglicherweise die Koinzidenz der Schlafphase mit der astronomischen Nacht sicher. Entgegen der theoretischen Annahme, dass beide Prozesse primär unabhängig fluktuieren, besteht dennoch die Möglichkeit der Alteration von Phase und Periode des „Process C“ durch Schlaf-Wach-bedingte Lichtexposition (Daan et al., 1984; Klerman et al., 1996). Der Theorie folgend, repräsentiert der aufsteigende Kurvenverlauf des „Process S“ die relative Schlafbereitschaft, d.h. er kumuliert mit

zunehmender Zeit im Wachzustand ab der letzten Schlafperiode. Es ist anzumerken, dass bis heute Unklarheit darüber besteht, welche konkreten physiologischen Prozesse sich hinter der zeitabhängigen Variable „S“ der Homöostase verbergen.

Hinsichtlich der verschiedenen Chronotypen ist aus den Ergebnissen verschiedener Studien zur homöostatischen Modulation des Schlaf-Wach-Zyklus folgender Unterschied festzuhalten (Kerkhof & Lancel, 1991; Taillard et al., 2003; Mongrain et al., 2006, 2007): Morgentypen scheinen im Vergleich zu Abendtypen während ihrer Wachphase deutlich schneller ein „Schlafbedürfnis“ zu entwickeln, um dieses in den ersten Schlafphasen wiederum eher zu konsolidieren. Obschon das Modell von Borbély weiterhin als Arbeitshypothese gilt, wurde es bereits mehrfach bestätigt und in bestimmten Teilen erweitert und modifiziert (Achermann, 1999, 2004; Åkerstedt et al., 2004).

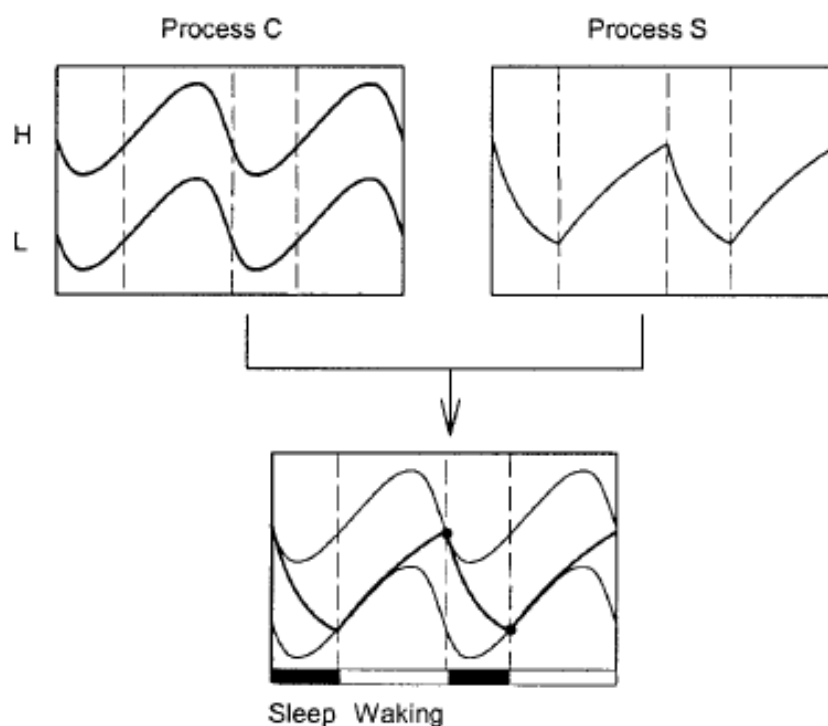


Abb. 3: Schematische Darstellung des “Two-Process Model” der Schlafregulation. Der circadiane Process C moduliert sowohl den oberen (H) als auch den unteren (L) Schwellenwert. Process S entspricht der homöostatischen Komponente. Die Schnittpunkte der Graphen von beiden Prozessen stellen jeweils Beginn und Ende der Schlafphase dar. (vereinfacht nach A. Borbély)

Neben den phänomenologischen Schlafmodellen existieren heute auch hinreichend viele Erkenntnisse zur Schlaf-Wach-Dynamik auf neuronaler Ebene. Bereits vor sechzig Jahren beobachteten Moruzzi und Magoun in ihren Experimenten die zentrale Rolle des *aszendierenden retikulären aktivierenden Systems* (ARAS) im

oberen Hirnstamm in Hinblick auf die kortikale Erregung und den damit verbundenen Wachzustand (*engl. arousal*) (Moruzzi & Magoun, 1949). Nach heutigem Wissen zählen dazu insbesondere der noradrenerge Locus Coeruleus, die cholinergen Neurone der pedunculo-pontinen und laterodorsal-tegmentalen Kerne sowie die serotonergen Nuclei Raphe im Hirnstamm. Darüber hinaus sind noch die histaminergen tuberomamillären Kerne zu erwähnen. Die genannten monoaminergen Kerngebiete des ARAS projizieren ihre exzitatorischen Signale vorwiegend über thalamische Relais-Zellen in höhergeordnete kortikale bzw. hypothalamische Areale. Die Aktivität der thalamokortikalen Neurone bestimmt dann den Wachheitszustand des Gehirns. Das GABAerge ventrolaterale präoptische Areal (VLPO) im Hypothalamus ist als somnogenes Zentrum in der Lage, wiederum reziprok das aufsteigende „Arousal-System“ zu inhibieren (Sherin et al., 1996, Saper et al., 2005).

Das vereinfacht dargestellte Modell ist im internationalen Schrifttum auch als „Flip-Flop Switch“ Hypothese nach Clifford B. Saper bekannt (Saper et al., 2001). In Hinblick auf die circadiane Modulation des Schlaf-Wachverhaltens (vgl. „Process C“) scheint der Nucleus dorsomedialis des Hypothalamus (DMH) (Abschnitt 1.2.3) eine besondere Stellung bezüglich der Integration von diversen Zeitgebern einzunehmen (Saper et al., 2005).

1.2.2 Phototransduktion und neuronale Projektionen

Vielen Organismen ist das fundamentale Prinzip gemeinsam, gegenüber einem Lichtstimulus eine biologische Reaktion zu zeigen. Diese wird durch ein organisches Molekül (Chromophor, *griech. chroma = Farbe, phoros = tragend*) vermittelt, das in der Lage ist, Lichtquanten zu absorbieren und daraufhin eine physikalisch-stereochemische Metamorphose zu vollziehen. Jedes photosensitive Molekül besitzt zudem die individuelle Eigenschaft Licht nur in einem selektiven Wellenlängenspektrum zu absorbieren. Diese spezifische Sensitivität eines Chromophores ist ein einzigartiges Charakteristikum und wird durch dessen atomare Struktur bestimmt.

Die lichtempfindlichen Sensoren der menschlichen Retina werden u.a. aus $120 \cdot 10^6$ Stäbchen sowie $6 \cdot 10^6$ Zapfen gebildet und sind in der sog. äußeren Körnerschicht

lokalisiert (*engl. outer nuclear layer – ONL*). Die Zapfen sind bei ausreichender Lichtintensität für Kontrastunterscheidung und damit für die räumliche Auflösung sowie für das Farbsehen verantwortlich (photopisches Sehen). Hinsichtlich ihrer spektralen Sensitivität, sind drei verschiedene Zapfentypen zu unterscheiden (trichromatisches Sehen): S-Zapfen (*engl. short wavelength receptor*) absorbieren kurzwelliges, blauviolett Licht ($\lambda_{\max} = 420\text{nm}$), M-Zapfen (*engl. medium wavelength receptor*) absorbieren mittelwelliges, blaugrünes bis gelbes Licht ($\lambda_{\max} = 535\text{nm}$) und L-Zapfen (*engl. long wavelength receptor*) gelbes bis rotes Licht ($\lambda_{\max} = 565\text{nm}$). Stäbchen sind hingegen schon bei geringeren Lichtintensitäten gesättigt und hauptsächlich für das unbunte Sehen in der Dämmerung und bei Nacht wichtig (skotopisches Sehen). Das Photopigment der Stäbchen – Rhodopsin – absorbiert Wellenlängen von ca. 400 - 600nm ($\lambda_{\max} = 500\text{nm}$). Somit ergibt sich für den Menschen ein sichtbares Farbspektrum des Lichtes von $\lambda \sim 400\text{-}700\text{nm}$ (VIS-Strahlung).

Vor über einer Dekade wurde erstmals bei *Xenopus laevis* aus den dermalen Melanophoren ein weiteres Photopigment - Melanopsin – (Opn4) isoliert (Provencio et al., 1998). Die ersten Untersuchungen an Amphibien führten gleichfalls zur Postulierung des Vorhandenseins dieses Pigmentes bei Säugern. Später wurde diese Annahme auch für die humane Retina bestätigt (Provencio et al., 2000; Rollag et al., 2003; Hannibal et al., 2004). Melanopsin wird zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren gezählt und besteht aus einem integralen, heptahelicalen Membranprotein (Opsin) und dem Vitamin A-Derivat *cis*-Retinal (Chromophor) (Fu et al., 2005).

Phylogenetisch scheint Melanopsin sich schon sehr früh herausgebildet zu haben, da es auch bei Vertretern der Cephalochordata (*Lanzettfischchen*) nachgewiesen werden konnte und so möglicherweise eine Verbindung zwischen der visuellen Photorezeption von Invertebratae respektive circadianen Photorezeption der Vertebratae darstellt (Koyanagi et al., 2005). Die erste funktionelle Charakterisierung des Photorezeptors wurde an transgenen Mäusen durchgeführt, denen sowohl Stäbchen als auch Zapfen fehlten (Lucas et al., 2001). Dabei diente der erhaltene Pupillenreflex als Parameter zur Bestimmung des Absorptionsmaximums bei $\lambda_{\max} = 479\text{nm}$ (OP⁴⁷⁹). Durch weitere in vivo Experimente konnte schließlich auch das Aktionsspektrums des humanen Photopigmentes ermittelt werden. Die Ergebnisse

wurden fast zeitgleich von zwei Arbeitsgruppen publiziert (Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001) (Abb.4): In beiden Fällen wurde das Absorptionsmaximum anhand der nächtlichen lichtinduzierten Melatoninsuppression bestimmt. Es wurden jeweils verschiedene Kombinationen aus retinalen Bestrahlungsstärken und definierten Wellenlängen (monochromatisch) in einem Zeitintervall von 30-90 Minuten getestet. In Bezug auf die prozentuale Melatoninsuppression (*action-spectrum*) zeigt sich ein stark Dosis-abhängiger Effekt (*sigmoid fluence-response curves*) mit einem Absorptionsmaximum bei $\lambda_{\max}=464\text{nm}$ (Brainard et al., 2001) und $\lambda_{\max}=459\text{nm}$ (Thapan et al., 2001).

Einen weiteren interessanten Befund ergab die Studie einer australischen Arbeitsgruppe (Wright et al., 2001): Die Melatoninsuppression nach zweistündiger Exposition (24:00-2:00 Uhr) mit einer konventionellen Lichtbox (400-620nm; 2000 lx) betrug im Vergleich zur Kontrollgruppe 63%. Die Verwendung von blau/grünen LEDs ($\lambda_{\max}=497\text{nm}$) und weißen LEDs (460-560nm) erzeugte hingegen bei äquivalenter Bestrahlungsstärke und -dauer im gewählten Versuchsaufbau eine Melatoninsuppression von 70% respektive 50%. In anderen Studie wurden mit Hilfe der Elektroretinographie (ERG) die tageszeitlichen Adaptationsprozesse der humanen Retina in Hinblick auf das photopische Sehen durch die Zapfen untersucht (Birch et al., 1984; Bassi et al., 1986). Dabei zeigte sich, dass die Modulation der Zapfenaktivität durch den neuartigen Photorezeptor mit einer spektralen Sensitivität von $\lambda_{\max}=483\text{nm}$ am stärksten ausgeprägt war (Hankins et al., 2002).

Neben der Melatoninsuppression wurde weiterhin auch das Ausmaß der Phasenverschiebung durch monochromatisches Licht unterschiedlicher Wellenlängen untersucht (Lockley et al., 2003). Dabei verwendete man als Markervariable den DLMO (*dim light melatonin onset*). Unter den Bedingungen einer *constant-routine* (Zeitzer et al., 2000) ergab die 6.5 stündige Exposition eine zweifach größere Phasenverzögerung sowie Melatoninsuppression durch monochromatisches Licht mit $\lambda_{\max}=460\text{nm}$ im Vergleich zu Licht mit $\lambda_{\max}=555\text{nm}$. Die Ergebnisse einer anderen Arbeit stützen ebenfalls die These, dass die Synchronisierung der circadianen Phase von der Wellenlänge des perzipierten Lichtes abhängig ist (Warman et al., 2003).

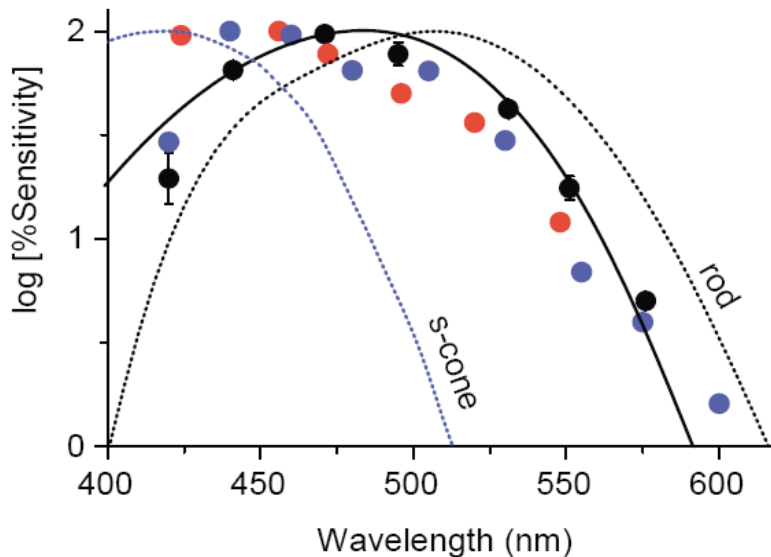


Abb. 4: Vergleich zwischen drei Absorptionsspektren des humanen Photorezeptors. Thapan et al., 2001 – rote Kreise; Brainard et al., 2001 – blaue Kreise; Hankins et al., 2002 – schwarze Kreise/Linie. (nach Foster et al., 2002)

Der Photorezeptor Melanopsin ist mit sog. intrinsisch photosensitiven Retinalen-Ganglien-Zellen (ipRGCs) assoziiert und somit in der Ganglienzellschicht (*engl. ganglion cell layer – GCL*) lokalisiert. Weiterhin konnte für die humane Retina auch der Melanopsinnachweis für eine bestimmte Zapfenspezies in der äußeren Körnerschicht (*engl. outer nuclear layer – ONL*) erbracht werden (Dkhissi-Benyahya et al., 2006). Die Besonderheit des Zelltypus der ipRGCs stellt die isolierte, intrinsische Aktivität des Zellsomas und der Dendriten gegenüber Lichtquanten dar (Berson et al., 2002, Dacey et al., 2005, Tu et al., 2005). Darüber hinaus ergibt sich aus der Regenerationsfähigkeit des Chromophores, durch die zusätzliche intrinsische Funktion einer Photoisomerase, eine einzigartige funktionelle Dualität, wie man sie bisher vorwiegend von den Photorezeptoren der Invertebratae kannte (Melyan et al., 2005). Im Tiermodell konnte zudem gezeigt werden, dass sowohl durch exitatorische als auch inhibitorische neuronale Inputs eine zusätzliche Modulation der ipRGZ durch Zapfen/Stäbchen via Amakrine- und Bipolarzellen möglich ist (Balenky et al., 2002; Perez-Leon et al., 2006). Die ipRGCs stellen unter allen retinalen Ganglienzellen eine Subpopulation (1-2%) dar, deren Axone das anatomische Korrelat einer retinalen Afferenz sind, die vorwiegend monosynaptisch über den retino-hypothalamischen Trakt (RHT) zum Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) projiziert (Obersteiner, 1888; Moore et al., 1972; Gooley et al., 2001; Dacey et al., 2005). Daneben existiert eine zweite indirekte Projektion der ipRGZ vom „Intergeniculate Leaflet“ (IGL) im Corpus geniculatum laterale über den geniculo-hypothalamischen

Trakt (GHT) zum SCN (Hattar et al., 2006). Es finden sich zudem Verbindungen zu den ventrolateralen präoptischen Kerngebieten (VLPO) sowie der ventralen subparaventriculären Zone (vSPZ) im anterioren Anteil des Hypothalamus, für die eine zentrale Rolle in Hinblick auf die Schlaf/Wach-Regulation und deren circadiane Modulation angenommen wird (Lu et al., 1999; Gooley et al., 2003). Eine weitere zentrale Projektion der ipRGCs endet an den Kernen der Area praetectalis und ist somit Teil des afferenten Schenkels zur Regulierung der Pupillenweite (Provencio et al., 1998; Lucas et al., 2001; Hattar et al., 2002).

Der Forschungsüberblick von elektrophysiologischen, funktionellen und histologisch-anatomischen Studien deutet darauf hin, dass der neuartige Rezeptor als eine Art „Photonen-Zähler“ fungiert und das perzipierte Licht über einen längeren Zeitraum hinweg integriert (Hankins et al., 2002, Dacey et al., 2005). Vor diesem Hintergrund stellt der ipRGZ/Melanopsin-Komplex womöglich einen spezialisierten Sensor zur quantitativen Wahrnehmung von Licht, d.h. Helligkeit und Bestrahlungsstärke, dar (Barlow et al., 1976, Kinoshita et al., 2001). Darüber hinaus scheint neben der „Quantifizierung“ auch das elektromagnetische Spektrum des Lichtes, d.h. die Photonenenergie, eine wichtige Rolle zu spielen. Diese Eigenschaft der nicht-bildgebenden visuellen Perzeption liefert somit wichtige Informationen über die umgebenden Beleuchtungsverhältnisse im Hinblick auf das circadiane System (Freedman et al., 1999). Inwiefern Melanopsin, Zapfen und Stäbchen an den verschiedenen nicht-bildgebenden Lichteffekten (*engl. non-image-forming responses, NIF*) quantitativ und funktionell beteiligt sind, ist aktueller Forschungsgegenstand.

1.2.3 Nucleus suprachiasmaticus und periphere Oszillatoren

Der zentrale circadiane Schrittmacher der Säugetiere ist in einem Kerngebiet des ventralen Hypothalamus, dem Nucleus suprachiasmaticus (*engl. SCN*), links und rechts des III Ventrikels direkt oberhalb des Chiasma opticum lokalisiert (Moore & Eichler, 1972; Welsh et al., 1995). Der SCN wird dabei durch retinale Afferenzen mit der photoperiodischen Umgebung synchronisiert (Stephan & Zucker, 1972). Zusätzlich besteht eine dichte Innervation des SCN durch serotonerge Neurone, deren Ursprung die Nuclei raphes in der medianen Zone der Formatio reticularis sind

(Meyer-Bernstein et al., 1996, Moore et al., 2004). Die efferenten Signale des SCN wirken vorwiegend auf die benachbarte subparaventriculäre Zone (SPVZ) und das dorsomediale Kerngebiet des Hypothalamus (DMH) und von dort über vielfältige Projektionen auf die relevanten Areale des Schlaf-Wach-regulierenden Systems (Abschnitt 1.2.1) (Chou et al., 2002; Deurveilher et al., 2002, 2005). Nur ein geringer Anteil der Efferenzen terminiert direkt in den ventrolateralen präoptischen Kerngebieten (VLPO) bzw. dem lateralen Hypothalamus (Watts et al., 1987).

Der Autonomie des SCN liegt auf der Transkription-/ (Post)Translationsebene ein Netzwerk aus „Feedback-Loops“ zugrunde: Die translatierten Genprodukte können in diesem Regelkreis sowohl positiv (*CLOCK*, *BMAL1*) als auch negativ (*CRY1-2*, *PER1-3*, *REV-ERB α*) auf bestimmte Promotersequenzen (*E-Boxes*, *ROR-Elements*) der Oszillatorgene zurückwirken und somit ihre eigene Transkription regulieren (Lowrey et al., 2004; Sato et al., 2006). Zudem scheinen Histon-Acetylierung und posttranskriptionale Modifikationen, wie Phosphorylierung und Ubiquitinierung, zusätzliche Regulierungsmöglichkeiten darzustellen (Gallego et al., 2007).

Der SCN gibt seine Informationen als redundantes Signal an periphere Organe und Gewebe („*slave-oscillators*“) weiter, um im gesamten Organismus ein kohärent zeitliches System aufrecht zu erhalten. Für das Entrainment zwischen SCN und den peripheren Oszillatoren werden vielfältige endogene Zeitgeber angenommen. Einen wesentlichen humoralen Informationskanal stellt die Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse dar, wobei die Glucocorticoide diesbezüglich durch ihre vielfältigen Wirkmechanismen möglicherweise eine zentrale Rolle einnehmen. Als ein weiterer endokriner, pleiotroper Botenstoff ist Melatonin hervorzuheben, dem im Zusammenhang mit Tag/Nacht-Zyklen eine besondere Bedeutung zukommt und der im Abschnitt 1.2.5 differenzierter betrachtet wird.

Eine japanische Forschergruppe konnte bereits in Tierexperimenten zeigen, dass auch das vegetative Nervensystem als Mediator circadianer Informationen des SCN bis auf Genexpressionsebene fungieren kann (Terazono et al., 2003; Ishida et al., 2005). Dabei bestehen sowohl Efferenzen vom SCN zu parasympatischen Kerngebieten (Nucleus dorsalis n. vagi) als auch zu Neuronen des Sympatikus in den Seitenhörnern des Spinalmarks (Th1-L2). Somit wäre auch auf nervalem Wege eine Regulation bzw. Modulation vegetativer Prozesse im Hinblick auf die circadiane Rhythmik möglich.

Ein weiterer bemerkenswerter Zeitgeber für die Rhythmik peripherer Oszillatoren ist die Art und Weise der täglichen Alimentation, wobei die genauen Mechanismen bislang ungeklärt sind. Ein möglicher Erklärungsansatz besagt, dass in einem komplexen Regelkreis, unter Berücksichtigung hierarchischer Gegebenheiten, das *Entrainment* in der Peripherie indirekt über Verhaltensregulation hinsichtlich der Nahrungsaufnahme sichergestellt wird (Carneiro & Araujo, 2009). So zeigten in-vivo Studien, dass oktroyierte Zeitpunkte der Nahrungsaufnahme bei Nagern zu einer Entkopplung zwischen zentralem Schrittmacher und bestimmten peripheren Geweben, z.B. der Leber, führen können (Diamola et al., 2000; Stokkan et al., 2001). In-vitro Experimente mit *Rat-1 Fibroblasten* deuten auch auf einen Einfluss von Nahrungsbestandteilen wie Glucose auf die Regulation der Transkription bestimmter „Uhr-Gene“ hin (Hirota et al., 2002).

1.2.4 Epiphysis Cerebri

Die Epiphysis cerebri (auch: Corpus Pineale, Glandula pinealis, dt. Zirbeldrüse) entwickelt sich während der Embryogenese aus dem Dach des Diencephalons und liegt somit als Teil des Epithalamus dem III Ventrikel dorsal auf. Sie ist in die Pia mater eingebettet, von der aus sie Blutgefäße und sympathische Nervenfasern erreichen. Die Epiphyse besteht aus modifizierten Photorezeptorzellen, den nervenzellähnlichen, verzweigten Pinealozyten, die ihrerseits in einem Gerüst von Gliazellen liegen. Im Gegensatz zu dem sog. „Parietalaug“ der niederen Vertebraten, sind die Pinealozyten nicht direkt auf Licht empfindlich. Stattdessen erhalten sie ihre Informationen über die externen Beleuchtungsverhältnisse nach einer polysynaptischen neuronalen Verschaltung: Der SCN wird, wie oben beschrieben, durch retinale Afferenzen synchronisiert. Dieser projiziert seinerseits zum Nucl. paraventricularis, welcher wiederum Informationen über den Tractus hypothalamo-spinalis (Zentrale Sympathicusbahn) zu den präganglionären sympathischen Neuronen (C8-Th1) des Zervicalmarks weiterleiten kann. Deren postganglionäre sympathische Fasern innervieren letztendlich die Pinealozyten der Epiphyse (Kappers et al., 1960, Korf et al., 1984). Postsynaptisch existieren Bindungsstellen für verschiedenste Neurotransmitter (*PAPC*, *VIP*, *NPY*, *NA*, *GLU*). Noradrenalin (NA) interagiert postsynaptisch mit zwei sich gegenseitig verstärkenden

Adenorezeptor-Systemen (β_1 -AdR und α_{1B} -AdR) (Sugden et al., 1985; Ho et al., 1988).

1.2.5 Melatonin

Jene Substanz, die später die Bezeichnung Melatonin (*griech. melas = schwarz, tonos = Spannung*) erhalten hat, wurde erstmals 1917 von McCord und Allen im Zusammenhang mit der experimentellen Hautbleichung bei Amphibien erwähnt (McCord et al., 1917). Auf Grundlage dieser Beobachtungen gelang es gleichwohl erst 1959 dem Dermatologen Aaron B. Lerner und seinem Kollegen James D. Case an der Yale University School of Medicine aus ca. 200.000 Epiphysen von Rindern drei potentielle Indolderivate zu isolieren und mittels Fluoreszenzanalyse deren chemische Struktur zu bestimmen (Lerner et al., 1959). Lerner und seine Mitarbeiter konnten zudem zeigen, dass N-Acetyl-5-Methoxytryptamin (Melatonin) durch N-Acetylierung und O-Methylierung des 5-Hydroxyindols Serotonin (5-HT) synthetisiert werden kann (Lerner et al., 1960). Zur physiologischen Bedeutung des Melatonins war zu dieser Zeit jedoch noch nichts bekannt. Erst im Jahr 1963 konnte nachgewiesen werden, dass Melatonin die Gonadenfunktion von Ratten beeinflussen kann. In der Folge wurde Melatonin als Hormon eingestuft (Axelrod et al., 1963).

Unter phylogenetischen Gesichtspunkten scheint Melatonin wahrscheinlich seit vielen Millionen von Jahren eine immanente Rolle im Informations- und Stoffwechsel der Organismen inne zu haben, da es sowohl beim Menschen, Tieren, Pflanzen und einzelligen, stammesgeschichtlich sehr alten Algenarten vorkommt.

Nach Isolierung des Melatonins aus der Epiphyse, konnte sehr bald gezeigt werden, dass Melatonin auch in extrapinealen Geweben, wie der Retina, Harderschen Drüse, Placenta, Nieren, Lunge und gastrointestinalem Trakt nachweisbar ist (Quay et al., 1965; Cardinali et al., 1971; Kvetnoy et al., 2002). Dabei befinden sich über 90% des im Körper nachweisbaren Melatonins in den enterochromaffinen Zellen der Darmmucosa. Damit übertreffen diese in der Gesamtmenge das pineale Melatonin um den Faktor 400. Der Gastrointestinaltrakt besitzt zudem neben der Syntheseleistung die Fähigkeit, Melatonin in das zirkulierende, systemische Blutkompartiment abzugeben und ist so an der basalen Tageskonzentration maßgeblich beteiligt

(Huether et al., 1993, 1998; Messner et al., 1999). Im Gegensatz zu der oszillierenden Melatoninfreisetzung durch die Epiphyse, in Abhängigkeit von der photoperiodischen Umgebung, wird die Melatoninsekretion im Gastrointestinaltrakt durch Nahrungsaufnahme und Nahrungszusammensetzung bestimmt. Neben dem postprandialen Sekretionsmechanismus gibt es eine neuronale Komponente, deren übergeordnetes Zentrum das ZNS darstellt (Bubenik et al., 2002; Konturek et al., 2007).

Ausgehend von der aromatischen Aminosäure L-Tryptophan, umfasst der klassische Weg folgende vier Syntheseschritte (Abb.5):

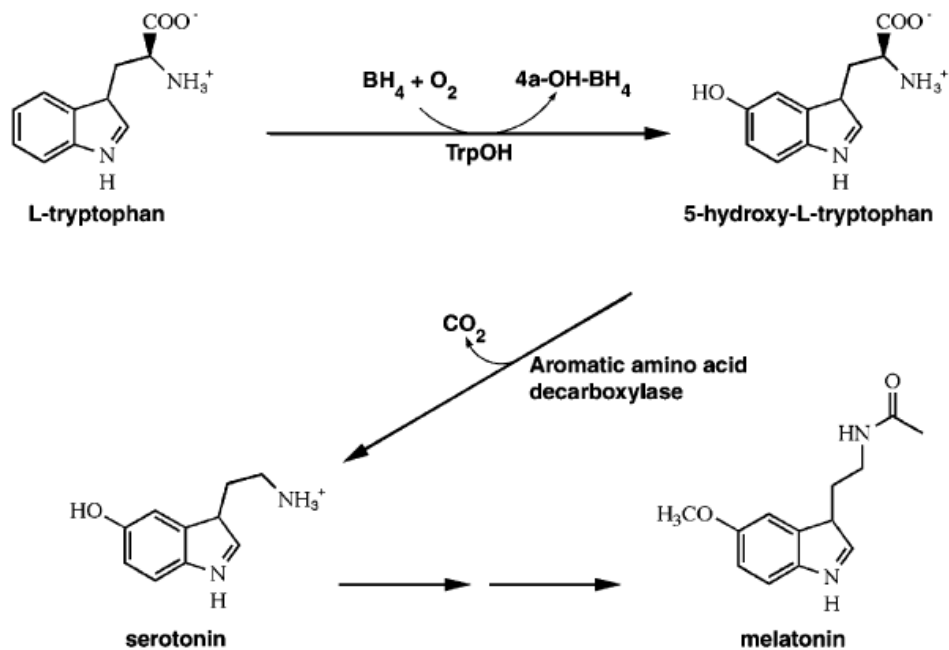


Abb. 5: Melatoninsynthese (vereinfacht).

Hydroxylierung:

L-Tryptophan (TRP) wird als essentielle Aminosäure normalerweise in ausreichenden Mengen mit der Nahrung aufgenommen. Während der tägliche Bedarf bei etwa 3.5 mg/kg Körpergewicht liegt, wird davon jedoch nur ein geringer Teil zur Melatoninsynthese verwendet: 10% in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und 1% in der Epiphysis Cerebri (Konturek et al., 2007). Der überwiegende Anteil wird in der Leber (TRP-Pyrrolase) bzw. in extrahepatischen

Gewebe (Indolamin-2,3-Dioxygenase, IDO) über Kynurin zu Acetyl-CoA und Alanin metabolisiert. Im Blutkompartiment ist TRP zu 80-90% an Albumin gebunden und liegt nur zu einem geringen Teil frei im Plasma vor. Die Konzentration im Blutplasma beträgt durchschnittlich im postresorptiven Zustand $39 \pm 6 \mu\text{mol/l}$ (Felig et al., 1970). Zirkulierendes TRP kompetiert mit allen anderen neutralen Aminosäuren an einem unspezifischen Aminosäuretransporter, der dem sog. T-System zugeordnet wird (Collarini et al., 1987). Die Aufnahme in das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt Energie- und Na^+ -unabhängig. Eine vermehrte systemische Verfügbarkeit von TRP durch Supplementierung führt wiederum zu einer vermehrten Bildung nachfolgender Metaboliten (Fernstrom, 1983).

Den nächsten Schritt stellt die enzymatische Ringhydroxylierung in 5-Stellung durch die Tryptophanhydroxylase (TPH, EC 1.14.16.4) dar. Die TPH, auch als Tryptophan-5-monooxygenase bezeichnet, gehört zusammen mit der Phenylalaninhydroxylase (PH) und der Tyrosinhydroxylase (TH) zur Superfamilie der Aromatischen-L-Aminosäuren-Hydroxylasen (AAAH) (Fitzpatrick et al., 2003). Es wird angenommen, dass alle drei Hydroxylasen in ihrer Evolution vor über 750 Mio. Jahren aus dem gleichen Stammenzym hervorgegangen sind (Grenett et al., 1987, Wang et al., 2002). Jedes dieser Enzyme katalysiert unter Nutzung von molekularem Sauerstoff und den Kofaktoren Fe^{++} und Tetrahydrobiopterin (BH_4) die Hydroxylierung der aromatischen Seitenkette seines jeweiligen Aminosäuresubstrates. Die TPH ist in vivo nicht substratgesättigt und katalysiert den geschwindigkeitslimitierenden Schritt der Umwandlung von TRP zu dem Melatonin-Precursor Serotonin (5-HT).

Viele Jahre ging man nur von einem TPH-codierenden Gen aus. Walther et al. berichteten erstmals 2003 in *Science* über eine zweite Isoform dieses Enzyms. Im humanen Genom sind die entsprechenden Gene jeweils auf Chromosom 11 und 12 lokalisiert und zeigen eine Sequenzhomologie von 71% (Walther et al., 2003). Hinsichtlich der Enzymkinetik variieren die Daten in der Literatur in Abhängigkeit von der jeweiligen Bestimmungsmethode. Zusammenfassend ergibt sich für die TPH1: $K_m = 17.9 \pm 3.5 \mu\text{mol/l}$ TRP und TPH2: $K_m = 45.5 \pm 23.9 \mu\text{mol/l}$ TRP (Tenner et al., 2007). Die Enzymaktivität kann zusätzlich durch Ca^{++} und c-AMP-abhängige Proteinkinasen und auf mRNA-Ebene reguliert werden. Beachtlich ist zudem das Expressionsmuster der Isoformen hinsichtlich ihrer Lokalisation in verschiedenen Organsystemen. So konnten post-mortem Studien am Menschen aufzeigen, dass die TPH2 fast

ausschließlich im Gehirn exprimiert wird. Hingegen ist die TPH1 sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie, insbesondere im Darm, nachweisbar (Zill et al., 2004). In Folgestudien erfolgte der quantitative Vergleich beider Isoformen in verschiedenen Hirnregionen. Die daraus resultierenden Befunde ergaben, dass die TPH1 insbesondere im Hypothalamus, der Amygdala und der Epiphysis Cerebri prädominiert. Dem gegenüber steht eine 4-fache höhere Expressionsrate der TPH2 in den Raphe-Kernen (Zill et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse konnte man auch mit monospezifischen, polyklonalen Antikörpern gegen TPH1 bzw. TPH2 im Tiermodell zeigen (Sakowski et al., 2006).

Decarboxylierung:

Der zweite Schritt der Melatoninsynthese wird abhängig von Pyridoxalphosphat (Vit. B₆) durch die aromatische L-Aminosäure Decarboxylase (AADC, EC 4.1.1.28) katalysiert. Dieses Enzym hat eine geringe Substratspezifität, wird ebenfalls in katecholaminproduzierenden Zellen exprimiert, und decarboxyliert sowohl L-DOPA als auch L-Phenylalanin, L-Tryptophan und L-Tyrosin zu den jeweiligen biogenen Aminen. Die AADC liegt in serotonin- und melatoninproduzierenden Zellen im Überschuss vor, sodass entstehendes 5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP) sofort in Serotonin (5-HT) umgewandelt wird. Anschließend findet über einen unspezifischen Monoamin-transporter die aktive Sequestration von 5-HT in Speichergranula statt.

Acetylierung:

Im Rahmen der Melatoninsynthese und deren Regulation ist unter den Vertebraten das Enzym Arylalkylamine-*N*-Acetyltransferase (AANAT, EC 2.1.3.87) hervorzuheben. Um der Schlüsselstellung gerecht zu werden, wird von einigen Autoren auch der Begriff „The Timezyme“ verwendet (Klein, 2007). AANAT wird taxonomisch zur Superfamilie der GCN5 (general control nonderepressible-5)-verwandten *N*-Acetyltransferasen (GNAT) gezählt (Dyda et al., 2000). Zu dieser Gruppe gehören über 140 Proteine, die den Transfer einer Acetylgruppe vom Acetyl-Coenzym-A (AcCoA) zu einem primären Amin von verschiedensten Substraten, wie Aminoglycosiden, Glucosamin-6-Phosphat, Kernhistonen oder Arylalkylaminen katalysieren (Vetting et al., 2007).

AANAT ist ein globuläres, zytosolisches Protein mit einem Molekulargewicht von ~23kDa. Hinsichtlich der Regulationsmechanismen dieses Enzyms können zunächst zwei wesentliche Aspekte unterschieden werden: Eine biphasische Syntheseleistung, vermittelt durch den circadianen, endogenen Oszillator (Abb.6), und ein lichtabhängiger „Turn-off“ Mechanismus (Lewy et al., 1980). Weiterhin zeigt sich eine enge Korrelation zwischen der Enzymaktivität und der Menge an AANAT im Zytosol (Schomerus et al., 2000). Aus diesem Grund unterscheidet man folgende Ebenen der Regulation: Genexpression, Enzymstabilität und proteasomale Degradation.

Auf Expressionsebene wurden speziesabhängig verschiedene Regulationsmechanismen beschrieben. Am Modell des Zebrafisches konnte gezeigt werden, dass sog. Photoreceptor Conserved Elements (PCEs) in der Promoterregion verschiedener Gene lokalisiert sind, die im Zusammenhang mit Phototransduktion und Melatoninsynthese stehen (Appelbaum et al., 2004). Bei Nagern wurde zudem ein Mechanismus entdeckt, der via cAMP-resonsive Elements (CREs) in der Promoterregion des AANAT-Gens die Transskription regulieren kann (Stehle et al., 2002). Weiterhin besteht auch die Möglichkeit der Expressionsregulation über sog. E-Box Elemente in der entsprechenden Promotersequenz, die wiederum unter Kontrolle autonomer circadianer „Feedback-Loops“ stehen (Muñoz et al., 2006).

Vergleicht man AANAT verschiedener Taxa hinsichtlich der Proteinsequenz, so stellt die Akquirierung von N- und C-Terminalen Regulationsdomänen bei Vertebraten im Laufe der Evolution eine fundamentale Veränderung der Enzymbiologie dar (Klein, 2007). Diese endständigen Motive können durch die cAMP abhängige Proteinkinase A (PKA) und die Ca^{++} abhängige Proteinkinase C (PKC) phosphoryliert werden (Ganguly et al., 2001; Choi et al., 2004; Karolczak et al., 2005). Dabei stellt das cAMP-abhängige Second-Messenger-System, im Rahmen der AANAT-Regulation, den am höchsten konservierten Mechanismus dar (Ganguly et al., 2002). Die N-terminale Phosphorylierung hat eine reversible Komplexbildung aus pAANAT und dem sog. 14-3-3-Protein zur Folge. Die ubiquitär vorkommenden 14-3-3 Proteine existieren bei Säugern in sieben verschiedenen Isoformen, liegen zytosolisch als Homo- oder Heterodimer vor, und nehmen bei der photoneuroendokrinen Transduktion multiple Funktionen wahr (Klein et al., 2003). Im Rahmen der Melatoninsynthese bewirkt die cAMP-abhängige Phosphorylierung ihrer Zielstruktur (pAANAT) die eigene komplexbildende Affinitätssteigerung. Die Assoziierung

zwischen pAANAT und einem 14-3-3 ζ Dimer hat folgende Konsequenzen: Stöchiometrische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Konformationsänderung der AANAT stattfindet und somit neben einer Stabilisierung auch die Substrataffinität gegenüber 5-HT steigt (Obsil et al., 2001; Ganguly et al., 2001). Die Komplexbildung stellt eine Protektion von pAANAT gegenüber einer Dephosphorylierung und anschließenden proteosomalen Proteolyse dar (Klein et al., 2002).

Methylierung:

Der letzte Schritt im Syntheseweg von Melatonin stellt die O-Methylierung von N-Acetylserotonin durch die Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT, EC 2.1.1.4) dar. Die Enzymaktivität unterliegt ebenfalls einem circadianen Rhythmus mit nächtlichem Maximum, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei AANAT (Wurtman et al., 1964; Klein et al., 1999; Ackermann et al., 2006).

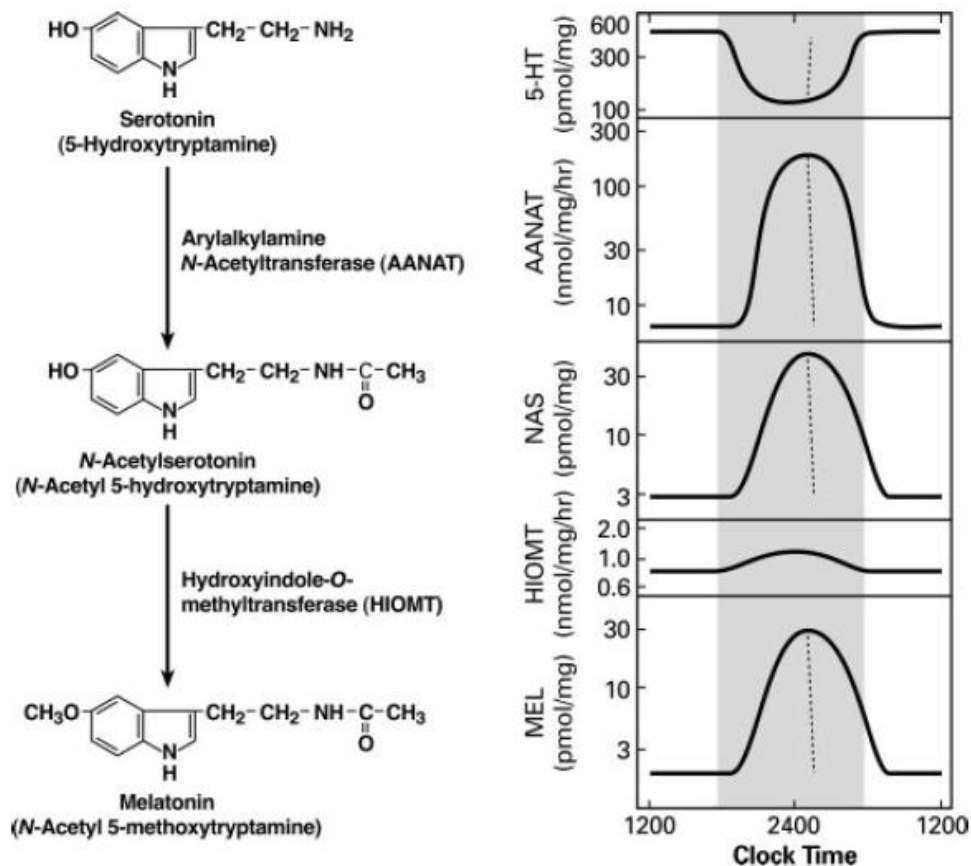


Abb. 6: 24h-Rhythmus des Indolmetabolismus in der Epiphysis cerebri bei der Ratte (nach Klein, 2007)

Aufgrund der O-Methyl und N-Acetylgruppen ist Melatonin eine amphiphile Verbindung und kann problemlos Zellmembranen, die Blut/Hirn- und Placentaschranke passieren (Reiter, 1999). Unmittelbar nach der Synthese diffundiert es ohne Speicherung direkt in das zentrale Blutkompartiment (Reiter, 1991). Etwa 90% des Melatonins wird nach der Leberpassage durch Biotransformation mittels Cytochrom P450-Monooxygenasen zu 6-Hydroxy-Melatonin metabolisiert und in Form von sulfatierten (60-70%) oder glucuronidierten (20-30%) Derivaten über den Urin ausgeschieden (Young et al., 1985). Dabei sind verschiedene Isoformen dieser Enzyme an der NADPH-abhängigen 6-Hydroxylierung beteiligt: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 und CYP2C19 (Yeleswaram et al., 1999). Nach dem aktuellen Forschungsstand sind CYP1A2 und CYP2C19 aufgrund ihrer Enzymkinetik und spezifischen Gewebsexpression die dominierenden Isoenzyme des hepatischen Melatoninstoffwechsels (Ma et al., 2005). Daneben existieren vielfältige alternative Möglichkeiten der Metabolisierung und Degradation von Melatonin, deren Komplexität und Bedeutung hinsichtlich zentraler Metaboliten wie den Kynuraminen bis heute wenig verstanden sind (Hardeland, 2008).

Die vielfältigen physiologischen und neuroendokrinen Wirkungen von Melatonin werden über bestimmte Rezeptoren vermittelt, die bereits kloniert und näher charakterisiert wurden (Reppert, 1997). Man unterscheidet nach der aktuellen IUPHAR-Klassifikation zwei Subtypen der membranständigen Rezeptoren (MT₁, MT₂), die zur Superfamilie der G-Protein assoziierten Rezeptoren gezählt werden (Dubocovich et al., 2009). Darüber hinaus existieren auch intrazelluläre Kernrezeptoren (ROR/RZR- α , MT₃), die zur „Orphan“-Familie der Hormonrezeptoren gehören.

In der Zusammenschau stellt die Funktion von Melatonin als Mediator zwischen der photoperiodischen Umgebung und dem endokrinen System nur einen Teilaspekt eines breiten Spektrums von Wirkungen dieses pleiotropen sowie ubiquitären Indolamins dar. Daher sei an dieser Stelle auf ausführliche Übersichtsarbeiten verwiesen (Claustrat et al., 2005; Hardeland, 2008; Reiter et al., 2009).

1.2.6 Kognitive Leistungsfähigkeit, subjektive Befindlichkeit, Chronotypologie und Lichtwirkung

Circadiane Rhythmen finden sich nicht nur bei der Körperkerntemperatur, Herzfrequenz oder Hormonsekretion, sondern auch in Hinblick auf Kognition und Stimmung. Es entspricht der täglichen Lebenserfahrung, dass Vigilanz und kognitive Leistungsfähigkeit im Tagesverlauf Schwankungen unterliegen.

Da die neuen Erkenntnisse über die spektrale Empfindlichkeit der nächtlichen Melatoninsuppression sehr schnell in den Fokus der Lichttechnik und Industrie gelangt sind, wird versucht künstliche Beleuchtungssysteme zu entwickeln, die sowohl das visuelle System als auch die endogene circadiane Rhythmik berücksichtigen. Darüber hinaus sollen die entwickelten Lichtsysteme im Alltag und insbesondere am Arbeitsplatz befindlichkeits- und leistungsförderlich sein.

Zu dieser Thematik wurde eine prospektiv kontrollierte Feldstudie über 14 Wochen mit einer neuartigen Lichtquelle (erhöhte Farbtemperatur 17000K, größerer Anteil im kurzwelligen Spektralbereich) durchgeführt, die jedoch einige methodische Defizite aufwies (Milles et al., 2007): Die erhobenen Questionnaires (*Columbia Jet Lag Scale*, *WHO-HPQ*, *SF-36*) zeigten zwar je nach Item eine Besserung zwischen 13.9% und 38.6% zur Kontrollgruppe, jedoch muss von einer großen Gruppenheterogenität ausgegangen werden, da keine Angaben zum Geschlecht, Alter, Chronotyp oder Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer gemacht wurden.

In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig eine Übersicht zum aktuellen Wissenstand der tageszeitlichen Schwankungen hinsichtlich Vigilanz, subjektiver Befindlichkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit bei relativ gesunden Menschen zu geben. Nach heutigen Erkenntnissen tragen demnach zwei Faktoren entscheidend zu deren Modulation bei:

1. die circadianen Phasenlage (Taub & Berger, 1973; Wood & Magnello, 1992; Dijk et al., 1992; Monk et al., 1992, Koorengevel et al., 2003; Wright et al., 2002, Schmidt et al., 2007)
2. das zeitliche Ausmaß eines Schlafdefizites respektive die Qualität der vorangegangenen Schlafepisode (vgl. Homöostat) (Brendel et al., 1990; Scott et al., 2006; Rodenbeck et al., 2001)

Diese Annahme wurde auch durch weitere Messverfahren untermauert (Carrier & Monk, 2000; Dijk et al., 1992; Monk et al., 1997). Zur Quantifizierung der circadianen und homöostatischen Einflüsse kommen sog. *forced-desynchrony*-Protokolle zur Anwendung (Dijk & Czeisler, 1995). Unter diesen Bedingungen wird eine Dissoziation des Schlaf-Wach-Zyklus von dem zentralen Schrittmacher herbeigeführt. In einer Studie fanden sich Hinweise auf eine komplexe, nicht-additive Interaktion (Boivin et al., 1997).

Ausreichender und guter Schlaf ist für das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit des Menschen eine wichtige Voraussetzung. Eine Vielzahl von Studien zum Schlafentzug belegen, dass die Vigilanz und Psychomotorik ab einem bestimmten Grad an Ermüdung beeinträchtigt werden, was sich in einer Verlängerung der Reaktionszeiten und Nachlassen des Kurzzeitgedächtnisses äussert (Bonnet, 1986; Dinges et al., 1997; Gillberg et al., 1994; Pomplun et al., 2012). Ebenso stellen Stimmungsänderungen und Reizbarkeit ein frühes Zeichen von Schlafdeprivation dar (Bonnet & Arand, 1996).

Aus diesem Grund ist es essentiell, bei der Beurteilung von Testergebnissen zur subjektiven Befindlichkeit den Erhebungszeitpunkt sowie die Schlafanamnese zu berücksichtigen, da eine Überlagerung der oben genannten Prozesse anzunehmen ist.

Für Stimmungsschwankungen in ihrer positiven Ausprägung (positiver Affekt) wird eine circadiane Komponente vermutet (Murray et al., 2002; Kerkhof, 1998). Demnach soll der positive Affekt während der Wachzeit ein Nadir am frühen Morgen und am späten Abend aufweisen, mit einem charakteristischen Bild eines \cap -förmigen Verlaufs. So wurde in einer der neueren Untersuchungen errechnet, dass die Akrophase für den positiven Affekt (Messinstrument PANAS) bei gesunden Probanden früher eintritt als bei depressiven Patienten (15:35 vs. 17:22 Uhr) (Peeters et al., 2006). Stimmungsschwankungen im Tagesverlauf sollen jedoch bei Morgen- und Abendtypen unterschiedlich sein (Kerkhof, 1998). So geben Morgentypen morgens nach dem Aufstehen eine bessere Befindlichkeit im Gegensatz zu den Abendtypen an (Ishihara et al., 1987; Carrier et al., 1997). Darüber hinaus berichteten Gibertini et al. (1999), dass bei Morgentypen insbesondere Frauen eine signifikant stärkere Ausprägung des positiven Affektes

nach dem Aufstehen aufweisen als Männer. Daneben zeigten Daten von mehreren Studien, dass die Skalenwerte für die Variable „*hedonic tone*“ (UWIST Mood Adjective Check List) insgesamt höher bei den Morgentypen ausfallen und eine frühere Akrophase gegenüber den Abendtypen aufweisen (Matthews, 1988; Adan & Guardia, 1993; Jankowski & Ciarkowska, 2008). Eine gute Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit bis in die Abend- und Nachtstunden hinein zu erhalten, scheint demnach für die Morgentypen besonders schwierig zu sein, wohingegen die Abendtypen damit weniger Probleme haben.

Desweiteren scheint die individuelle chronotypologische Ausprägung mit bestimmten Persönlichkeitseigenschaften zu korrelieren (Larsen, 1985; Matthews, 1988; Wilson, 1990; Adan & Almirall, 1992). Hervorzuheben an diesen Untersuchungen ist die Beobachtung, dass ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede in der Korrelation zwischen den MEQ-Scores und den erhobenen psychometrischen Daten bestanden.

In einer Reihe von Studien wurde vorwiegend die Wirkung von polychromatischem Licht (*bright-light*) in unterschiedlichen Protokollen mit variierenden Beleuchtungsstärken und -zeiten getestet. Aus theoretischen Überlegungen erfolgte die Lichtexposition, in Hinblick auf Melatoninsuppression, Vigilanz und Befindlichkeit, vorwiegend in den Nachtstunden (Abschnitt 1.2.1). Insgesamt erweist sich die Lichtapplikation im Vergleich zu *dim-light* Bedingungen als effektive Methode, auf die Vigilanz, Gemütslage und andere physiologische Parameter Einfluss zu nehmen (Campbell et al., 1990; Badia et al., 1991; Daurat et al., 2000; Lavoie et al., 2003). In Analogie zu den *dose-response-curves* der circadianen Phasenverschiebung und Melatoninsuppression, folgen die Veränderung der subjektiven Wahrnehmung von Müdigkeit sowie deren objektivierbaren Messgrößen ebenfalls einer sigmoidalen Funktion in Bezug auf die Beleuchtungsstärke (Cajochen et al., 2000). Man ging lange von der Annahme aus, dass dieser Effekt zumindest indirekt auf die Licht-induzierte Melatoninsuppression zurückzuführen sei (Waldhauser et al., 1990; Bunnell et al., 1992; Myers et al., 1993). Die aktuelle Datenlage deutet allerdings darauf hin, dass die beschriebenen Beobachtungen unter bestimmten Konditionen unabhängig von der Melatoninsuppression auftreten können und vielmehr ein additiver Effekt anzunehmen ist (Cajochen et al., 1998; Rüter et al., 2005). In einem Versuchsaufbau, bei dem die Lichtapplikation (1000 lx *bright-light*) zu einer relativ

frühen Tageszeit (12:00–16:00 Uhr) erfolgte, konnte im Vergleich zur *dim-light* Kontrollgruppe eine Reduktion subjektiver und objektiver Müdigkeitsparameter bei den Probanden (Indifferenztypen) beobachtet werden - ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Melatoninspiegel, die ohnehin tageszeitbedingt niedrige Werte aufwiesen (Phipps-Nelson et al., 2003).

Eine mögliche tageszeitliche Abhängigkeit der Lichtwirkung in Bezug auf psychophysiologische Parameter wurde zudem auch untersucht: Dabei zeigten sich für die Variablen *sleepiness*, *fatigue* und *energy* (VAS) nach der vierstündigen Lichtexposition (5000 lx *bright-light*) am Tag (12:00-16:00 Uhr) und in der Nacht (00:00-04:00 Uhr) vergleichbare Effekte (Rüger et al., 2006). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Studie nur zwei definierte Zeitfenster in Bezug auf die circadianen Phase berücksichtigte und die chronotypologische Ausprägung der ausschließlich männlichen Probanden mit angegeben MEQ Scorewerten zwischen 39 und 69 eher inhomogen war.

In einer weiteren Arbeit zu dieser Thematik wurden in einem 24-Stunden *constant-routine* Protokoll mit zwei Studienarmen (*dim-light* 150 lx vs. *bright-light* 2500 lx) der Verlauf von subjektiven Befindlichkeitsscores und objektiven Vigilanzparametern bestimmt (Daurat et al., 1993). Interessanterweise beschreiben die Autoren eine Dissoziation der Variablen *Alertness/Performance* und *Mood/Motivation* in der subjektiven „schlaflosen Nacht“ – während letztere unter beiden Studienbedingungen mit einer Verschlechterung dem Nadir der Körpertemperatur folgten, konnte eine Verbesserung der Scores für *Alertness* und *Performance* unter den *bright-light* Bedingungen beobachtet werden. Auch in dieser Arbeit wurden jedoch ausschließlich männliche Indifferenztypen untersucht.

Vor dem Hintergrund der neuesten Erkenntnisse zur Photorezeption und Neuroanatomie in der Chronobiologie, finden sich bereits einige Untersuchungen zur Wirkung von kurzwelligem Licht auf endokrinologische, psychische und elektrophysiologische Variablen.

Die Suszeptibilität von Licht im kurzwelligem Spektrum bezüglich der Vigilanz, Melatoninsuppression und weiteren physiologischen Variablen beim Menschen wurde in einer Arbeit mit zehn männlichen Probanden (25.9±3.8 Jahre) untersucht (Cajochen et al., 2005). Dabei kam es im vierstündigen Zeitfenster zu einer signifikanten Abnahme der subjektiven Müdigkeit unter der Exposition von 21:30-

23:30 Uhr mit einer 460nm-Lichtquelle ($12.1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) im Vergleich zu den Kontrollgruppen 0 lx und 550nm.

Eine aktuellere Studie untersuchte männliche Probanden ($n=16$; 24.3 ± 2.1 Jahre) unter Ausschluss extremer Chronotypen (Chelappa et al., 2011). Die Lichtapplikation erfolgte von 21:30-23:30 Uhr indirekt mit sog. Kompakt-Leuchtstofflampen ($12 \text{ cd}/\text{m}^2$) unterschiedlicher Farbtemperatur (6500K, 3000K, 2500K), wobei eine *dim-light* / Dunkel-Phase ab 18:00 Uhr vorgeschaltet war. Die 6500K Lichtquelle „cool daylight“ mit einem Energiemaximum zwischen 420-520nm ($\lambda_{\text{max}}=435\text{nm}$) führte nach 1.5 Stunden Lichtexposition im Vergleich zu den beiden anderen Farbtemperaturen bei gleicher Beleuchtungsstärke (40 lx) zu einer signifikant besseren kognitiven Leistungsfähigkeit mit schnelleren Reaktionszeiten bei Aufmerksamkeitsaufgaben (Psychomotorische Vigilanz und GO/NOGO Test), Besserung des subjektiven Wohlbefindens sowie zur Abschwächung der subjektiven Schläfrigkeit.

Eine andere Studie untersuchte hingegen weibliche Probanden ($n=16$, 23.3 ± 2.4 Jahre) während der Nachtzeit (23:00-5:30 Uhr) mit einer Langzeitexposition (6.5 Stunden) von 460nm und 555nm-Licht und deren Auswirkung auf objektive und subjektive Messgrößen von Vigilanz und Leistungsfähigkeit (Lockley et al., 2006). Es stellte sich heraus, dass die Lichtapplikation von 460nm ($12.1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) im Vergleich zu 555nm ($10 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) in dem gewählten Zeitraum eine signifikante Verbesserung der untersuchten Parameter zur Folge hatte.

In beiden vorgestellten Studien waren die Melatoninsuppression und das Ausmaß der Vigilanzzunahme signifikant miteinander korreliert. Demgegenüber beobachtete eine Arbeitsgruppe für den gleichen Expositionszeitraum (23:00-5.30 Uhr) mit einer 460nm-Lichtquelle und sehr geringen Bestrahlungsstärke ($2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) keine signifikante Verbesserung der subjektiven Müdigkeit oder Suppression der Melatonininkretion im Vergleich zur *dim-light* Kontrollgruppe (Phipps-Nelson et al., 2009).

Der Forschungsgegenstand einer weiteren relevanten Studie hinsichtlich dieser Thematik war die Abhängigkeit der Parameter *Alertness* und *Mood* von der Wellenlänge des applizierten Lichtes (Revell et al., 2006): Im Rahmen eines Studienprotokolls, bei dem die männlichen Probanden ($n=12$, 27 ± 4 Jahre) zunächst drei Tage unter *dim-light* verbrachten, erfolgte eine vierstündige Lichtexposition (jeweils 420, 440, 470 und 600nm) in den Morgenstunden (7:15-11:15 Uhr) des

vierten Tages. Aus den Ergebnissen für die subjektive Bewertung von *Alertness* mit Hilfe einer VAS mit den Polen „sehr munter/aufmerksam – sehr schläfrig“ haben die Autoren geschlussfolgert, dass die subjektive *Alertness* die höchste Sensibilität für 420nm Licht aufweise. Ausgehend von diesen Befunden wurde in einem weiteren Experiment die Hypothese überprüft, inwiefern Melanopsin als einziges Photopigment für die Vermittlung der *non-visuellen* Lichtwirkungen verantwortlich sei (Revell et al., 2007). Dabei wurde im Hinblick auf die Melatoninsuppression eine stärkere Wirkung für die dreißigminütige Exposition (zwischen 23:30 und 01:30 Uhr) von polychromatischem weißen Licht, verglichen zu monochromatischem 479nm-Licht, beobachtet. Für beide Lichtquellen wurde im Vorfeld eine äquivalente Photonendichte in Bezug auf die Stimulation von Melanopsin errechnet, sodass die Autoren auf eine mögliche Beteiligung anderer Zapfen-Photopigmente verweisen. Hinweise auf die Beteiligung redundanter oder alternativer Mechanismen ergeben sich auch aus anderen Daten zur Wirkung langwelligem monochromatischem 630nm-Lichtes (Figueiro et al., 2009). Eine weitere Erklärung für diese Beobachtung liegt möglicherweise in der Photoisomerasen-aktivität von Melanopsin begründet, die eine Chromophorregeneration nach Exposition mit 540nm-Licht zeigte (Melyan et al., 2005). Durch die synchrone Wirkung mittelwelliger Lichtanteile könnte somit eine Art Augmentation des Melanopsinsignals bedingt sein.

1.2.7 Licht und Saisonalität bei psychiatrische Erkrankungen

Die Beobachtung, dass Menschen in Befindlichkeit und Verhalten von jahreszeitlichen Veränderungen abhängig sind, ist hinreichend bekannt. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts beschrieb der Nervenarzt und Psychologe W. Hellpach einen möglichen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Gemütskrankungen und jahreszeitlichen bzw. klimatischen Gegebenheiten:

„Zweifellos aber gibt es eine Anzahl echter Zyktopathen, bei denen eine Phase ihres Leidens gesetzmäßig in eine bestimmte Jahreszeit fällt. Der Winter beherbergt vorwiegend die Depression;“

„Wahrscheinlicher ist, daß hier die Einzelphase einer im übrigen noch nicht bekannten Periodik des seelischen Lebens vorliegt, die von dem klimatischen Gesamtcharakter der Jahreszeiten [...] abhängt.“

„[...] und da alles organische Leben in seinem „Rhythmus“ nun einmal in der kosmisch bedingten Einheit wie Tag und Jahr eingestellt ist, so könnte irgendeine rein physische Variation des Organismus [...] korrelativ eine Variation im Zentralnervensystem verursachen, deren seelische Äußerung nun durch die klimatischen Einflüsse berührt wird.“

(Willy Hellpach, 1923)

J. Lange postulierte in Hinblick auf saisonal auftretende, bipolare affektive Störungen erstmals die Hypothese der pathologischen Manifestation eines atavistischen saisonalen Rhythmus, der natürlicher Weise in Form der Hibernation, neben den poikilothermen, auch bei einigen homoiothermen Tieren, wie dem Siebenschläfer (*Glis glis*), zu finden ist.

„Nach alledem wird man beim manisch-depressiven Irresein ähnlich wie beim Winterschlaf die Wirkung zentralster Mechanismen annehmen dürfen, die den gesamten Stoffwechsel abändern [...]. So könnte man wohl daran denken, daß manisch-depressive Vorgänge in ähnlicher Weise [...] pathologisch verzerrte Äußerungen ursprünglicher, in der Stammesgeschichte sinnvoller Einrichtungen wären.“

(Johannes Lange, 1928)

Der deutsche Arzt H. Marx beschrieb ferner sehr detailliert den Kasus des Patienten H.K., der als Soldat an der Front in Skandinavien, vorwiegend in Nordfinnland und Lappland, eingesetzt war, und bei dem es am Ende des Polarwinters 1942/43 „zu mannigfachen Störungen im vegetativen System kam“:

„[...] Er klagte über eine allgemeine Abnahme der Leistungsfähigkeit, fühlte sich unfrisch, abgespannt, unlustig, und sei zu Zeiten grundlos verstimmt. Der Appetit sei sehr gut, zeitweise bis zum Heißhunger gesteigert. [...] Unser Kranker schildert die Entwicklung seiner Beschwerden und die Zusammenhänge mit der Dunkelheit des Polarwinters sehr eindrucksvoll. [...] Die beobachteten Veränderungen dürften auch kaum durch einfachen Mangel an Licht ausreichend erklärt sein. Von besonderer Wirksamkeit dürfte vielmehr die Veränderung des Lichtrhythmus sein. Die Umwandlung des Tag-Nachtrhythmus von 24 Stunden in einen solchen von mehrmonatiger Dauer bedeutet zweifellos einen tiefen biologischen Einschnitt. [...] Es liegt nahe, für derartige Abläufe den sog. vegetativen Anteil des Nervus opticus anzunehmen. [...] Zur Behandlung schien uns in erster Linie der Ausgleich des Lichtmangels notwendig zu sein. Wir gaben darum Höhensonne und Luftbäder und untersagten die Rückkehr in das skandinavische Klima. [...] Die Veränderungen gingen [...] rasch wieder zurück.“

(Helmut Marx, 1946)

Anfang der 1980er Jahre wurde die moderne chronobiologische Forschung in der Psychiatrie unter anderem durch die klinische Beschreibung einer saisonal rezidivierenden depressiven Störung sowie deren subsyndromaler Variante erneut belebt. Der Begriff SAD (*engl. seasonal affective disorder*) wurde im Wesentlichen von Norman E. Rosenthal und seiner Arbeitsgruppe geprägt und wie folgt charakterisiert:

“The single outstanding clinical feature of the patients with SAD is their apparent sensitivity to changes in season and latitude and the approximately annual occurrence of their affective episodes”.

(Rosenthal et al., 1984)

In der damals von Rosenthal et al. untersuchten Patientenkohorte (n=29) lag vorwiegend eine bipolare affektive Störung vom Typ II vor: Depressive Episoden zwischen September und Februar gefolgt von euthymen Zuständen oder leichten Hypomanien in den Frühlings- und Sommermonaten an mindestens zwei aufeinander folgenden Jahren. Die SAD ist häufig neben Antriebslosigkeit, Dysphorie, Fatigue und der Vernachlässigung sozialer Kontakte zusätzlich durch „atypische“ Symptome gekennzeichnet: Hypersomnie, Hyperphagie („carbohydrate craving“) und Gewichtszunahme. Bis heute bleibt strittig, inwiefern sich hinter dem klinischen Erscheinungsbild der SAD eine eigene Entität oder eine atypische Depression aus dem Formenkreis der affektiven Störungen verbirgt. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass die Diagnose “Seasonal Affective Disorder“ in keiner der aktuellen Versionen der ICD-10-GM und DSM-IV-TR Klassifikationen existiert.

Um den besonderen zeitlichen Verlauf einer affektiven Störung dennoch Rechnung zu tragen, sind akzessorische Verschlüsselungen möglich: „recurrent depression with seasonal pattern“ (DSM-IV-TR, 2000) und „recurrent episodes of seasonal depressive disorder“ (F33, ICD-10 WHO, 2007). Die genannten „atypischen“ neurovegetativen Symptome werden zudem nur im „Feature Specifier of Mood Disorders“ in der DSM-IV-TR Klassifikation berücksichtigt. Es bleibt festzuhalten, dass aktuell keine allgemein gültigen diagnostischen Instrumente bezüglich der SAD existieren, die eine akzeptable Wertigkeit der Testgütekriterien aufweisen (Hansen et al., 2008).

Zur Ätiopathologie der SAD finden sich in der internationalen Literatur zahlreiche Hypothesen. Ein populärer Erklärungsansatz ist die sog. „Phase-Shift-Hypothese“ (Lewy et al., 2007). Dabei wird angenommen, dass die verkürzte Photoperiode in den Wintermonaten bei den betroffenen Individuen zu einer relativen Verlangsamung (*engl. phase-delay*) bzw. Vorverlagerung (*engl. phase-advance*) der endogenen circadianen Rhythmik in Hinblick auf die Tageszeit und den Schlaf-Wach-Rhythmus führt. Dem gegenüber gibt es Hinweise, dass bei gesunden Individuen keine saisonale Variation der circadianen Phase existiert (van Dongen et al., 1998). Einige Studien zeigen auch, dass Alterationen im melatonergen System zur Genese der SAD beitragen könnten, da die Melatoninsynthese unter anderem von der Photoperiode abhängig ist (Wehr et al. 2001; Lewy et al., 1980). Hinzu kommen Hinweise aus Prävalenzstudien, die nahelegen, dass die geographische Breite sowie klimatische Faktoren, und die damit einhergehenden Beleuchtungsverhältnisse, eine wichtige Rolle spielen könnten („Latitude-Hypothese“) (Rosenthal et al., 1984; Potkin et al., 1986; Rosen et al., 1990).

Mehrere Prävalenzstudien aus Norwegen zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der „dunklen Jahreszeit“ (*norweg. mørketiden*) und einer erhöhten Inzidenz von affektiven Störungen (Hansen et al., 1991, 1998; Lund et al., 2001; Skou Nilsen et al., 2004). Hingegen sind Alterationen des Schlaf-Wach-Rhythmus bis hin zur Schlaflosigkeit während des norwegischen Winters keine seltenen Phänomene (Husby et al., 1990; Devold et al., 1957). Insgesamt ist die epidemiologische Studienlage diesbezüglich jedoch widersprüchlich, so dass eher eine geringfügige positive Korrelation zwischen Prävalenz der SAD und geographischer Breite angenommen werden kann (Mersch et al., 1999; Magnusson, 2000). Die Punktprävalenz der SAD wird in gemäßigten Breiten mit 2-4% (Frauen>Männer) angegeben, wobei für die subsyndromale Variante (s-SAD, „winter-blues“) weitaus höhere Prävalenzzahlen angenommen werden (Winkler et al., 2002). Neuere Arbeiten weisen vielmehr eher darauf hin, dass einer SAD eine individuelle genetische Vulnerabilität zugrunde liegt: Ethnische Herkunft und mangelnde Adaptation an neue klimatische Gegebenheiten im Zuge von Migration mögen pathogenetisch bedeutsam sein (Magnusson et al., 1993; Nilssen et al., 1999). In Genomstudien konnte gezeigt werden, dass SAD-Patienten an der Steuerungsregion des Serotonintransporters (5-HTTLPR) häufiger das kurze Allel aufweisen (Partonen et al., 1998). Weiterhin bestehen auch Assoziationen zwischen saisonalen bzw.

diurnalen Präferenzen bei affektiven Störungen und bestimmten Polymorphismen in Genen, die an der circadianen Rhythmik beteiligt sind (Johansson et al., 2003; Benedetti et al., 2003; Mansour et al., 2005). Zudem sind auch psychosoziale Faktoren nicht auszuschließen (Hansen et al., 2008).

Darüber hinaus finden sich auch Daten aus Untersuchungen an Patienten mit der Diagnose einer bipolaren affektiven Störung vom Typ I (BP-I, nach *DSM-IV* Kriterien) und der möglichen Assoziation zur chronotypologischen Ausprägung. Im untersuchten Kollektiv wurde eine signifikant erhöhte Prävalenz der Abendtypen (Composite Scale of Morningness, Smith et al., 1989) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhoben, wobei eine klare Altersabhängigkeit zu beobachten war (Mansour et al., 2005). Ähnliche Ergebnisse für den BP-I Typ erbrachte auch eine Arbeit aus Korea von Ahn et al., (2008). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass systematische Schwächen in der Durchführung beider Studien zu berücksichtigen sind. So blieben wichtige konfundierende Variablen wie die aktuelle Befindlichkeit und medikamentöse Therapie bei den Erkrankten sowie demografische Faktoren in der Kontrollgruppe unberücksichtigt. Eine rezente Arbeit zu dieser Thematik mit einem verbesserten Studiendesign bestätigte jedoch die erhöhte alterskorrigierte Prävalenz von Abendtypen in der BP-I Gruppe (Wood et al., 2009). Zudem wurden keine signifikanten Unterschiede zum BP-II Typ gefunden. Bis heute bleibt die Ätiopathologie der affektiven Störung und circadianen Ausprägung demnach unklar, da es sich bei der Chronotypologie in diesem Zusammenhang durchaus auch um ein Epiphänomen handeln könnte (Healy, 1989).

Die affektiven Störungen stellen, neben vielen weiteren Indikationen, bei der Lichttherapie ein klassisches Anwendungsgebiet dar, wobei diese Therapieform als Adjuvanz zur primär medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung dieser psychiatrischen Erkrankung anzusehen ist. Üblicherweise kommt dabei UV-gefiltertes, breitspektrales Licht (2.500 – 10.000 lx) in den Morgenstunden mit einer Expositionsdauer von 30-60 Minuten zur Anwendung. Während der genaue Wirkmechanismus der Lichttherapie bei der genannten Indikation bis heute unklar geblieben ist, wird den Indolaminen wie Serotonin und Melatonin bei den affektiven Störungen eine bedeutende Rolle zugesprochen. Dabei sind kurz- und langfristige Effekte zu unterscheiden.

Nach einer systematischen Übersichtsarbeit des *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU, 2007) kann aktuell keine definitive Indikation und Aussage über die Wirksamkeit zur Lichttherapie in der klinischen Anwendung gegeben werden. Aufgrund der heterogenen Studienlage wird das Verfahren nur im Rahmen experimenteller Studien empfohlen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam ferner auch ein Review der Cochrane Library zum Einsatz der Lichttherapie bei non-saisonalen Depressionen (Tuunainen et al., 2004).

1.3 Herleitung der Fragestellung und Studienablauf

Das Licht, als der bedeutenste exogener Zeitgeber, ist neben der Alteration körpereigener circadianer Rhythmen auch in der Lage unmittelbare physiologische Effekte hervorzurufen. Neben einer unverzüglichen Suppression der nächtlichen Melatoninproduktion durch weißes polychromatisches Licht, wurde bei gesunden Probanden auch eine Erhöhung der Körpertemperatur (Badia et al., 1991; Cajochen et al., 1992; Dijk et al., 1991; Myers & Badia 1993) und der Herzfrequenz (Cajochen 2005, Scheer 2004) beobachtet. Einige Studien belegen auch positive Wirkungen auf die Vigilanz am Abend oder in der Nacht unter Zuhilfenahme subjektiver als auch objektiver Messverfahren (Badia, 1991; French, 1990; Myers & Badia, 1993; Daurat, 1996; Partonen, 2000; Wright, 2000; Cajochen, 1998, 2000; Lavoie, 2003). In Dosis-Wirkungsstudien konnten Cajochen et al. (1999, 2000) zeigen, dass sowohl die Melatoninsuppression als auch die selbstbewertete Müdigkeit abhängig von der Beleuchtungsstärke waren.

Die Versuchsanordnungen der zitierten Studien unterscheiden sich zum Teil erheblich. Allen gemeinsam sind jedoch die relativ kleinen Fallzahlen, wobei vorwiegend junge Männer eingeschlossen wurden. Weiterhin blieben die chronotypischen Ausprägungen der untersuchten Probanden häufig unberücksichtigt. Ob die beschriebenen positiven Effekte bei allen Chronotypen gleichermaßen auftreten, ist nicht bekannt. Es kann vermutet werden, dass die Abendtypen die nächtlichen Untersuchungen, die häufig ab 23:00 Uhr begonnen wurden, müheloser als die Morgentypen absolvieren und eher bereit sind, daran teilzunehmen.

Monochromatisches blaues Licht steht seit der Entdeckung von Melanopsin vor nunmehr einer Dekade im Mittelpunkt der chronobiologischen Forschung. Die Melatoninsuppression durch Lichtgabe in der Nacht scheint bei einer Wellenlänge zwischen 446 und 477nm am stärksten ausgeprägt zu sein (Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001). Andererseits ist auch bekannt, dass die spektrale Sensibilität der Melatoninsuppression auch vom Zeitpunkt der Lichtapplikation in der Nacht abhängig ist (Rea et al., 2001, 2002; Figueiro et al., 2005). Cajochen et al. (2005) berichteten ferner, dass eine Exposition mit blauem Licht (460nm) geringer Bestrahlungsstärke in der Zeit zwischen 21:30 und 23:30 Uhr zur Abschwächung der Melatoninsynthese führte und bereits nach 40min die selbstbewertete Schläfrigkeit reduzierte. Darüber hinaus erhöhten sich die Körpertemperatur und Herzfrequenz.

Unter Berücksichtigung neuester Erkenntnisse zur Photorezeption sollte in der vorliegenden Untersuchung geprüft werden, inwiefern die abendliche Applikation von kurzwelligem, blauen Licht geringer Bestrahlungsstärke die aktuelle Befindlichkeit und Vigilanz von gesunden Probanden verbessert und ob der zu erwartende Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht. Eine vergleichsweise große Stichprobe von mindestens 50 Probanden sollte untersucht werden, um die chronotypologische Ausprägung sowie das biologische Geschlecht der Studienteilnehmer bei der Datenauswertung berücksichtigen zu können.

Es konnte bisher nicht eindeutig belegt werden, ob alle Chronotypen gleichermaßen von dem Licht im kurzwelligen Spektrum, hinsichtlich des Entgegenwirkens einer sich anbahnenden Schläfrigkeit, profitieren können. Inwiefern die Lichtexposition neben Koffein oder Nikotin, als die gängigen pharmakologischen Mittel zur Bekämpfung von Müdigkeit, einen besonderen Stellenwert erfahren wird, bedarf noch weitreichenderer Untersuchungen.

In der vorliegenden Studie sollte die Lichtapplikation für alle Probanden zu einer für das Alltagsleben relevanten Zeit zwischen 20:30 und 21:30 Uhr erfolgen. Die Studie wurde komparativ als *within-subject* Design konzipiert: Der erste Testtag („Dunkelheit“ = *dim-light*) sollte als Kontrollbedingung fungieren und zur näheren chronotypologischen Charakterisierung der Probanden anhand der beobachteten Melatoninprofile dienen. Am darauffolgenden, zweiten Testtag erfolgte die Lichtexposition über 60 Minuten. Durch die sequentielle Bestimmung der

Melatoninkonzentration im Blutplasma sollten mögliche Alterationen der Melatonininkretion erfasst werden.

Zur Eruiierung des Chronotypus der Studienteilnehmer kamen etablierte Assessments wie der Morning-Evening-Questionnaire nach Horne und Østberg sowie der Munich-Chronotype-Questionnaire zur Anwendung. Die Erfassung nosologisch unspezifischer Stimmungs- oder Befindlichkeitsveränderungen erfolgte während des ersten und zweiten Studientages mit zwei verschiedenen Fragebögen (MDBF, Bf-S), wobei die in der Literatur am häufigsten genannten Stimmungsdimensionen erfasst wurden: *Ruhe-Erregung*, *Lust-Unlust*, *Wachheit-Müdigkeit* (Schimmack, 1999).

Ausgehend von der primären Hypothese, dass die chronotypologische Ausprägung sowie das Geschlecht der Testpersonen in einer Stichprobe die Untersuchungsergebnisse wesentlich beeinflussen, sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Steht der mit Hilfe von Fragebögen eruierte Chronotyp in Beziehung zu den gemessenen Melatoninverläufen, die am ersten Testtag unter *dim-light* Bedingungen ermittelt wurden? Gibt es charakteristische, unterschiedliche Melatoninprofile für die Abendstunden zwischen 19:00 und 22:00 Uhr? Bestehen hier Unterschiede zwischen Männern und Frauen?
2. Wie äußert sich die Wirkung des blauen Lichtes hinsichtlich der verschiedenen Befindlichkeitsdimensionen bei den Probanden im Vergleich zum Kontrolltag unter *dim-light* Bedingungen in der Gesamtgruppe?
3. Unterscheidet sich die Wirkung des Lichtes auf die Befindlichkeit zwischen Männern und Frauen?
4. Unterscheidet sich die Wirkung des Lichtes auf die Befindlichkeit zwischen den verschiedenen Chronotypen?
5. Lässt sich die Melatonininkretion durch das blaue Licht beeinflussen?
6. Unterscheidet sich die Wirkung des Lichtes auf die Melatonininkretion zwischen Männern und Frauen?

7. Unterscheidet sich die Wirkung des Lichtes auf die Melatonisekretion zwischen den verschiedenen Chronotypen?
8. Lassen sich Empfehlungen für einen therapeutischen oder supportiven Einsatz des blauen Lichtes ableiten?

2 Methoden

2.1 Studienprotokoll

Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der aktuell gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt (zuletzt revidiert in Seoul, Südkorea, Oktober 2008). Das Votum der Ethikkommission für dieses Projekt wurde eingeholt. Gemäß den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes (§ 30 BInDSG, § 40 BDSG) wurden alle im Verlauf erhobenen Daten vertraulich behandelt, um die Persönlichkeitsrechte der Probanden zu gewährleisten.

2.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde in Form eines quasi-experimentellen Studiendesigns angelegt. Dabei wurden an zwei Studientagen in einem *within-subjects design* folgende Variablen untersucht:

Unabhängige Variablen

manipuliert: Beleuchtungsbedingungen (*dim-light*, *blue-light*), Uhrzeit der Messungen
kategorisch: Geschlecht, Chronotyp

Abhängige Variablen

MDBF-Scores, Befindlichkeits-Skala nach v. Zerssen, Melatoninkonzentration im Plasma

2.1.2 Studienpopulation

Die Rekrutierung der Probanden fand im Umfeld aller Campi der Charité-Universitätsmedizin Berlin, z.B durch Aushänge oder Email-Verteiler, statt. Für jeden Teilnehmer dieser Studie galten die nachfolgend aufgeführten Kriterien:

Einschlusskriterien

- Männliche oder weibliche Gesunde, ab 18 Jahren
- aufgeklärte Probanden mit schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme
- stabiles tägliches Schlafmuster
- Psychische und somatische Gesundheit
- Gesundheit der Augen und altersentsprechende Sehkraft

Ausschlusskriterien

- Patienten mit Katarakt oder Glaukom
- Schichtarbeit
- Effekte von Jet lag
- Urtica solaris
- Vorlage von Kontraindikationen der Lichttherapie
- Medikamentöse Vergrößerung der Photosensibilität der Augen
- Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten, Blutungsneigung
- Medikamente, insb. β -Blocker

An der Studie teilgenommen haben insgesamt 56 Probanden (22 Männer und 34 Frauen) im Alter vom 20 bis 60 Jahre. In die statistische Auswertung wurden nach Ausschluss von drei Frauen im Alter über 50 Jahre Daten von 53 Probanden aufgenommen.

2.1.3 Studienablauf

Die Datenerhebung erfolgte über den Zeitraum Sept. 2006 – Feb. 2008. Die Testanordnung umfasste für alle Probanden zwei aufeinander folgende Tage, die

individuell in Absprache zwischen den Studienteilnehmern und dem betreuenden Studienleiter terminiert wurden (Abb.7). Die Probanden wurden vorab telefonisch über Studieninhalt und -ablauf informiert. Es wurde insbesondere darauf hingewiesen das Nüchternheitsgebot ab 14:00 Uhr am jeweiligen Studientag zu beachten.

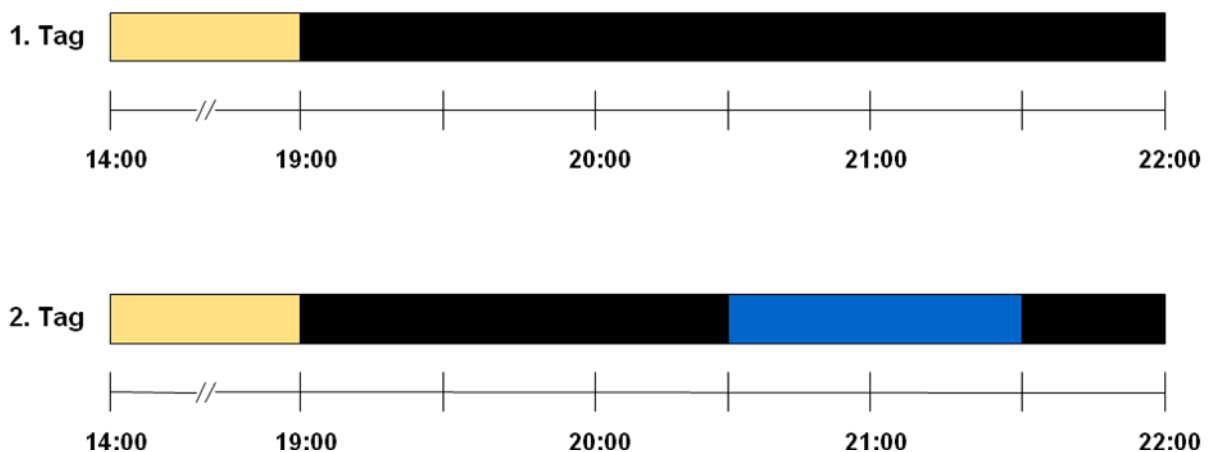


Abb. 7: Zeilicher Ablauf der Studientage: oranger Balken = Nahrungskarenz, schwarzer Balken = Dunkelheit (<10 lx „dim light“), blauer Balken = Lichtintervention.

Am ersten Studientag wurden die Probanden vor Beginn der experimentellen Dunkelphase ausführlich über die Studiendurchführung aufgeklärt. Nach der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme wurde allen Probanden ein allgemeiner Fragebogen zur Eigenanamnese vorgelegt. Besondere Berücksichtigung fanden darin Aspekte zum Vegetativum, Ernährung und Schlafverhalten des vorangegangenen Tages sowie regelmäßig eingenommene Medikamente. Desweiteren wurden die Probanden aufgefordert, folgende Fragebögen zu bearbeiten:

- deutschsprachiger Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ)
- Munich-Chronotype-Questionnaire (MCTQ)
- Global Seasonality Score Subtest des SPAQ
- Kurzform A des Befindlichkeitsfragebogens MDBF um 19:00 Uhr
- Kurzform B des Befindlichkeitsfragebogens MDBF um 22:00 Uhr
- Befindlichkeits-Skala nach v. Zerssen (Bf-S) um 19:00 sowie 22:00 Uhr

Am zweiten Studientag wurde den Probanden, neben der Erfassung der Schlafzeit, ausschließlich die Kurzform A und B des MBDF sowie der Bf-S vorgelegt.

Nach Komplettierung der genannten Testbatterie erfolgte die Anlage des peripheren Venenverweilkatheters durch medizinisch geschultes Personal. Im unmittelbaren Anschluss der ersten Blutentnahme kurz vor 19:00 Uhr, erhielten alle Probanden eine standardisierte Kost mit einem absoluten Brennwert von ca. 380 kcal / 1590 kJ (Fett: 4g; Eiweiß: 15g; Kohlenhydrate: 70g). Mineralwasser wurde nach Bedarf bereitgestellt. Ab 19:00 Uhr befanden sich die Probanden in einem abgedunkelten Raum (<10 lx) in sitzender Position.

2.1.4 Lichtquelle

Zur Anwendung kam eine von der Firma Turbolite Vertriebs GmbH Berlin entwickeltes Licht-Device (Typ NICHIA BLUE LED NSPB500S). Es handelt sich dabei um binokulare Leuchtdioden (*LED, Light Emitting Diode*) mit Optikkvorschuss und Streuscheibe (Abb. 8).



Abb. 8: Licht-Device: 1 Drucktaster, 2 rote Signal-LED, 3 Buchse für Ladegerät, 4 LED mit Filterscheibe

Am Kalibrierlaboratorium Gigahertz-Optik München wurden für die verwendete Lichtquelle folgende Daten erhoben:

- Wellenlängenbereich: 430 – 525nm
- Bestrahlungsstärke: $E_B=12.15 \mu\text{W}/\text{cm}^2$
- Effektive Strahldichte: $L_B=1.44 \text{ W}/\text{m}^2\cdot\text{sr}$ (L_{max} bei $\lambda=460\text{nm}$)

Mit den ermittelten Messgrößen liegt die verwendete LED unterhalb der Expositionsgrenzwerte zum Schutz vor der fotochemischen Netzhautgefährdung des Auges durch Blaulicht (*blue-light-hazard*) im Wellenlängenbereich zwischen 380 - 600nm (ICNIRP Guidelines, 1997; BG-Information 5006, 2004): Bei der Expositionsdauer von einer Stunde ergibt sich für die gewichtete effektive Strahldichte ein maximaler Wert von $L_B=277.8 \text{ W/m}^2\text{sr}$ (Winkelausdehnung der Quelle $\alpha \geq 0.011 \text{ rad}$). Bezüglich der effektiven Blaulicht-Bestrahlungsstärke, wird ein maximaler Wert von $E_B = 0.027 \text{ W/cm}^2$ angegeben (Winkelausdehnung der Quelle $\alpha < 0.011 \text{ rad}$).

2.2 Chronotypologisches und Saisonales Assessment

2.2.1 Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)

Der MEQ wurde in einer englischen Version von Horne und Østberg entwickelt und erstmals 1976 publiziert. Er stellt ein einfaches Instrument zur Identifizierung des individuellen Chronotypus dar (Phänotypisierung der „time-of-day preference“). Die Validierung des Fragebogens erfolgte anhand der oral gemessenen Temperaturtagesverläufe bei 48 Probanden im Alter 18-32 Jahren über drei Wochen. Es zeigte sich, dass die Morgentypen gegenüber den Abendtypen ihr Temperaturmaximum (Akrophase) signifikant früher erreichten (Horne et Østberg, 1976). Seit 2001 liegt für den deutschen Sprachraum eine validierte Form des MEQ vor (D-MEQ), die zur Identifizierung der individuellen Phasenlagen geeignet ist (Griefahn et al., 2001). Als Kriterien dienten der validierte, deutschsprachige Fragebogen zur subjektiven circadianen Phasenlage (SCP, Moog, 1981) sowie der Nadir der Körperkerntemperatur und der Beginn der nächtlichen Melatoninsynthese (*DLMO, dim-light melatonin onset*). Der D-MEQ umfasst insgesamt 19 Fragen zu tageszeitlichen Aspekten des Schlaf-Wach-Verhaltens, der körperlichen Leistungsfähigkeit und subjektiven Befindlichkeit. Die jeweiligen Antwortmöglichkeiten sind in ihrer Merkmalsausprägung teilweise metrisch als auch kategorial skaliert und einem bestimmten Punktwert zugeordnet. Insgesamt können min. 13 Punkte und max. 86 Punkte erreicht werden. Aus ihren Daten haben Horne und Østberg abgeleitet, dass der Summenscore eine chronotypologische Zuordnung in fünf Kategorien erlaubt

(Tab.1). Ein beachtenswerter Vorteil des MEQ ist die multilinguale Verfügbarkeit validierter Formen. Der Einsatz in der empirischen Forschung bei großen Populationen erlaubte eine Differenzierung hinsichtlich Alter, Geschlecht und sozialer Gegebenheiten (Carrier et al., 1997; Adan & Natale, 2009; Ishihara et al., 1992). Die Testfragen folgen größtenteils dem Multiple-Choice-Prinzip. Taillard et al. (2004) haben den von Horne und Østberg entwickelten Fragebogen in einer nicht-studentischen Population von Berufstätigen im Alter von 33 bis 58 Jahren angewendet und etwas abweichendere Kriterien zur Chronotypdifferenzierung aus den erhobenen Daten abgeleitet (Tab.1). Bei der Datenauswertung der vorliegenden Studie wurden zunächst beide chronotypologischen Zuordnungen angewendet.

	Horne-Østberg (1976)	Taillard et al. (2004)
Ausgeprägter Abendtyp	16-30	16-46
Moderater Abendtyp	31-41	47-52
Indifferenztyp	42-58	53-64
Moderater Morgentyp	59-69	65-69
Ausgeprägter Morgentyp	70-86	70-86

Tab. 1: Chronotypkriterien des Summenscores nach Horne-Ostberg und nach Taillard.

2.2.2 Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ)

Der MCTQ ist ein relativ neues Testinstrument zur Bestimmung des individuellen Chronotypus und wurde von der Arbeitsgruppe für medizinische Chronobiologie um Till Roenneberg an der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) München konzipiert (Roenneberg et al., 2003). Da der MCTQ u.a. im Rahmen eines Internet-Surveys entwickelt wurde, erfolgt die Auswertung computergestützt über einen speziellen Algorithmus. Für diese Studie wurde der Fragebogen soweit adaptiert, dass er handschriftlich bearbeitet werden konnte. Der MCTQ umfasst verschiedenste Aspekte zur Schlafgewohnheit, Leistungsfähigkeit und täglichen Lichtexposition. Der Vorteil des MCTQ gegenüber dem D-MEQ ist die differenzierte Erfassung der Daten in Bezug auf „Arbeitstage“ und „normale freie Tage“.

2.2.3 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)

Der SPAQ wurde von Norman E. Rosenthal und seinen Mitarbeitern als retrospektives Selbstbeurteilungsverfahren entwickelt, um Schwankungen von Schlaflänge, sozialer Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energieniveau zwischen den Jahreszeiten quantitativ zu erfassen (Rosenthal et al., 1984; Kasper et al., 1991). Teil dieser Testbatterie ist ein Subtest, der als Globaler-Saisonalitäts-Score (GSS) bezeichnet wird und saisonale Veränderungen bezüglich der sechs genannten Items erhebt. Für jedes Item ergeben sich fünf Antwortmöglichkeiten, denen ein bestimmter Punktwert zugeordnet ist: „keine Veränderung“ (0 Punkte) bis zu „extrem ausgeprägte Veränderung“ (4 Punkte). Demzufolge können insgesamt min. 0 Punkte und max. 24 Punkte erreicht werden. Ab einem Punktwert von ≥ 11 Punkte kann man allgemein von einem saisonal auftretenden physischen und psychischen Leiden ausgehen, das syndromatisch der SAD entspricht. Hinsichtlich der Testgütekriterien des SPAQ finden sich einige Studien zur Validität und Reliabilität (Hardin et al., 1991; Wirz-Justice et al., 1993). Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) des GSS wird mit 0.82 angegeben.

2.3 Evaluierung der Befindlichkeit

2.3.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) kann bei Jugendlichen und Erwachsenen (18-65 Jahre) eingesetzt werden und findet Verwendung in der Therapieevaluation und Grundlagenforschung (Steyer et al., 1997). Der MBDF besteht in der Langform aus 24 Items (mit jeweils fünfstufiger Antwortskala) zur Messung dreier bipolarer Dimensionen der aktuellen psychischen Befindlichkeit: *Gute-Schlechte Stimmung* (GS), *Wachheit-Müdigkeit* (WM) und *Ruhe-Unruhe* (RU). Jede Skala enthält 24 Items, die aus einfachen Adjektiven wie "müde", "wohl" etc. bestehen. Die Adjektive werden auf einer fünfstufigen Antwortskala mit den Endpunkten 1 ("überhaupt nicht") und 5 ("sehr") beurteilt. Alle drei Skalen können in jeweils zwei parallele Testhälften (Kurzform A und B) mit 12 Items unterteilt werden, die zur Verlaufsmessung der psychischen Befindlichkeit eingesetzt werden können.

Die maximale Bearbeitungszeit der Kurzform liegt bei 4.00 min. Bezüglich der Testgütekriterien des MBDF liegen Studien zur faktoriellen Validität, zu Interkorrelationen und zu Korrelationen mit Trait-Skalen der Befindlichkeit vor. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) der Skalen für die beiden Kurzformen liegt zwischen $r=0.73$ und $r=0.89$.

Interpretation des MBDF (nach Steyer et al., 1997):

Gute-Schlechte Stimmung (GS): Ein hoher Skalenwert deutet auf eine positive Stimmungslage hin. Die Person fühlt sich wohl, ist froh und zufrieden. Niedrige Werte bedeuten Missbefinden. Der Proband fühlt sich unwohl und schlecht; er ist missgestimmt, trübsinnig und unzufrieden.

Wachheit-Müdigkeit (WM): Hohe Werte auf dieser Skala erreichen wache und ausgeruhten Personen. Sie fühlen sich frisch und munter. Im Gegensatz dazu fühlen sich Personen mit niedrigen Werten eher müde, schläfrig und schlapp.

Ruhe-Unruhe (RU): Ein hoher Skalenwert zeigt an, dass der Proband sich zum Messzeitpunkt eher innerlich ruhig und gelassen fühlt. Einen niedrigen Skalenwert erzielen angespannte, aufgeregte, nervöse und innerlich unruhige Probanden.

2.3.2 Befindlichkeits-Skala nach v. Zerssen (Bf-S)

Die Befindlichkeits-Skala nach Detlev von Zerssen mit ihren beiden Paralleltestformen Bf-S und Bf-S' (jeweils 28 Items) ist für Personen von 20 bis 64 Jahren geeignet und kann zur Registrierung von Befindlichkeitsschwankungen im Rahmen psychobiologischer Untersuchungen sowie zur Verlaufskontrolle des subjektiven Wohlbefindens eingesetzt werden. Die Skala ist Bestandteil der Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem und erfasst über eine Eigenschaftswörterliste das Ausmaß der momentanen Beeinträchtigung des subjektiven Befindens (Zerssen, 1976). Obschon die Itemsammlung primär auf die Charakterisierung depressiver Zustände ausgerichtet war, bezieht sich die Mehrzahl der Items auf Aspekte der subjektiven

Befindlichkeit, die auch für die Beschreibung von Stimmungsschwankungen im Normalbereich geeignet sind. So lassen sich jeweils mehrere der insgesamt 56 Gegensatzpaare den drei Stimmungsdimensionen „Lust – Unlust“ (Bsp. „gut gelaunt – verstimmt“), „Ruhe – Erregung“ (Bsp. „entspannt – gespannt“) und „Wachheit – Müdigkeit“ (Bsp. „frisch – matt“) zuordnen, wobei die Probanden für jedes Item entscheiden sollen, welche Eigenschaft „ihrem *augenblicklichen* Zustand am *ehesten* entspricht“. Der Testrohwert wird durch Addition der Itempunktwerte gebildet. Hohe Werte stehen für beeinträchtigtes psychisches Allgemeinbefinden, niedrige Werte zeigen Wohlbefinden an. Die interne Konsistenz der Parallelförmigen wird mit über 0.9 angegeben.

Es muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass dieser Befindlichkeitsfragebogen erst während der laufenden Studie, zur weiteren Objektivierung der aktuellen Befindlichkeitsänderungen, mit in die Testbatterie aufgenommen wurde. Aus diesem Grund existiert diesbezüglich kein kompletter Datensatz für alle Probanden (n=29 von 53).

Von Heimann et al. (1975) wurden folgende Einteilung der erzielten Skalenwerte vorgeschlagen:

- 0-6 euphorisch
- 7-16 ausgeglichen
- 17-26 bedrückt
- 27-41 leicht bis mäßig depressiv
- 42-56 ausgesprochen und extrem depressiv

2.4 Quantitative Analysen der Blutproben

2.4.1 Präanalytik

Die Asservierung der Blutproben erfolgte mit 10ml Kalium-EDTA-Röhrchen aus einem peripheren Venenverweilkatheter. Die Blutabnahme wurde am sitzenden Probanden bei einer konstanten Raumtemperatur von 21°C durchgeführt. Die

Blutentnahme erfolgte an beiden Studientagen zwischen 19:00 und 22:00 Uhr sequentiell in 30 Minuten Abständen durch medizinisches Fachpersonal.

2.4.2 Melatonin

Die quantitative Bestimmung von Melatonin im Blutplasma erfolgte mit dem Melatonin Research RIA Kit (BA 3300) der Firma Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn. Die Test-Methodik folgt den Prinzipien eines (Radio-) Immunoassay-Verfahrens (Manz et al., 1989): ^{125}I -Melatonin (<200kBq) wird dabei als kompetitiver Tracer-Ligand eingesetzt. Die Detektion der Immunkomplexe erfolgt mit einem Gamma-Zähler. Hinsichtlich der Sensitivität wird vom Hersteller für die 100 μl -Version eine Messgenauigkeit der Melatoninkonzentration im Plasma von 1.3pg/ml angegeben. Die Kreuz-Reaktivität mit Derivaten des Melatonin-Metabolismus liegt unter 0.1%. Bei allen verwendeten Werten handelt es sich um Mittelwerte von Doppelbestimmungen.

2.5 Statistische Analyse

Die explorative Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS 14 (SPSS Inc., IBM) für Windows. Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median dargestellt und in tabellarischer Form, Säulendiagrammen oder Box-Whisker-Plots zusammengefasst. Bei fehlender Varianzhomogenität (Levene-Test) und fehlender Normalverteilung der Messdaten (Kolmogorov-Smirnof-Anpassungstest) kamen für Gruppenvergleiche nicht-parametrische Testverfahren wie der U-Test nach Mann und Whitney für zwei unabhängige Stichproben sowie der Wilcoxon-Test bei zwei abhängigen Stichproben zur Anwendung. Häufigkeitsverteilungen von definierten Merkmalen in verschiedenen Subgruppen wurden mit Hilfe des χ^2 -Testes analysiert. Mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen wurden mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt.

Das Signifikanzniveau (α -Fehler) beträgt für alle verwendeten statistischen Verfahren den Wert 0.05. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$, wird von einem signifikanten Zusammenhang ausgegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte

Die absolute Anzahl der untersuchten Probanden, Geschlechterverteilung, durchschnittliches Alter und der Body-Mass-Index (BMI), als Ausdruck der körperlichen Konstitution, sind in der Tab. 2 dargestellt. Die angeführte Tabelle enthält zudem auch soziodemographische Angaben. Bedingt durch den Rekrutierungsmodus waren in der gesamten Stichprobe 77% der Probanden Studierende sowie 23% Berufstätige.

	Gesamt	Männer	Frauen
Probandenzahl	53	22	31
Alter in Jahre	27.9 ± 5.6	27.6 ± 6.0	28.1 ± 5.4
BMI in kg / cm²	22.9 ± 3.1	23.6 ± 2.2	22.3 ± 3.6
Studierende	41 (77%)	17 (77%)	24 (77%)
Berufstätige	12 (23%)	5 (23%)	7 (23%)

Tab. 2: Allgemeine Charakteristika der untersuchten Stichprobe.

3.2 Untersuchungen zur Chronotypologie

Ausgehend von der Hypothese, dass mögliche Effekte des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit und die Melatoninsynthese in den Abendstunden vom Chronotyp des jeweiligen Probanden abhängig waren, sollen nachfolgend zunächst die Auswertungsergebnisse zur chronotypologischen Einordnung des untersuchten Probandenkollektivs dargelegt werden.

3.2.1 Ergebnisse des D-MEQ

Die Werte des D-MEQ Summen-Scores zeigen in der Grundgesamtheit eine hinreichende Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p=0.948$) und sind in ihrer absoluten Häufigkeit in Abb. 9 dargestellt. Zwei Probanden weisen mit 29 bzw. 79 Punkten gemäß den Originalkriterien von Horne und Østberg eine extreme Ausprägung des Chronotypus auf und zählen somit zu den *ausgeprägtesten* Abend- bzw. Morgentypen.

Die deskriptiven Statistiken der D-MEQ Summenscores für die Grundgesamtheit sowie für die Geschlechtergruppen sind in der Tab. 3 zusammengefasst. Männer und Frauen zeigten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Ein Chi-Quadrat-Test ergab für beide Geschlechter keine signifikant erhöhte Merkmalsausprägung des Chronotypus nach Horne und Østberg (χ^2 nach Pearson=2.569, $df=4$, $p=0.632$). Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Probanden (Spannbreite 20 bis 44 Jahre) und dem MEQ Summenscore (Spearman $\rho=0.006$; $p=0.968$).

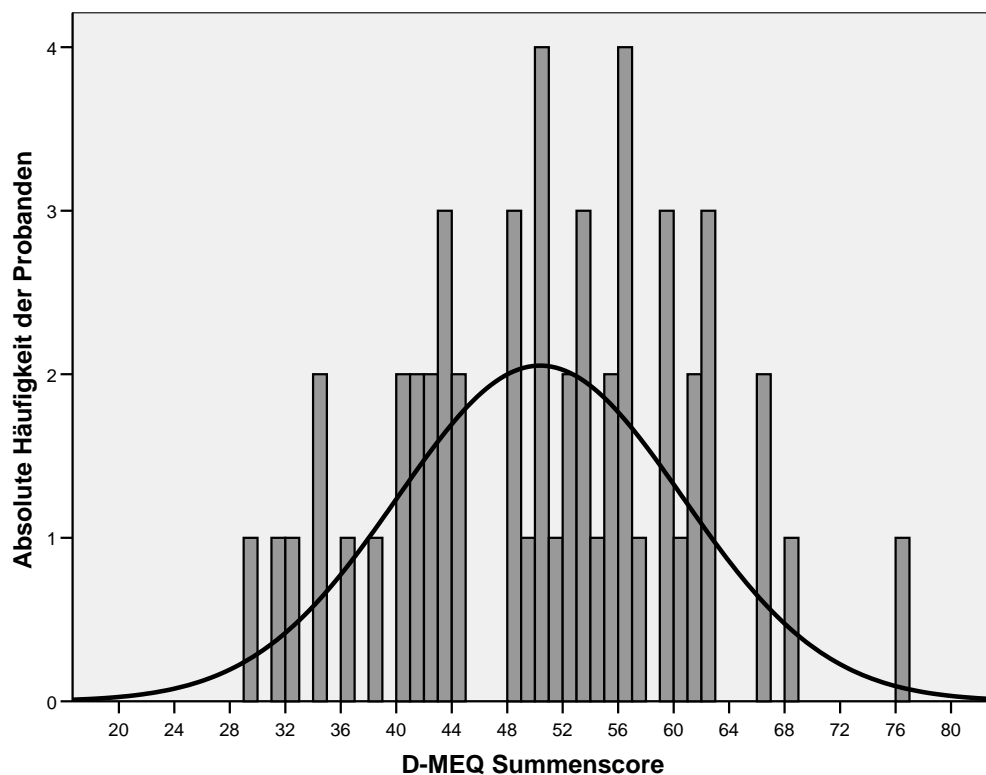


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des D-MEQ Summenscores mit der korrespondierenden Normalverteilungskurve in der Gesamtstichprobe.

D-MEQ Summenscore	Gesamt (n=53)	Männer (n=22)	Frauen (n=31)
Mittelwert ± SD	50.4 ± 10.3	48.8 ± 11.3	51.5 ± 9.6
Median	51	51	51
Minimum / Maximum	29 / 76	29 / 66	34 / 76

Tab. 3: Mittlere D-MEQ Summenscores in der Gesamtstichprobe und nach dem Geschlecht.

Die Chronotypenverteilung nach der Definition von Horne und Østberg ist in der Tab. 4 dargestellt. Demnach war der Indifferenztyp in der Stichprobe am stärksten vertreten, die moderaten Abend- und Morgentypen traten etwa gleich häufig auf. Legt man die von Taillard et al. (2004) vorgeschlagenen Einteilungskriterien für die Chronotypen zugrunde, so ergibt sich bezüglich der Häufigkeit ausgeprägter Abendtypen ein gänzlich anderes Bild. Während bei der Einteilung nach Horne und Østberg lediglich ein männlicher Proband ein ausgeprägter Abendtyp war, sind es bei der Einteilung nach Taillard 14 Probanden. Demnach überwogen die Abendtypen in der Stichprobe.

Chronotyp	Kriterien von Horne und Østberg (1976)	Kriterien von Taillard et al. (2004)
Ausgeprägter Abendtyp	1 (1M) 1.9%	18 (9M/9F) 34.0%
Moderater Abendtyp	10 (5M/5F) 18.9%	11 (3M/8F) 20.8%
Indifferenztyp	29 (11M/18F) 54.5%	20 (8M/12F) 37.7%
Moderater Morgentyp	12 (5M/7F) 22.6%	3 (2M/1F) 5.7%
Ausgeprägter Morgentyp	1 (1F) 1.9%	1 (1F) 1.9%

Tab. 4: Chronotyp-Einteilung der Probanden nach zwei verschiedenen Kriterien (MEQ).

3.2.2 Ergebnisse des MCTQ

Die Ausprägung der Schlafdauer an freien Tagen und an Arbeitstagen folgt in der Grundgesamtheit sowie in den Subgruppen nach Geschlecht und Chronotypus der Normalverteilung, wobei die durchschnittliche Schlafdauer erwartungsgemäß an Arbeitstagen signifikant kürzer war als an freien Tagen (T-Test für alle Probanden, $T=-3.731$, $p<0.001$). Darüber hinaus lag die *mid-sleep* Zeit (T-Test für alle Probanden, $T=-8.894$, $p<0.001$) an Arbeitstagen signifikant früher in der astronomischen Nacht als an freien Tagen (Tab.5).

	Gesamt (n=53)	Männer (n=22)	Frauen (n=31)
Schlafdauer an freien Tagen in h	8.4 ± 1.3	8.6 ± 1.5	8.3 ± 1.2
Schlafdauer an Arbeitstagen in h	7.7 ± 1.0***	7.8 ± 1.0	7.7 ± 0.9
„mid-sleep“ an freien Tagen CET	4:38 ± 1h2min	4:49 ± 1h11min	4:30 ± 55min
„mid-sleep“ an Arbeitstagen CET	3:14 ± 56min***	3:26 ± 1h4min	3:06 ± 48min
Tiefpunkt an freien Tagen CET	15:45 ± 2h14min	16:12 ± 1h54min	15:27 ± 2h26min
Tiefpunkt an Arbeitstagen CET	14:51 ± 2h10min	14:44 ± 2h10min	14:57 ± 2h12min
Fit an freien Tagen CET	10:02 ± 1h26min	10:30 ± 1h47min	9:42 ± 1h2min
Fit an Arbeitstagen CET	8:01 ± 1h18min	8:19 ± 1h24min	7:49 ± 1h12min

Tab. 5: Ausgewählte Erhebungen aus dem MCTQ [Legende: CET = Central European Time, *** $p<0,001$ im Vergleich zu freien Tagen (T-Test)].

In Tab. 6 sind die jeweiligen Chronotypen nach Horne und Østberg sowie Schlaf- und Wachdauer vor den jeweiligen Studientagen aufgezeigt.

	Abendtypen	Indifferenztypen	Morgentypen
Schlafdauer in Stunden vor dem 1. Tag	7.4 ± 1.7	7.5 ± 1.3	7.7 ± 1.4
Uhrzeit des Erwachens am 1. Tag	8:00 ± 1h33'	7:21 ± 1h10'	7:20 ± 1h20'
Durchschnittliche Wachzeit bis 19:00	11h	11h39'	11h40'
Schlafdauer in Stunden vor dem 2. Tag	7.5 ± 1.6	7.6 ± 1.3	7.3 ± 1.3
Uhrzeit des Erwachens am 2. Tag	8:04 ± 1h28'	7:59 ± 1h27'	7:16 ± 1h9'
Durchschnittliche Wachzeit bis 19:00	10h56'	11h1'	11h44'

Tab. 6: Ergebnisse der Schlafanamnese bezüglich der beiden Studientage [Legende: grau hinterlegt = 1. Studientag, weiß hinterlegt = 2. Studientag].

Bei der chronotypspezifischen Datenanalyse zeigte sich, dass die Abendtypen besonders ausgeprägte Unterschiede in der anamnestischen Schlafdauer an freien Tagen und Arbeitstagen aufwiesen (Abb. 10).

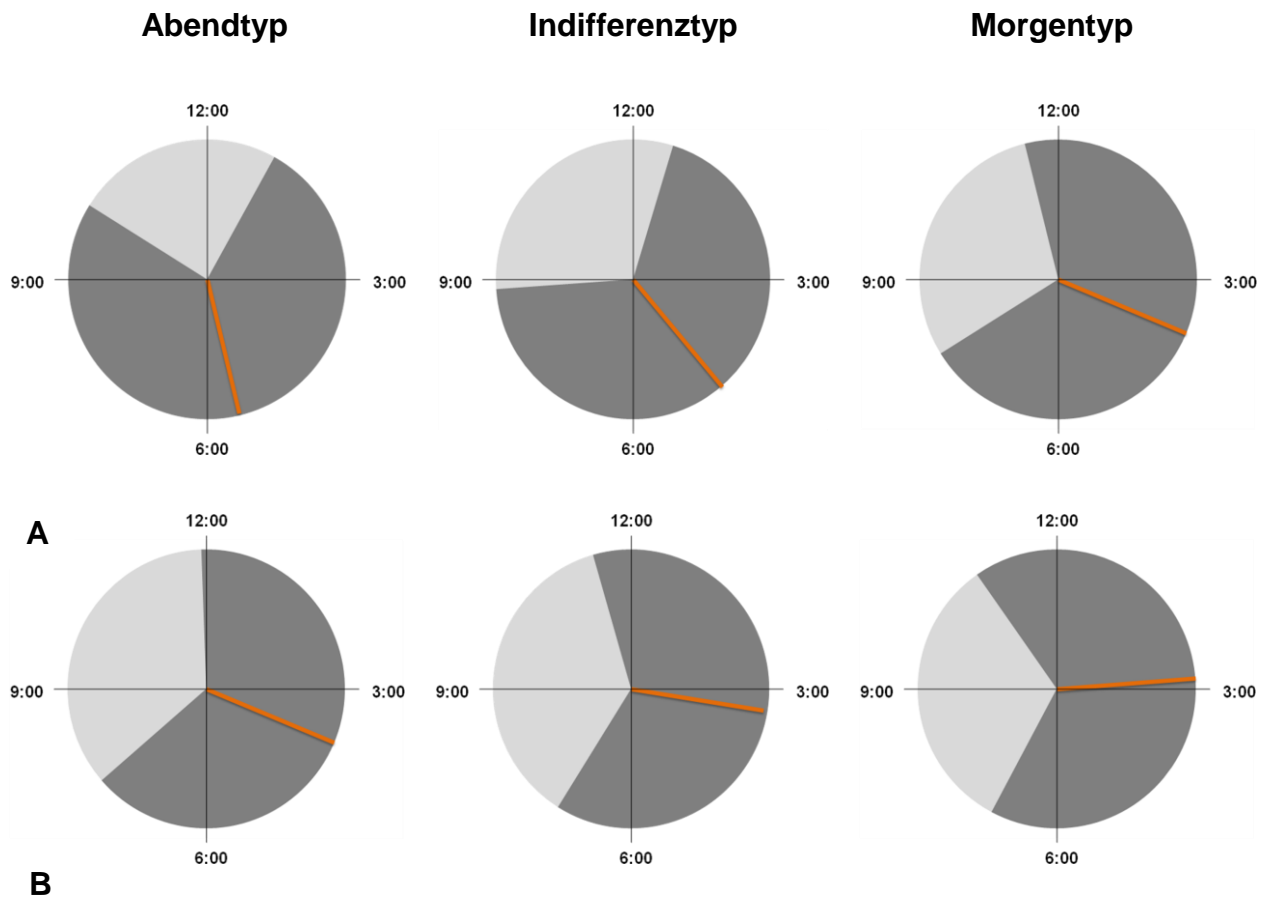


Abb. 10: Darstellung des Schlaf-Wachverhaltens an freien Tagen (A) und Arbeitstagen (B) nach MCTQ der jeweiligen Chronotypen gemäß D-MEQ (moderat). Die dunkelgraue Fläche gibt die durchschnittliche Schlaflänge mit den jeweiligen Einschlaf- und Aufwachzeiten wieder. Die orangefarbene Markierung repräsentiert die arithmetische Mitte der Gesamtschlafnähe bezogen auf die mitteleuropäische Ortszeit (CET) = „mid-sleep“.

3.2.3 Ergebnisse des Globalen Saisonalitätsfragebogens und der Anamnese

Die Mittelwerte des Globalen Saisonalitätsfragebogens von 6.5 ± 3.0 für Männer und 8.7 ± 3.4 für Frauen wiesen zunächst auf keine ausgeprägte saisonale Abhängigkeit hinsichtlich der sechs erfragten Items wie Schlaflänge, soziale Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energieniveau hin. Punktwerte ≥ 11 , die als klinisch relevant eingestuft werden, traten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Tab.7). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (χ^2 nach Pearson=2.797, df=1, $p=0.094$).

	Gruppe 1 (≤ 10 Punkte)	Gruppe 2 (≥ 11 Punkte)
Gesamt (n=53)	(n=42) 79%	(n=11) 21%
Männer (n=22)	(n=20) 91%	(n=2) 9%
Frauen (n=31)	(n=21) 68%	(n=10) 32%

Tab.7: Ergebnisse des Globalen Saisonalitätsfragebogens.

Aus der Eigenanamnese ging hervor, dass die durchschnittliche anamnestische Schlafdauer im Winter bei beiden Geschlechtern signifikant länger war als im Sommer (Tab.8).

	Gesamt (n=53)	Männer (n=22)	Frauen (n=31)
Schlafdauer im Sommer in h	7.4 ± 0.8	7.3 ± 0.7	7.5 ± 0.8
Schlafdauer im Winter in h	7.9 ± 0.8	7.6 ± 0.7	8.1 ± 0.9
T-Test bei gepaarten Stichproben	$p < 0.001$	$p = 0.003$	$p < 0.001$

Tab. 8: Saisonale Schlafdauer in der Eigenanamnese (Vita vegetativa).

3.2.4 Assoziation zwischen den chronotypologischen Assessments

Zur Abschätzung der Validität und Paralleltest-Reliabilität der Ergebnisse des D-MEQ respektive des MCTQ hinsichtlich der chronotypischen Assessments, wurden im Folgenden bivariate Zusammenhangsverfahren angewendet.

In der weiteren Datenanalyse wurde geprüft, inwiefern der Parameter *mid-sleep* des MCTQ, als valider Ausdruck für die chronotypologische Ausprägung gemäß Testbeschreibung des MCTQ, mit dem D-MEQ-Summenscore assoziiert ist. In der Gesamtpopulation korrelierten *mid-sleep* an Arbeitstagen (MSA) und der D-MEQ-Summenscore schwach negativ, jedoch signifikant miteinander (Spearman rho=-0.363; p=0.009). Wie die Abb. 11 zeigt, war diese inverse Beziehung deutlich stärker für *mid-sleep* an freien Tagen (MSF) ausgeprägt (Spearman rho=-0.647; p<0.001). Daneben zeigte sich auch für die Schlafdauer an freien Tagen (Spearman rho=-0.29; p=0.039) eine statistisch signifikant negative, jedoch sehr schwache, Korrelation.

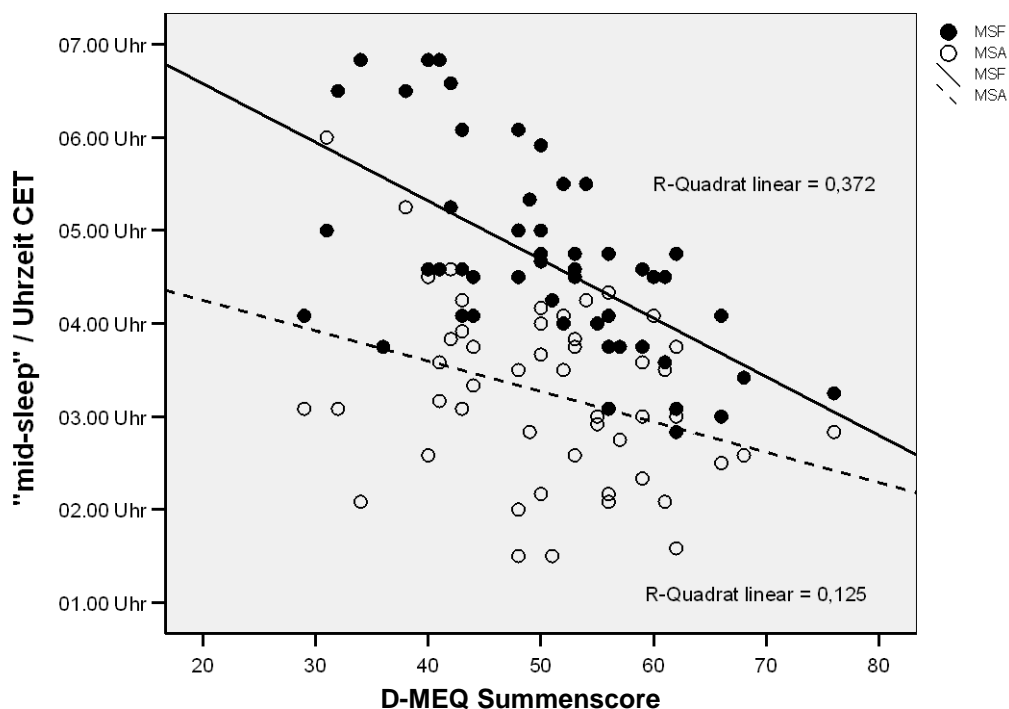


Abb. 11: Beziehung zwischen dem D-MEQ Summenscore und *mid-sleep* Zeitpunkt an freien Tagen (MSF) bzw. Arbeitstagen (MSA) in der Gesamtpopulation.

Die geschlechtsspezifische Betrachtung der genannten Variablen in der Korrelationsanalyse ergab für die Männerkohorte folgende signifikante Ergebnisse: *mid-sleep* an Arbeitstagen (Spearman $\rho=-0.453$; $p=0.034$), *mid-sleep* an freien Tagen (Spearman $\rho=-0.512$; $p=0.015$) sowie Schlaflänge an freien Tagen (Spearman $\rho=-0.437$; $p=0.042$). Bei den Frauen zeigte sich ausschließlich für die Variable *mid-sleep* an freien Tagen (Spearman $\rho=-0.626$; $p<0.001$) ein signifikanter Zusammenhang.

Es ergab sich zudem, dass die Chronotypologie nach dem D-MEQ in der Grundgesamtheit eine hochsignifikante Übereinstimmung mit den sieben Kategorien der chronotypologischen Selbsteinschätzung des MCTQ aufwies ($\chi^2=94.2$, $df=15$, $p<0.001$). Eine geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse zeigte ebenso hochsignifikante Zusammenhänge (Männer: $\chi^2=48.7$, $df=15$, $p<0.001$ und Frauen: $\chi^2=21.1$, $df=8$, $p=0.007$).

3.3 Melatoninkonzentration im Plasma

Basierend auf den dargelegten Ausgangscharakteristika der untersuchten Stichprobe wurden im nächsten Schritt die Ergebnisse der sequenziellen Melatoninbestimmungen im Plasma analysiert.

3.3.1 Melatoninverläufe am ersten Studientag (*dim-light*)

Der erste Studientag diente der Erfassung von Anstiegen in der Melatoninkonzentration unter *dim-light* Bedingungen zwischen 19:00 und 22:00 Uhr.

In der gesamten Probandenkohorte wurde für die Blutproben, die kurz vor 19:00 Uhr bei normaler Raumbelichtung (~400 lx) abgenommen wurden, eine mittlere Melatoninkonzentration von 12.5 ± 5.3 pg/ml mit einer Spannweite von 1.0 bis 23.0 pg/ml ermittelt. Eine ANOVA mit den Faktoren Geschlecht sowie Chronotyp nach Horne und Østberg Kriterien hat gezeigt, dass weder das Geschlecht ($F=0.161$, $df=1$, $p=0.690$) noch der Chronotyp ($F=0.345$, $df=2$, $p=0.710$) wesentlich zur Variabilität der Messwerte in der 19:00 Uhr Blutprobe beitrugen.

Wie die Abb. 12 für die Gesamtpopulation zeigt, konnten unter der *dim-light* Bedingung Anstiege der Melatoninproduktion beobachtet werden. Als ersten deutlichen Melatoninanstieg kann man den Wert um 21:00 Uhr ansehen, der um mehr als zwei Standardabweichungen des Ausgangswertes höher ausfiel. Auffallend ist jedoch die erhebliche Variabilität der Messwerte, die mit der Dauer der Dunkelheit stetig zunahm.

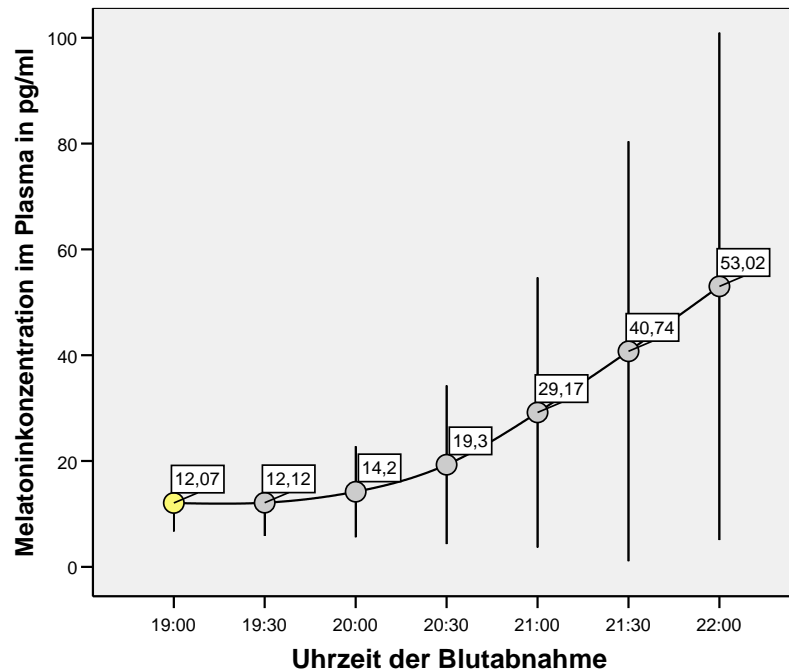


Abb. 12: Verlauf der Melatoninkonzentration in den Abendstunden zwischen 19:00 und 22:00 Uhr am ersten Studientag unter *dim-light* Bedingungen in der Gesamtpopulation [Legende: dargestellt sind Mittelwerte $\pm 1SD$].

3.3.1.1 Chronotypen und Melatoninverläufe

Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit sich ein Zusammenhang zwischen der chronotypologischen Tendenz, ermittelt durch o.g. Assessments, und den sequentiellen Messergebnissen der Melatoninkonzentration im Plasma ergibt, wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman für die Gesamtgruppe sowie für Männer und Frauen getrennt durchgeführt. Für den ersten Studientag unter *dim-light* Bedingungen ergab sich in der Gesamtpopulation eine positiv, signifikante Korrelation des D-MEQ Scores mit der Melatoninkonzentration im Plasma im Zeitfenster 20:30 bis 22:00 Uhr (Tab.9).

Demnach wiesen Probanden mit hohen D-MEQ-Scores, d.h. tendenzielle Morgentypen, ab einem gegebenen Zeitpunkt entsprechend höhere Melatoninwerte im Blutplasma auf. Eine nach dem Geschlecht getrennte Datenanalyse zeigte, dass diese Korrelationen nur bei den Männern signifikant waren (Tab.9). Dieser Unterschied ist auch graphisch am Beispiel der Melatoninwerte für die 21:30 Uhr Blutabnahme verdeutlicht (Abb.13).

D-MEQ-Score	Mel 19:00	Mel 19:30	Mel 20:00	Mel 20:30	Mel 21:00	Mel 21:30	Mel 22:00
Gesamt n = 53	0.035 n.s.	-0.028 n.s.	0.100 n.s.	0.297 p=0.034	0.338 p=0.013	0.391 p=0.004	0.455 p=0.001
Männer n = 22	0.045 n.s.	-0.079 n.s.	-0.041 n.s.	0.431 p=0.051	0.500 p=0.018	0.557 p=0.007	0.539 p=0.010
Frauen n = 31	0.022 n.s.	-0.055 n.s.	0.128 n.s.	0.120 n.s.	0.139 n.s.	0.158 n.s.	0.263 n.s.

Tab. 9: Spearman rho Korrelationskoeffizienten und Irrtumswahrscheinlichkeit p zwischen dem D-MEQ-Score und der plasmatischen Melatoninkonzentration (Mel) zu den jeweiligen Messzeitpunkten in der Gesamtpopulation und getrennt nach dem Geschlecht unter *dim-light* Bedingungen am ersten Studientag.

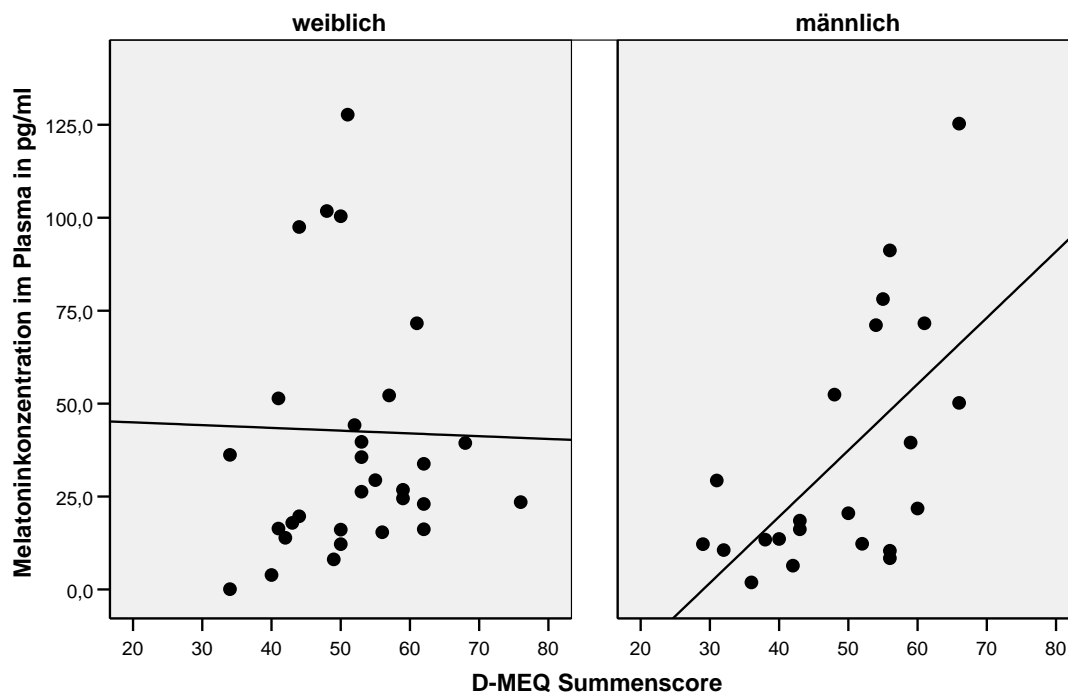


Abb. 13: Exemplarische Darstellung der Melatoninkonzentration um 21:30 Uhr in Abhängigkeit vom D-MEQ Summenscore [Legende: kein signifikanter Zusammenhang bei Frauen (rho=0.158, p=0.395); signifikanter Zusammenhang bei Männer (rho=0.557 p=0.007)].

Da die chronotypologische Ausprägung offensichtlich zumindest bei den Männern das Ausmaß des Melatoninanstieges im Plasma bestimmte, wurde im folgenden Schritt eine separate Datenanalyse für Abend-, Indifferenz- und Morgentypen vorgenommen (Abb.14). Bei der Einteilung nach Horne und Østberg zeigten die moderaten Abendtypen im Durchschnitt einen flachen Melatoninverlauf, ohne erkennbaren Konzentrationsanstieg. Der Indifferenztyp und der moderate Morgentyp zeichneten sich hingegen dadurch aus, dass die Melatoninkonzentration um 22:00 Uhr, im Vergleich zum Ausgangswert um 19:00 Uhr, im Durchschnitt um Faktor 4.7 bzw. 5.4 anstieg.

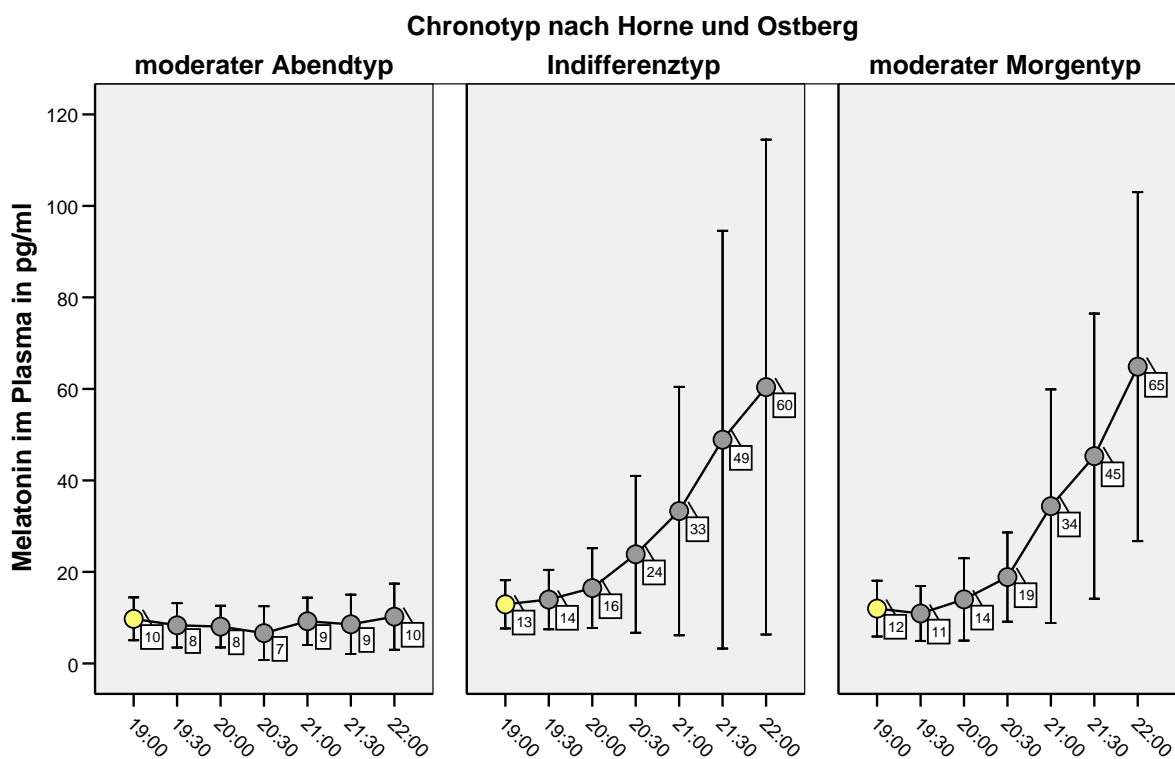


Abb. 14: Melatoninverläufe der drei Chronotypen am ersten Studientag [Legende: Mittelwerte \pm 1SD als Fehlerbalken].

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Melatoninkonzentration (Mann-Whitney-U-Test) um 20:30 Uhr ($Z=-2.549$, $p=0.011$), 21:30 Uhr ($Z=-2.187$, $p=0.029$) und 22:00 Uhr ($Z=-2.174$, $p=0.030$) zwischen dem moderaten Abendtyp und dem Indifferenztyp in der Grundgesamtheit. Für die moderaten Morgen- und moderaten Abendtypen wurde ein signifikanter Unterschied der Melatoninkonzentration um 20:30 Uhr ($Z=-1.991$, $p=0.047$), 21:00 Uhr ($Z=-2.440$, $p=0.015$), 21:30 Uhr ($Z=-2.572$,

p=0.010) und 22:00 Uhr (Z=-2.985, p=0.003) gefunden. In Bezug auf den moderaten Fröhlyttypen und den Indifferenztypen ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Melatoninkonzentration im Plasma.

Legt man die Kriterien nach Taillard zur Differenzierung der Chronotypen zugrunde, ergibt sich ein gänzlich anderes Bild. Alle drei abgebildeten Chronotypen wiesen demnach im Durchschnitt einen Anstieg der Melatoninkonzentration im Plasma auf (Abb.15). Die starke Variabilität der individuellen Messwerte - gerade beim moderaten Abendtyp (n=11) - zeigte jedoch an, dass einige Probanden aus dieser Gruppe das zu erwartende Bild eines schwachen oder ausbleibenden Melatoninanstieges in den ersten drei Stunden nach Beginn der Dunkelheit nicht erfüllten. Demnach scheint die chronotypologische Einteilung nach diesen Kriterien von Taillard et al. (2004) zumindest hinsichtlich der Melatonininkretion bzw. des abendlichen Melatoninanstieges weniger gut zu diskriminieren.

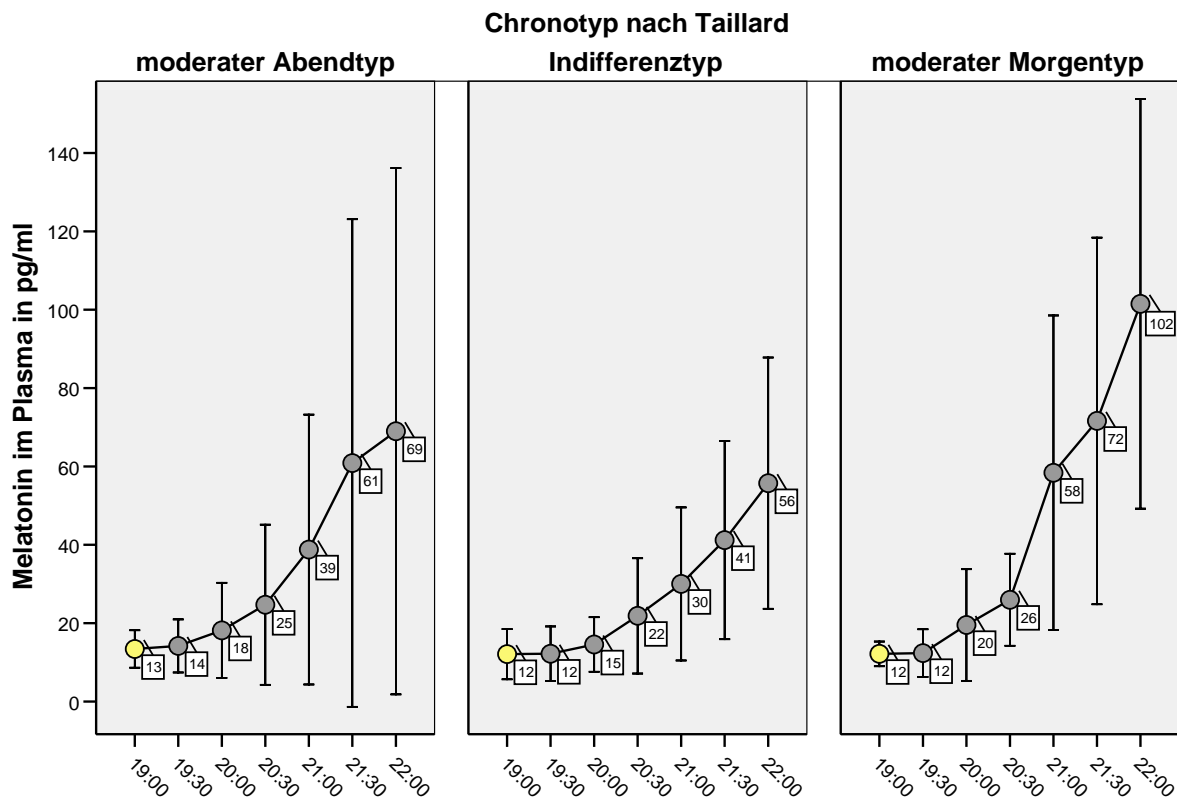


Abb. 15: Melatoninverläufe bei Probanden, die nach den Taillard Kriterien in moderate Abendtypen, Indifferenztypen und moderate Morgentypen eingeteilt wurden [Legende: Mittelwerte \pm 1SD als Fehlerbalken].

Neben dem D-MEQ sollte auch der chronotypologische Prädiktor *mid-sleep* als Zeitpunkt in seiner Beziehung zur Melatoninkonzentration im Plasma untersucht werden. Dazu wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman für die Gesamtgruppe sowie für Männer und Frauen getrennt durchgeführt (Tab.10).

Mid-Sleep	Mel 21:00	Mel 21:30	Mel 22:00
Work Days	-0.387 p=0.005	-0.415 p=0.002	-0.421 p=0.003
Free Days	-0.117 p=0.409	-0.180 p=0.203	-0.269 p=0.061

Tab. 10: Korrelation nach Spearman zwischen den *mid-sleep* Zeiten und der Melatoninkonzentration im Plasma in der Gesamtpopulation unter *dim-light* Bedingungen.

Eine geschlechtsspezifische Untersuchung erbrachte, dass sich dieser Zusammenhang für die „Arbeitstage“ statistisch signifikant nur für die Frauenkohorte nachweisen ließ (Tab.11).

Mid-Sleep Work Days	Mel 21:00	Mel 21:30	Mel 22:00
Frauen	-0.379 p=0.039	-0.461 p=0.010	-0.462 p=0.015
Männer	-0.266 p=0.232	-0.225 p=0.313	-0.308 p=0.163

Tab. 11: Korrelation nach Spearman zwischen den *mid-sleep* Zeiten an „Arbeitstagen“ und der Melatoninkonzentration im Plasma unter *dim-light* Bedingungen für beide Geschlechter.

3.3.1.2 Ausprägung des Melatoninanstieges als Reaktion auf die Dunkelheit ab 19:00 Uhr

Um der individuellen Variabilität der Melatoninwerte eher gerecht zu werden, wurden zur weiteren Beurteilung der Melatoninverläufe zwischen 19:00 und 22:00 Uhr zwei Subgruppen, eine mit einem schwachen Anstieg („Low-Melatonin“) und eine weitere mit moderatem bis starkem Anstieg („High-Melatonin“), gebildet. Ausgangspunkt dieser Einteilung war ferner die Überlegung, dass für eine Aussage darüber, inwieweit das angewendete blaue Licht eine Suppression der Melatoninsynthese bedingen kann, die Probanden einen entsprechenden Melatoninanstieg in dem gewählten Zeitfenster zwischen 19:00 und 22:00 Uhr unter Dunkelheit aufweisen mussten.

Ausgehend von der mittleren Melatoninkonzentration aller Probanden um 19:00 Uhr, mit 12.5 ± 5.3 pg/ml (Spannbreite 1-23 pg/ml), wurde für diese Einteilung ein cut-off Wert von zwei Standardabweichungen (2SD) über dem Ausgangswert (entsprechend 23.2 pg/ml) definiert. Demnach musste die Melatoninkonzentration der Probanden um 22:00 Uhr mehr als 23.2 pg/ml betragen, um in die Gruppe „High Melatonin“ eingeordnet zu werden. Unter Nutzung dieser Kriterien ergab sich folgende Aufteilung:

- Low-Melatonin = 39.6% (10 Männer / 11 Frauen)
- High-Melatonin = 60.4% (12 Männer / 20 Frauen)

Die Abb. 16 zeigt die mittlere Melatoninkonzentration im zeitlichen Verlauf zwischen 19:00 und 22:00 Uhr bei den Gruppen mit einem moderaten bis starkem Anstieg der Konzentration („High-Melatonin“) sowie fehlender schneller Melatonininkretion als Reaktion auf die Dunkelheit („Low-Melatonin“). In der Gruppe „High-Melatonin“ kam es bereits nach 1.5 Stunden Dunkelheit zu einem deutlichen (>23.2 pg/ml) Anstieg der Melatoninkonzentration.

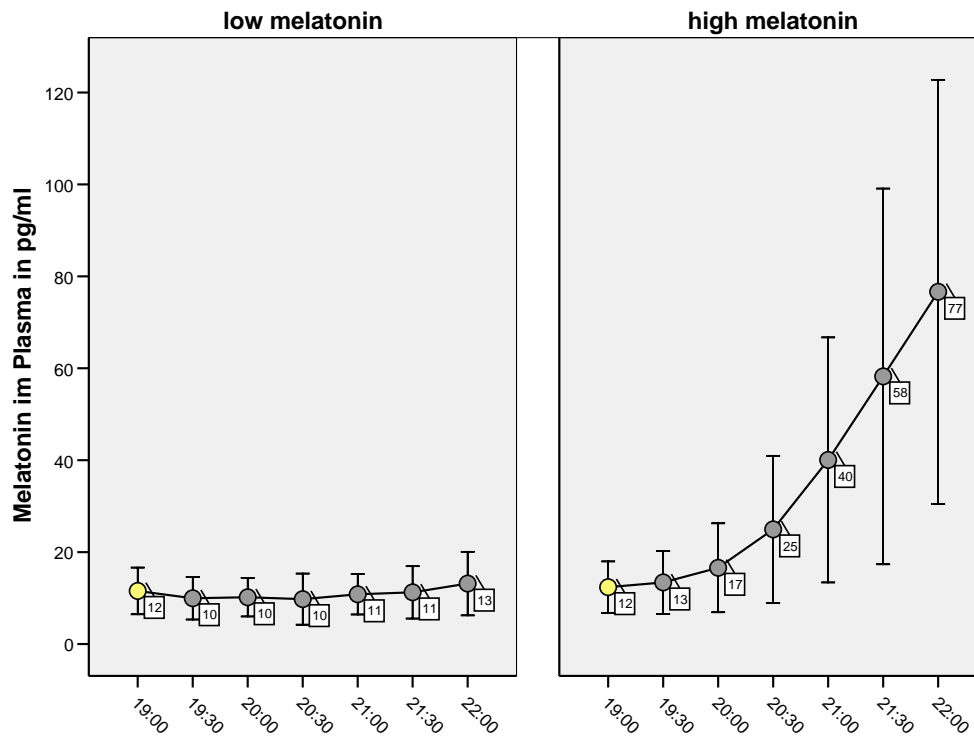


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Melatoninkonzentration am ersten Studientag in zwei Probanden-Gruppen eingeteilt nach der Stärke des Konzentrationsanstieges: „Low-Melatonin“ und „High-melatonin“ [Legende: Mittelwerte \pm 1SD als Fehlerbalken]

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den *a priori* definierten Subgruppen und den chronotypologischen Klassifikationen mit Hilfe des Horne und Østberg Fragebogens zu überprüfen, wurden anschließend die Häufigkeitsverteilungen dieser Chronotypen in den beiden Gruppen verglichen.

Der Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Unterschied in der Chronotypverteilung ($\chi^2=10.99$; $df=4$; $p=0.027$). In der Gruppe „High-Melatonin“ fanden sich demnach signifikant mehr Probanden mit einer Tendenz zum Morgentypus (12 von 13). Gleiches galt in Bezug auf die Gruppe „Low-Melatonin“ und die Ausprägung Abendtyp. Hier waren 8 der 11 Abendtypen vertreten. Nur beim Indifferenztyp gab es

eine mehr oder weniger ausgeglichene Verteilung auf die Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ (Abb.17), was dafür spricht, dass bei diesem Chronotyp sowohl rasche als auch verzögerte Anstiege der Melatoninkonzentration nach Dunkelheitsbeginn auftreten können.

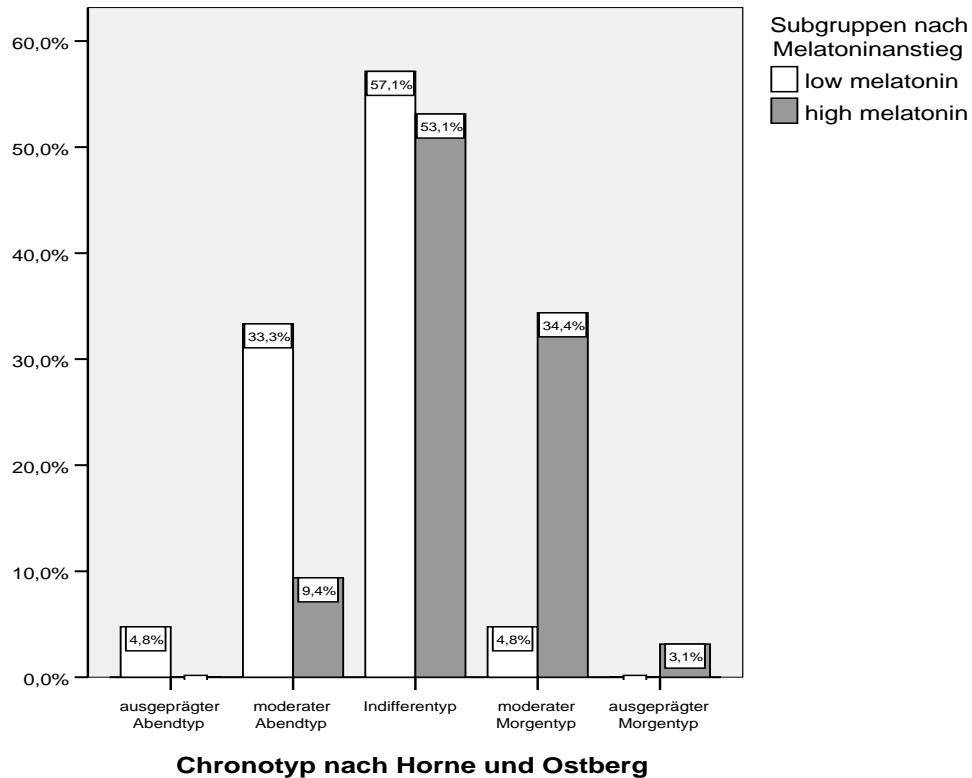


Abb. 17: Verteilung der Chronotypen nach Horne und Ostberg in den beiden Subgruppen definiert nach dem Melatoninanstieg

Der Chi-Quadratstest ergab des Weiteren keine signifikant erhöhte Merkmalsausprägung bei Frauen oder Männern ($\chi^2=0.535$; $df=1$; $p=0.465$) bezüglich der definierten Subgruppierung „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“.

3.3.2 Melatoninverläufe am zweiten Studientag (*blue-light* Applikation)

Zur Frage, ob und wie stark das blaue Licht bei der getesteten Bestrahlungsstärke zur Suppression der Melatoninsynthese führt, sind theoretisch zwei Auswertungsstrategien möglich. Üblicherweise werden die Melatoninkonzentrationen zum Zeitpunkt der Lichtgabe mit der Konzentration, die unmittelbar vor Beginn der Applikation (in der Dunkelheit) gemessen wurden, verglichen. Eine andere Möglichkeit ist der Vergleich von Melatoninsyntheseprofilen unter konstanten *dim-light* Bedingungen und bei Lichtapplikation.

In der Gesamtpopulation sowie bei einer getrennten Betrachtung der drei Hauptchronotypen in der Stichprobe, ergaben die Melatoninverläufe keine eindeutige Melatoninsuppression zu den beiden Zeitpunkten - eine halbe Stunde (21:00 Uhr) sowie eine Stunde (21:30 Uhr) nach Applikation des blauen Lichtes (Abb. 18 und 19). Vielmehr ähneln die Verläufe dem Bild, welches am ersten Studientag beobachtet wurde.

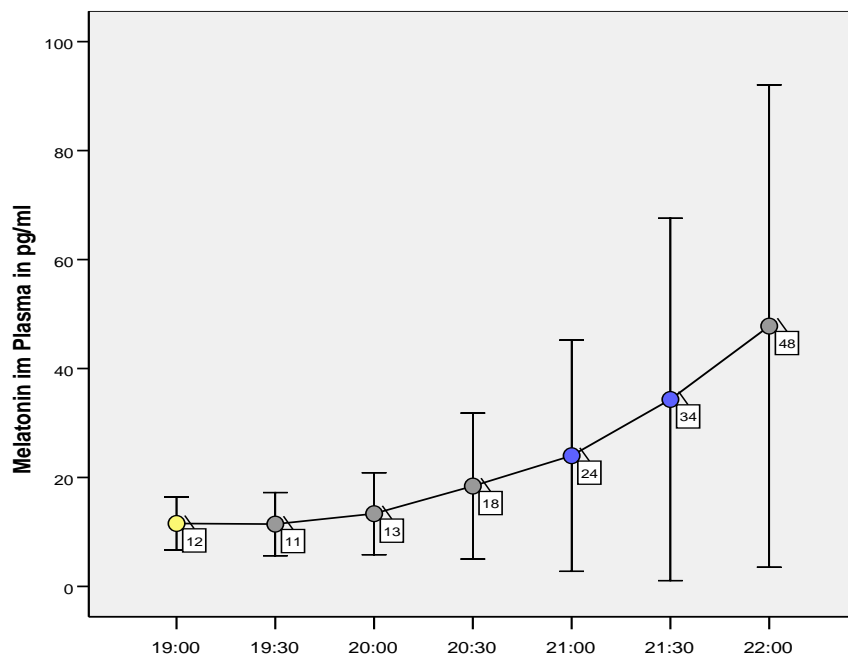


Abb. 18: Verlauf der Melatoninkonzentration in den Abendstunden zwischen 19:00 und 22:00 Uhr am zweiten Studientag mit *blue-light* Applikation von 20:30 bis 21:30 Uhr bezogen auf die Gesamtpopulation [Legende: Mittelwerte $\pm 1SD$ als Fehlerbalken; blau markiert sind Melatoninmesswerte nach Lichtexposition: 0.5h (20:00) und 1h (21:30)].

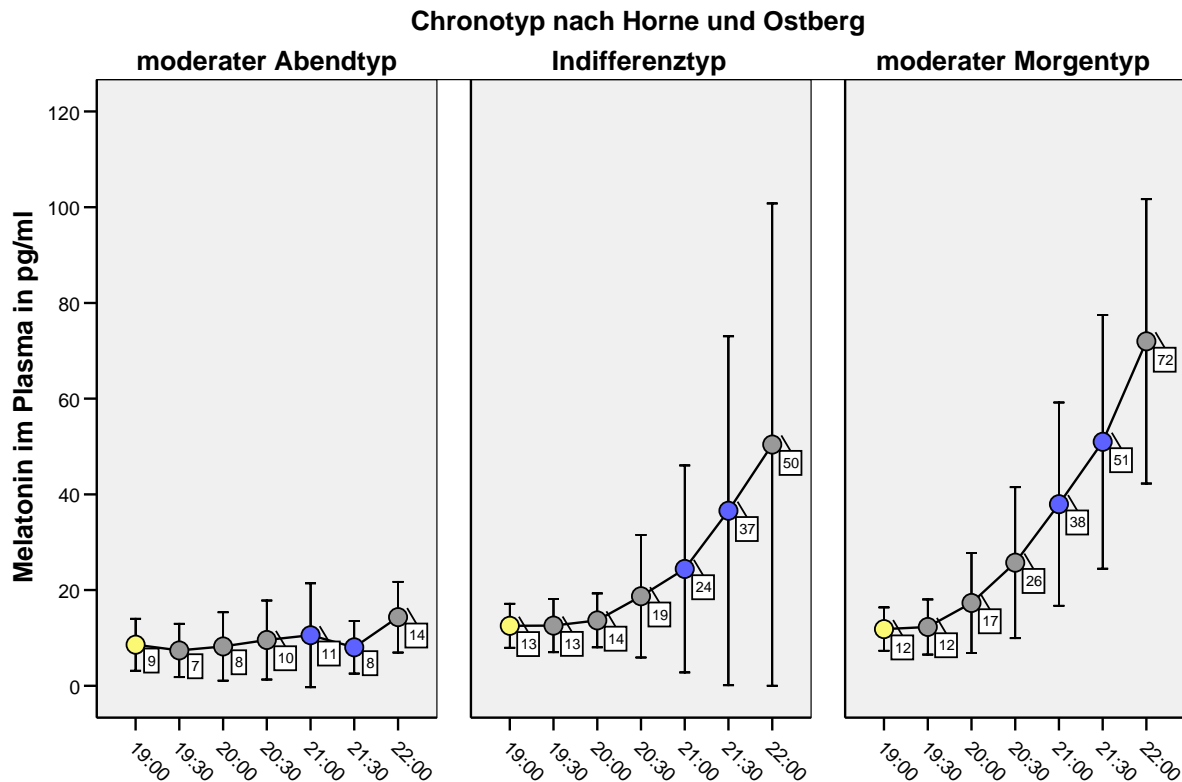


Abb. 19: Verlauf der Melatoninkonzentration in den Abendstunden zwischen 19:00 und 22:00 Uhr am zweiten Studientag mit *blue-light* Applikation von 20:30 bis 21:30 bei Einteilung der Probanden nach ihrem Chronotyp [Legende: Mittelwerte $\pm 1SD$ als Fehlerbalken; blau markiert sind Melatoninmesswerte nach Lichtexposition: 0,5 h (20:00) und 1 h (21:30)].

Auf die Darstellung weiterer Subanalysen zu den Melatoninprofilen wurde zunächst verzichtet. Erst nach Abhandlung der Ergebnisse zur Befindlichkeitsevaluierung unter *dim-light* und *blue-light* Bedingungen wird in einer zusammenfassenden Analyse aller Daten der Versuch unternommen, differenziertere Aussagen zu Effekten des blauen Lichtes auf die Melatoninproduktion zu treffen.

3.4 Evaluierung der Befindlichkeit

Die nachfolgende Datenanalyse ist folgendermaßen strukturiert: Zunächst wurde geprüft, inwiefern die Bedingung *dim-light* am ersten Testtag die verschiedenen Befindlichkeitsdimensionen resp. Stimmung positiv oder negativ beeinflusste. Da der erste Testtag diesbezüglich als „Kontrolle“ für die Bewertung der Effekte des blauen Lichtes diente, wurde versucht, eine Aussage zur Gesamtpopulation sowie differenziert nach den einzelnen Chronotypen bzw. den beiden Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ zu treffen. In einem weiteren Differenzierungsschritt sollten auch Probandengruppen mit einem relativ guten Wohlbefinden und solche, die zu Beginn der Testungen eine gedrückte bis leicht depressive Stimmung angaben, verglichen werden. Vor diesem Hintergrund wurde die Wirkung der Kontrollbedingung *dim-light* sowie einer singulären Lichtapplikation auf die Befindlichkeit schrittweise untersucht.

3.4.1 Ergebnisse des ersten Studientages (*dim-light*)

3.4.1.1 Ergebnisse des MDBF

Vergleicht man die Änderung der MDBF-Scores der jeweiligen Befindlichkeitsdimensionen (*Gut-Schlecht*, *Wachheit-Müdigkeit*, *Ruhig-Unruhig*) zwischen 19:00 und 22:00 Uhr in der Grundgesamtheit (Wilcoxon-Test), so zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied auf der *Wachheit-Müdigkeit*-Skala ($Z=-3.333$, $p=0.001$), jedoch nicht für die anderen beiden Befindlichkeitsdimensionen (Abb.20). Die signifikante Zunahme der Müdigkeit - repräsentiert durch eine Abnahme der Scores - in der Grundgesamtheit war jedoch ausschließlich auf die Frauen zurückzuführen ($Z=3.371$, $p=0.001$). Bei den Männern zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Beide Geschlechter unterschieden sich im unabhängigen Stichprobenvergleich (U-Test nach Mann-Whitney) im Grad der *Wachheit-Müdigkeit* um 22:00 Uhr nicht signifikant voneinander ($Z=-1.564$, $p=0.118$), wobei die Frauen vergleichsweise müder waren (10.32 ± 2.6 vs. 12.38 ± 4.0) und die Männer eine höhere Variabilität im Grad der Müdigkeit aufwiesen.

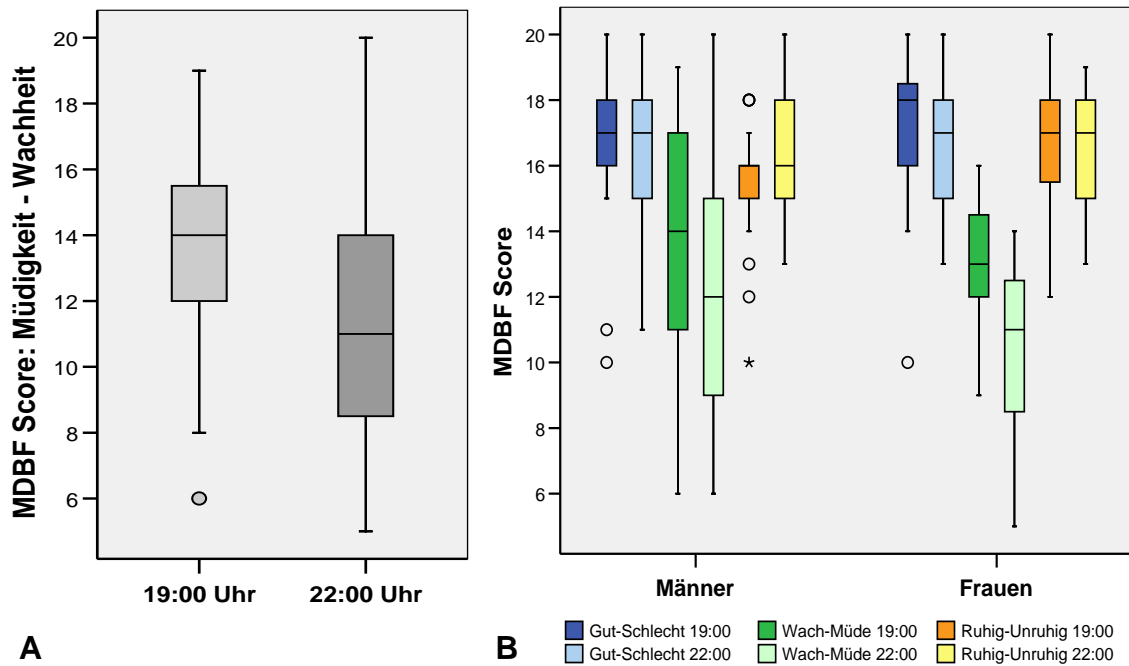


Abb. 20: Vergleich MDBF-Scores in der Gesamtstichprobe (A) für *Wachheit-Müdigkeit* und in der geschlechtsspezifischen Gegenüberstellung (B) für alle Dimensionen. [Legende: Signifikante Zunahme der Müdigkeit in der Gesamtgruppe (A, Wilcoxon-Test: $Z=-3.333$, $p=0.001$) und bei den Frauen (B, Wilcoxon-Test: $Z=-3.371$, $p=0.001$)].

Da aufgrund von Literaturdaten zu erwarten war, dass bestimmte Aspekte der Befindlichkeit mit der chronotypologische Ausprägung assoziiert sind, wurde geprüft, inwieweit auch die eigenen Daten auf solch eine Beziehung hindeuten.

Untersucht man die Werte der Befindlichkeitsskalen gesondert nach definierten Chronotypen gemäß Horne und Østberg (Mann-Whitney-U-Test), so ergab sich ein signifikanter Unterschied der 22:00 Uhr Werte ausschließlich für die Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* zwischen den moderaten Morgen- und Abendtypen ($Z=-2.712$, $p=0.007$). Wie die Abb. 21 zeigt, waren die Morgentypen ($n=10$) nach drei Stunden *dim-light* deutlich müder als die Abendtypen ($n=12$).

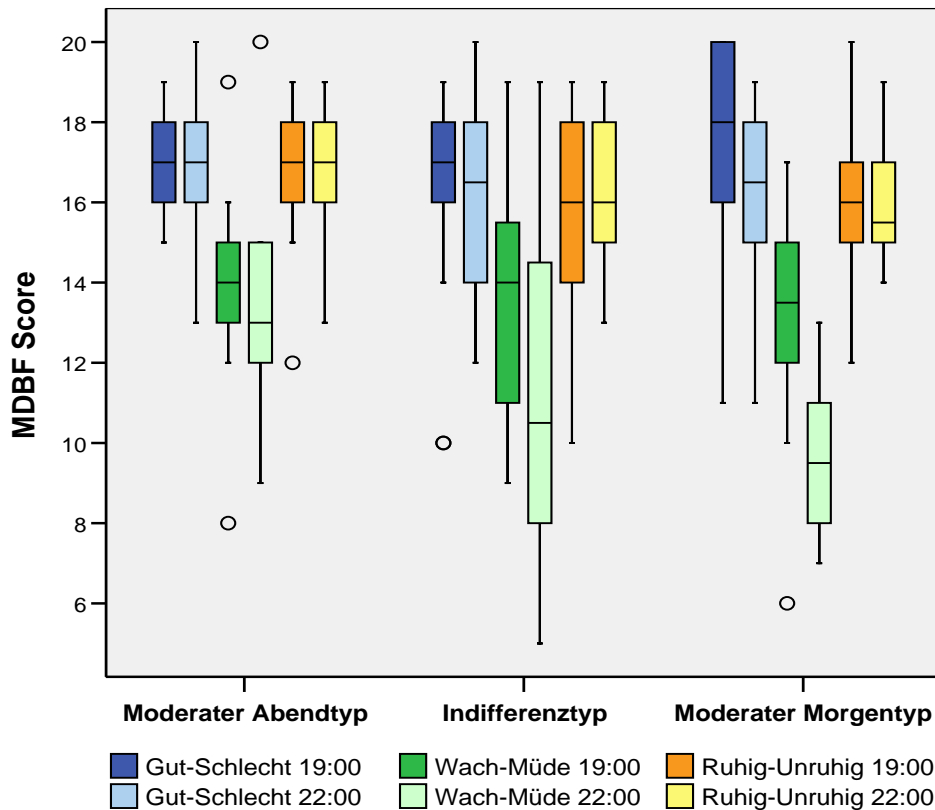


Abb. 21: Vergleich der MDBF-Scores bei den drei Chronotypen nach Horne und Østberg in der Gesamtpopulation. [Legende: signifikante Unterschiede (Wilcoxon-Test) der Befindlichkeitsdimensionen beim Morgentyp: *Gut-Schlecht* ($Z=-1.995$, $p=0.046$) und *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.615$, $p=0.009$) sowie Indifferenztyp: *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.886$, $p=0.004$)].

Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests ergaben sich für den Wertevergleich der drei Befindlichkeitsdimensionen des MDBF zwischen 19:00 und 22:00 Uhr am ersten Studientag die folgenden signifikanten Ergebnisse bei den verschiedenen Chronotypen nach Horne und Østberg. Für den moderaten Morgentyp zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Scores in folgenden Kategorien: *Gut-Schlecht* ($Z=-1.995$, $p=0.046$) und *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.615$, $p=0.009$). Bei dem Indifferenztyp ließ sich eine Verschlechterung der Scores nur in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.886$, $p=0.004$) statistisch signifikant aufzeigen. Bei den moderaten Abendtypen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der drei Befindlichkeitsdimensionen im verbundenen Stichprobenvergleich.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde weiterhin untersucht, inwiefern der D-MEQ-Summenscore mit den 22.00 Uhr-Werten der MDBF-Scores korreliert. Es wurde ein hoch signifikant gegenläufiger Zusammenhang zwischen dem D-MEQ-Score und den MDBF-Werten in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* in der Grundgesamtheit

(Spearman $\rho=-0.545$; $p=0.003$) gefunden (Abb.22). Gleiches galt für die geschlechts-spezifische Testung: Männer (Spearman $\rho=-0.566$; $p=0.007$), Frauen (Spearman $\rho=-0.513$; $p=0.025$).

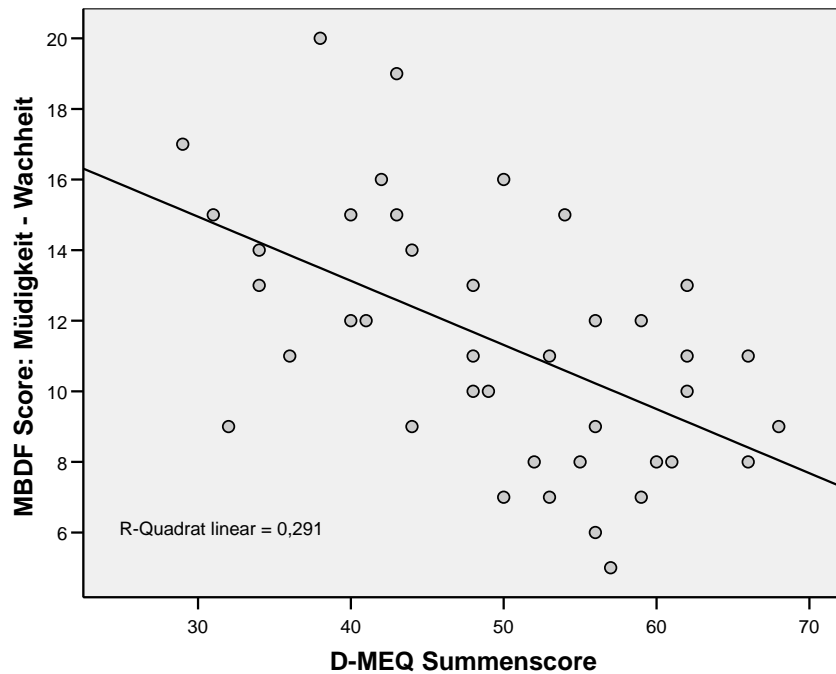


Abb. 22: Signifikant gegenläufiger Zusammenhang zwischen D-MEQ-Score und MDBF-Score in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* um 22:00 Uhr nach drei Stunden *dim-light* in der Gesamtpopulation (Spearman $\rho=-0.545$; $p=0.0003$).

Darüber hinaus wurden auch signifikante Korrelationen zwischen den Dimensionen *Wachheit-Müdigkeit* und *Gut-Schlecht* um 19:00 Uhr (Spearman $\rho=0.518$, $p<0.001$) und um 22:00 Uhr gefunden (Spearman $\rho=0.543$, $p<0.001$), wobei die Gruppe der männlichen Probanden stärkere Korrelationen zeigten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass am ersten Studientag unter *dim-light* Bedingungen eine signifikante Zunahme der Müdigkeit, insbesondere bei den weiblichen Probanden, zu verzeichnen war. Weiterhin stellte die chronotypologische Ausprägung einen Einflussfaktor dar, d.h. tendenzielle Morgentypen entwickelten im Verlauf eine erhöhte Schläfrigkeit und vermehrtes Missbefinden. Die Gruppe der moderaten Abendtypen verspürte dagegen keine signifikante Beeinträchtigung unter der *dim-light* Bedingung.

Vergleicht man die Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“, ergab sich wiederum ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test) für die 22:00 Uhr Werte in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.217$, $p=0.027$) sowie *Gut-Schlecht* ($Z=-2.151$, $p=0.032$). Bei der geschlechtsgetrennten Betrachtung der Daten war dieser Unterschied in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* nur bei den Frauen (12.2 ± 1.6 ($n=6$) vs. 9.5 ± 2.6 ($n=13$); $Z=-2.076$, $p=0.038$), hingegen nicht bei den Männern (13.3 ± 4.1 ($n=10$) vs. 11.6 ± 4.0 ($n=11$)) signifikant. Demnach wiesen die Probanden mit einer relativ niedrigen plasmatischen Melatoninkonzentration, respektive langsameren Melatoninanstieg, um 22:00 Uhr vergleichsweise höhere Skalenwerte, d.h. einen geringeren Müdigkeitsgrad, auf. Sie waren folglich wacher undmunterer bzw. weniger missgestimmt als die Probanden der Gruppe „High-Melatonin“, darunter insbesondere Frauen, die eher dazu neigten, nach drei Stunden *dim-light* eine entsprechende Müdigkeit zu entwickeln.

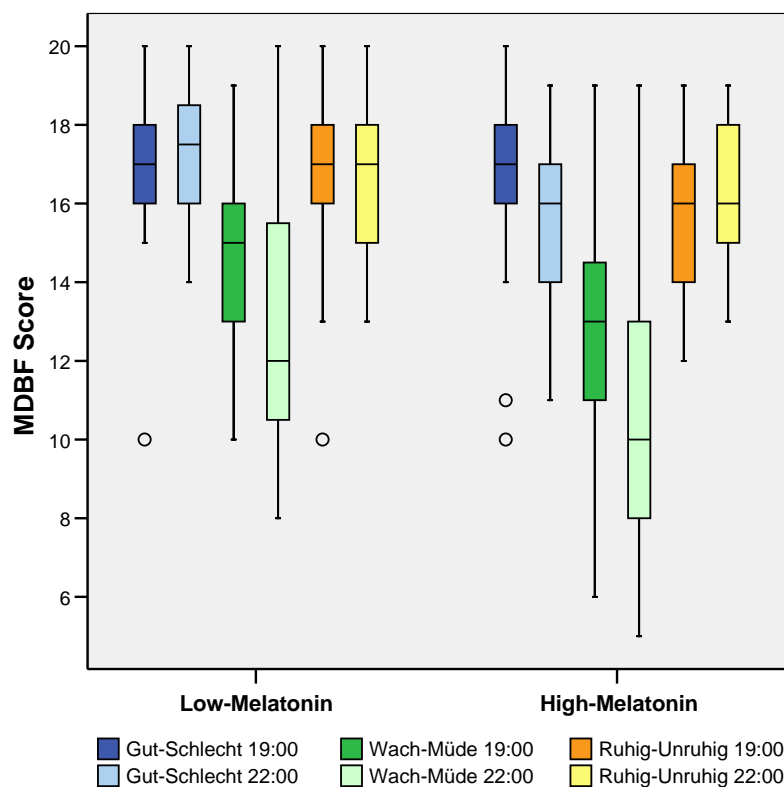


Abb. 23: Vergleich der MDBF-Scores zwischen den Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ in der Gesamtpopulation unter *dim-light* Bedingungen. [Legende: signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test) der 22:00 Uhr Werte in der Kategorie *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.217$, $p=0.027$) sowie *Gut-Schlecht* ($Z=-2.151$, $p=0.032$).

Beim verbundenen Stichprobenvergleich (Wilcoxon-Test) der drei Befindlichkeitsdimensionen des MDBF um 19:00 sowie 22:00 Uhr, ergaben sich für beide Gruppen folgende Ergebnisse: Bei den Probanden der Gruppe „High-Melatonin“ war eine signifikante Verschlechterung der Scores *Gut-Schlecht* ($Z=-2.023$, $p=0.043$) und *Wachheit-Müdigkeit* ($Z=-2.833$, $p=0.005$) zu verzeichnen. Die Gruppe „Low-Melatonin“ zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der drei Befindlichkeitsdimensionen (Abb.23), d.h. Probanden mit einem moderaten bis starken Melatoninanstieg veränderten ihre subjektive Befindlichkeit innerhalb der ersten drei Stunden unter *dim-light* Bedingungen deutlich stärker als Probanden ohne Anstieg der plasmatischen Melatoninkonzentration.

3.4.1.2 Ergebnisse der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen

Vergleicht man die erhobenen Werte auf dieser Befindlichkeitsskala zwischen 19:00 und 22:00 Uhr in der Grundgesamtheit (hier lagen Daten von 29 Probanden vor, da diese Skala erst später im Verlauf der Studie mit aufgenommen wurde), so ergab sich kein signifikanter Unterschied der Skalenwerte unter *dim-light* Bedingungen (Wilcoxon-Test; $Z=-0.900$, $p=0.368$). Eine getrennte Analyse nach dem Geschlecht oder unter Berücksichtigung der Melatoninprofile („Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ Gruppen) zeigte eine Zunahme des Skalenwertes nur bei den Frauen (13.6 ± 9.1 vs. 16.3 ± 6.8) bzw. in der „High-Melatonin“ Gruppe (Wilcoxon-Test; $Z=-2.268$, $p=0.023$). In beiden Fällen blieben jedoch die mittleren Scores nach drei Stunden *dim-light* im „normalen“ Bereich im Sinne einer ausgeglichenen Stimmung.

Da sich bereits bei der Auswertung des MDBF für bestimmte Befindlichkeitsdimensionen eine Abhängigkeit von den unterschiedlichen chronotypologischen Ausprägungen fand, sollte diese Erkenntnis auch bei der Analyse der Bf-S Berücksichtigung finden. Die Auswertung für den ersten Testtag ergab demnach eine signifikante Korrelation zwischen dem MEQ-Summenscore und den Bf-S Rohwerten vor Testbeginn um 19:00 Uhr ($n=29$, Spearman $\rho=-0.445$, $p=0.0016$). Wie in Abb. 24 dargestellt, war dieser Zusammenhang bei Frauen deutlich ausgeprägt, in der kleinen Gruppe männlicher Probanden jedoch nicht erkennbar. Frauen, die als Indifferenz- oder Morgentypen klassifiziert wurden, hatten demnach zu diesem

Zeitpunkt eine ausgeglichene bis euphorische Stimmung, wohingegen die tendenziellen Abendtypen eher zu einer gedrückten bis leicht depressiven Stimmung neigten.

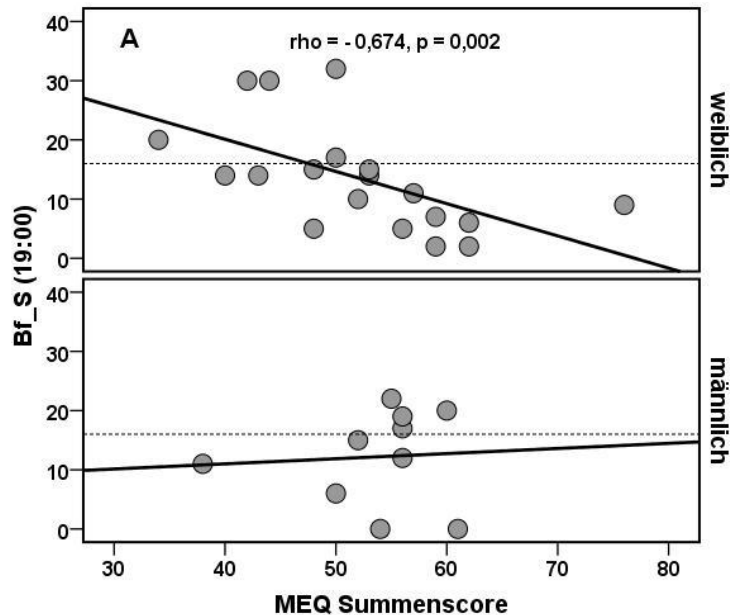


Abb. 24: Beziehung zwischen der chronotypologischen Ausprägung und der psychischen Befindlichkeit zu Beginn der Untersuchung um 19:00 Uhr am ersten Testtag bei Männern und Frauen.

Unter der Maßgabe, bei der Datenauswertung auch die individuell unterschiedlichen Stimmungslagen zu Beginn der Untersuchung zu berücksichtigen, hat sich ein sehr differenziertes Bild von Befindlichkeitsveränderungen unter *dim-light* offenbart. Von den 29 Probanden hatten neun (5 Frauen und 4 Männer) um 19:00 Uhr eine bedrückte bis leicht depressive Stimmungslage ($Bf-S \geq 17$). Für diese Subgruppe besserte sich die Stimmung signifikant nach drei Stunden *dim-light* (19:00 Uhr: 23.0 ± 6.0 versus 22:00 Uhr: 16.1 ± 5.0 ; Wilcoxon-Test: $Z = -2.136$, $p = 0.033$), wobei acht der neun Probanden einen Punktwertabfall zeigten (Abb. 25). In der Gruppe mit einer ausgeglichenen bis euphorischen Stimmungslage ($Bf-S \leq 16$; 14 Frauen und 6 Männer) ergab sich dagegen das Bild einer signifikanten Skalenwertzunahme von 19:00 zu 22:00 Uhr (8.6 ± 5.2 vs. 13.8 ± 8.2 ; Wilcoxon-Test: $Z = -2.719$, $p = 0.007$), wobei Frauen in dieser Gruppe am deutlichsten eine Reduktion der guten Stimmung zeigten (9.2 ± 4.7 vs. 15.9 ± 7.0 ; Wilcoxon-Test: $Z = -2.728$, $p = 0.006$). Bei Männern hingegen war der Effekt nur minimal und nicht signifikant (7.3 ± 6.4 vs. 9.0 ± 9.3 ; Wilcoxon-Test: $Z = -0.420$, $p = 0.674$).

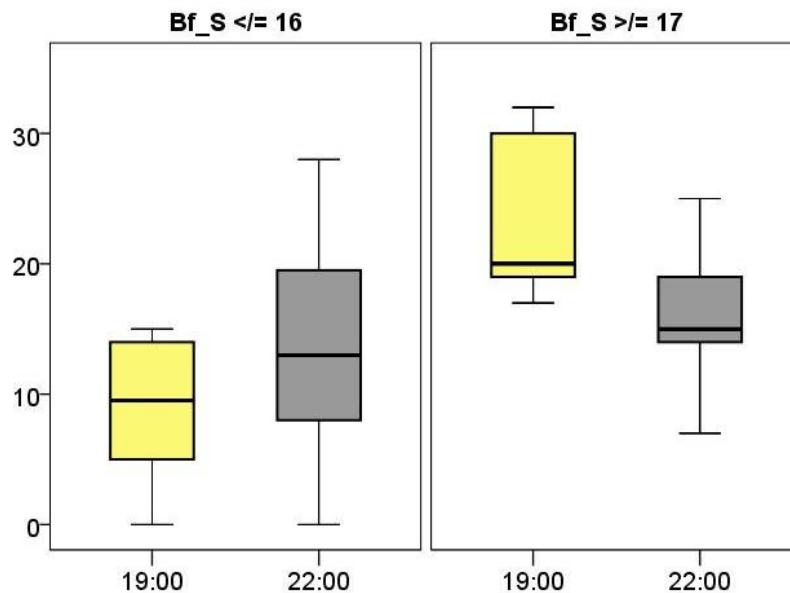


Abb. 25: Befindlichkeitsänderung unter *dim-light* Bedingung in zwei Gruppen von Probanden mit unterschiedlicher Ausgangsstimmung. [Legende: Wilcoxon-Test für $Bf-S \leq 16$: $Z = -2.719$, $p = 0.007$ und $Bf-S \geq 17$: $Z = -2.136$, $p = 0.033$].

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Auswertungsmodus der Bf-S einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Wird die individuelle Ausgangssituation bezüglich der Befindlichkeit zu Beginn der Testung nicht berücksichtigt, jedoch die Einteilung der Probanden in „High-Melatonin“ und „Low-Melatonin“ Gruppen als Vergleichskriterium zugrunde gelegt, dann haben die Probanden mit einem moderaten bis starken Melatoninanstieg innerhalb der ersten drei Stunden unter *dim-light* Bedingungen im Durchschnitt eine deutliche Reduktion der guten Stimmungslage verspürt, während bei den Probanden ohne Anstieg der plasmatischen Melatoninkonzentration die Befindlichkeitstestung nach v. Zerssen keine signifikanten Veränderungen anzeigte.

Bedeutungsvoller scheint jedoch der Befund zu sein, dass *dim-light* gegensätzliche Effekte bezüglich der selbstbewerteten Befindlichkeit hervorrufen kann: Probanden mit einer gedrückten bis leicht depressiven Stimmung zu Beginn der Untersuchung haben von der Dunkelheit profitiert, ihre Stimmungslage besserte sich signifikant nach drei Stunden, wobei bei weiblichen Probanden mit ausgeglichener bis euphorischer Stimmungslage die *dim-light* Bedingung zu einer signifikanten Reduktion der guten Stimmung führte.

3.4.2 Ergebnisse des zweiten Studientages (*blue-light*)

Hinsichtlich der Fragestellung, in welchem Ausmaß blaues Licht die Befindlichkeit der Probanden anders beeinflusst als unter der *dim-light* Bedingung, wurden verschiedene Auswertungsstrategien verfolgt. Zunächst wurden die Gesamtpopulation, die einzelnen Chronotypen sowie das Geschlecht betrachtet. Nachfolgend die Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ sowie die Testergebnisse vor (19:00 Uhr) und nach (22:00 Uhr) Lichtapplikation verglichen. Abschließend wurde der Effekt des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit als ein Ansprechen oder Nichtansprechen differenziert. Responder wurden definiert als solche Probanden, die z.B. bei den erhobenen Befindlichkeitsdimensionen um 22:00 Uhr einen Punktwert erreicht hatten, der mind. dem Ausgangswert um 19:00 Uhr entsprach oder entsprechend höher ausfiel.

3.4.2.1 Ergebnisse des MDBF

In der Gesamtpopulation zeigte sich nur ein statistisch hochsignifikanter Unterschied der Scores in der MDBF-Kategorie *Ruhig-Unruhig* (Wilcoxon-Test; $Z=-3.475$; $p=0.001$) zwischen 19:00 und 22:00 Uhr im Sinne einer Verbesserung (Abb.26).

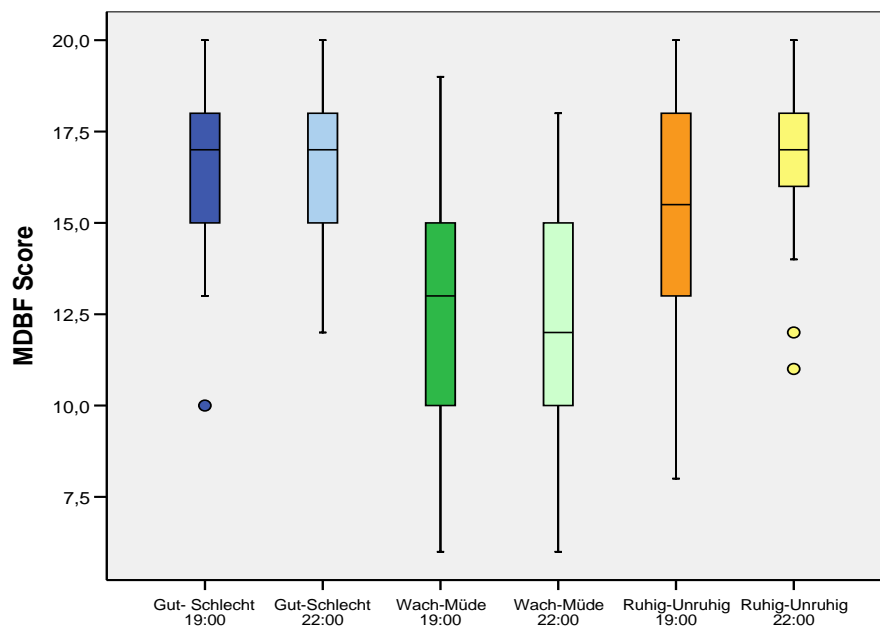


Abb. 26: Vergleich der MDBF-Scores aller drei Befindlichkeitsdimensionen in der Gesamtstichprobe: *Gut-Schlecht* (n.s.), *Wachheit-Müdigkeit* (WM), *Ruhe-Unruhe* (Wilcoxon-Test, $p=0.001$).

Unter Berücksichtigung der Chronotypologie nach Horne und Østberg zeigte sich für die Gruppe der Indifferenztypen ($n=29$; $Z=-2.789$; $p=0.005$) sowie der moderaten Morgentypen ($n=12$; $Z=-2.280$; $p=0.023$) eine signifikante Änderung der MDBF-Scores in der Kategorie *Ruhig-Unruhig* zwischen 19:00 und 22:00 Uhr im Sinne einer Verbesserung (Wilcoxon-Test). Die Probanden wurden innerlich ruhiger und gelassener (Abb.27). Bei den Abendtypen ergab sich in allen Kategorien keine signifikante Änderung der erhobenen Scores zwischen 19:00 und 22:00 Uhr. Somit war die beobachtete Verbesserung des Scores auf der *Ruhig-Unruhig* Skala für die Grundgesamtheit vorrangig auf die moderaten Morgen- und Indifferenztypen zurückzuführen. Für die kleine Gruppe moderater Abendtypen ($n=10$) ergab sich eine bemerkenswerte Konstanz der Scores vor und nach Lichtapplikation (16.2 ± 2.9 vs. 16.8 ± 2.1) (Abb.27).

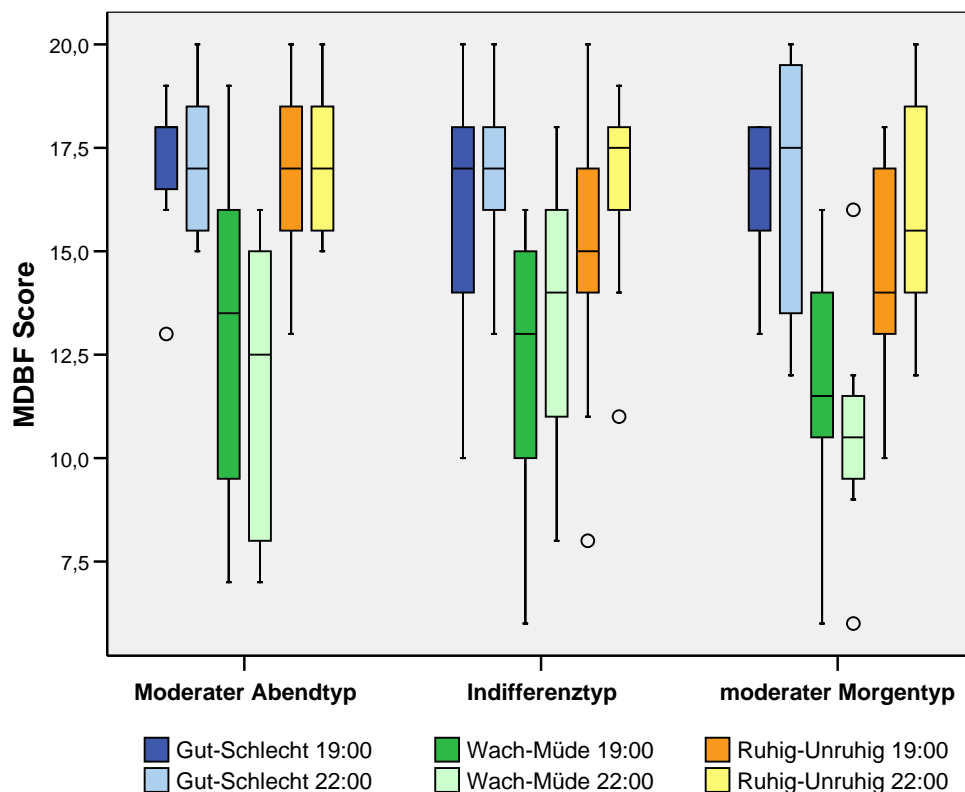


Abb. 27: Vergleich der MDBF-Scores aller drei Befindlichkeitsdimensionen zwischen den Chronotypen. [Legende: Wilcoxon-Test: *Ruhig-Unruhig* bei Morgentypen ($Z=-2.280$; $p=0.023$) und Indifferenztypen ($Z=-2.789$; $p=0.005$)].

Es stellt sich somit die Frage, ob die individuelle Befindlichkeitsänderung dieser Dimension nach Lichtapplikation von der chronotypologischen Ausprägung abhängig war. Der mögliche Effekt des blauen Lichtes auf die Dimension *Ruhig-Unruhig* wurde daher als Score Differenz zwischen den 22:00 und 19:00 Uhr Werten berechnet und

mit dem D-MEQ Summenscore korreliert. Für die Gesamtgruppe wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Bei der getrennten Datenanalyse nach dem Geschlecht zeigten nur die Frauen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Befindlichkeitsänderung in der Dimension *Ruhig-Unruhig* und den individuellen D-MEQ Scores (Spearman $\rho=0.628$; $p=0.02$) (Abb.28).

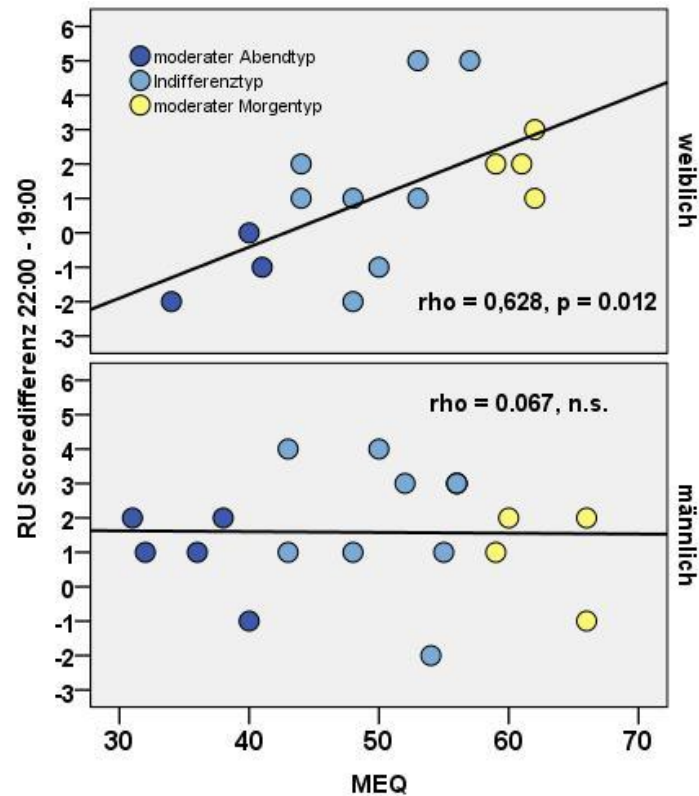


Abb. 28: Änderung der Befindlichkeitsdimension *Ruhig-Unruhig* nach Applikation des blauen Lichtes in Abhängigkeit von der individuellen chronotypischen Ausprägung nach D-MEQ bei Männern und Frauen getrennt.

Aus der Abb. 28 ist weiterhin ersichtlich, dass fast alle Männer (82.3%), unabhängig von der chronotypischen Ausprägung, eine mehr oder weniger starke positive, beruhigende Befindlichkeitsänderung am Tag der Lichtapplikation angegeben haben (Wilcoxon-Test; $Z=-3.054$; $p=0.002$).

Bei Frauen dagegen war die positive Wirkungsausprägung des blauen Lichtes, wie oben beschrieben, vom D-MEQ Gesamtscore abhängig und betraf vorwiegend die moderaten Morgentypen.

Werden die beiden Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ getrennt analysiert, so ergab sich nur für die Kategorie *Ruhig-Unruhig* eine signifikante Verbesserung (Wilcoxon-Test): „Low-Melatonin“ (n=12, Z=-1.974, p=0.048) und „High-Melatonin“ (n=22, Z=-2.833, p=0.004). Demzufolge scheint die beobachtete Verbesserung auf der Skala *Ruhig-Unruhig* nach Applikation des blauen Lichtes nicht davon abhängig gewesen zu sein, ob unter den *dim-light* Kontrollbedingungen im entsprechenden Zeitintervall ein Anstieg der plasmatischen Melatoninkonzentration zu beobachten war oder nicht (Abb.29). Dieses Ergebnis entspricht zunächst der fehlenden Korrelation zwischen der chronotypischen Ausprägung (D-MEQ-Summenscore) und der *Ruhig-Unruhig* Scoredifferenz nach und vor Applikation des blauen Lichtes in der Gesamtgruppe. Wird jedoch berücksichtigt, dass nur für Frauen hier ein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde (Abb.28), müssten für die beiden Gruppen zusätzlich auch der Einfluss des Geschlechtes betrachtet werden. Während bei den „Low-Melatonin“ Männern (n=8) und „High-Melatonin“ Männern (n=11) eine ähnlich starke Verbesserung für die Dimension *Ruhig-Unruhig* festgestellt wurde, hatten nur die „High-Melatonin“ Frauen (n=11), jedoch nicht die „Low-Melatonin“ Frauen (n=4) eine Verbesserung aufzuweisen (die Daten werden nicht gezeigt).

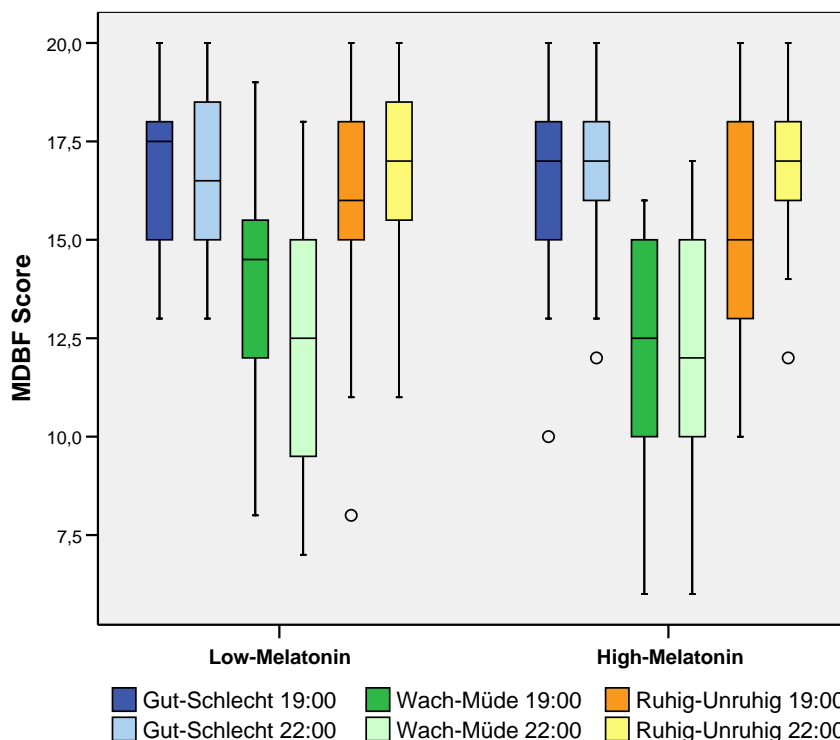


Abb. 29: Vergleich der MDBF-Scores aller drei Befindlichkeitsdimensionen zwischen den Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“: *Ruhig-Unruhig* jeweils (Wilcoxon-Test, p<0.05).

In welchem Maße die beschriebene signifikante Änderung in der Befindlichkeitsdimension *Ruhig-Unruhig* von 19:00 zu 22:00 Uhr in der Gesamtgruppe am zweiten Testtag generell bei allen Probanden zu beobachten war, wurde abschließend durch Einteilung der Probanden in „Responder“ und „non-Responder“ geprüft. Demnach wiesen 76.5% der Probanden (26 von 34 mit kompletten MDBF-Daten) ein gutes Ansprechen nach Lichtexposition auf: *Ruhig-Unruhig* Skala prä: 14.9 ± 2.8 ; post: 17.0 ± 2.4 . Als Nonresponder wurden 4 Männer und 4 Frauen eingestuft. Eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Geschlechter wurde auch in der Respondergruppe beobachtet (15 Männer / 11 Frauen). Die bereits für das männliche Geschlecht beschriebene signifikante Verbesserung in dieser Befindlichkeitsdimension nach Lichtapplikation (Wilcoxon-Test; $Z = -3.054$; $p = 0.002$) spiegelte sich auch darin wider, dass die Männergruppe signifikant mehr Responder als Nonresponder aufwies ($\chi^2 = 6.368$, $df = 1$, $p = 0.012$).

Weiterhin zeigte die chronotypologische Ausprägung nach Horne und Østberg in der Grundgesamtheit ($\chi^2 = 1.426$; $df = 2$; $p = 0.490$) keine signifikante Beeinflussung der Response in der Kategorie *Ruhig-Unruhig*. Diese Beobachtung ist wohl darauf zurückzuführen, dass ausschließlich die Subgruppe der Frauen eine Abhängigkeit von der chronotypologischen Ausprägung aufwies (Abb.28). Wie bereits weiter oben beschrieben, ergab sich auch unter dem Gesichtspunkt einer Response für die Gruppenvariable „Low / High melatonin“ keine signifikante Abhängigkeit ($\chi^2 = 0.022$; $df = 1$; $p = 0.881$).

3.4.2.2 Ergebnisse der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen

Am zweiten Testtag mit der Lichtapplikation blieb die um 22:00 Uhr erhobene Stimmungslage in der Gesamtkohorte sowie bei beiden Geschlechtergruppen im Durchschnitt etwa auf dem Niveau von 19:00 Uhr. Dies galt auch für die verschiedenen Chronotypen sowie die Gruppen „Low / High-Melatonin“.

In Analogie zu der Auswertung des ersten Testtages, wurde auch für den zweiten Testtag die individuell unterschiedliche Ausgangsstimmung berücksichtigt und zwei Gruppen mit einer Stimmungslage zwischen euphorisch bis ausgelassen ($n = 20$) und gedrückt bis leicht depressiv ($n = 9$) gebildet. Wie die Abb. 31 zeigt, hat diese

Auswertung ergeben, dass bei Probanden, die sich euphorisch bis ausgeglichen fühlten, die Applikation des blauen Lichts im Durchschnitt zu keiner wesentlichen Veränderung der Stimmungslage um 22:00 Uhr geführt hat. Das blaue Licht erzeugte dagegen bei Probanden mit gedrückter bis leicht depressiver Stimmung eine deutliche Verbesserung der aktuellen Stimmungslage, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde (Wilcoxon-Test; $Z=-1.902$, $p=0.057$).

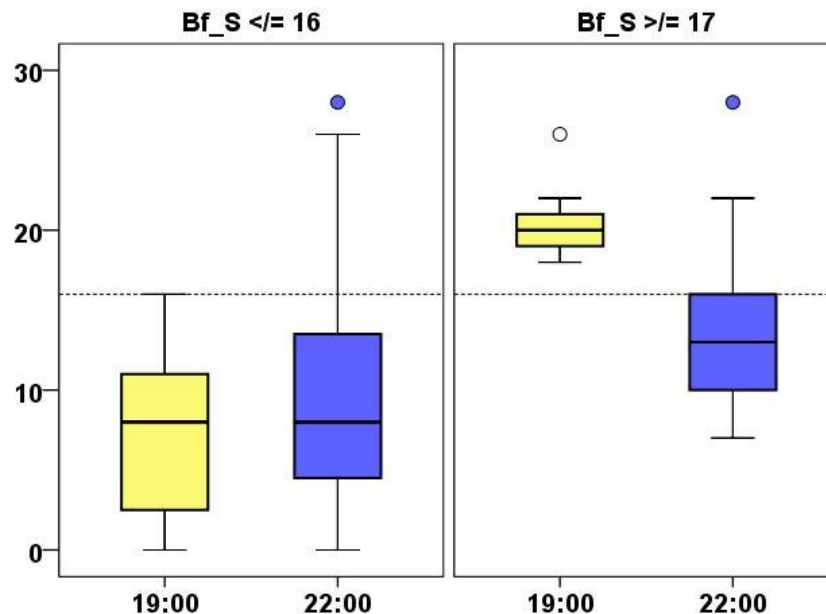


Abb. 31: Befindlichkeitsänderung nach einer Stunde Lichtexposition in zwei Gruppen von Probanden mit unterschiedlicher Ausgangsstimmung. [Legende: Wilcoxon-Test für $Bf-S \leq 16$: $Z=-1.500$, $p=0.134$ und $Bf-S \geq 17$: $Z=-1.902$, $p=0.057$].

3.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Studientage

3.5.1 Befindlichkeitsdimensionen und Stimmung

Die Frage, inwiefern die Exposition mit blauem Licht von 20:30 bis 21:30 Uhr die Befindlichkeit sowie die Melatonininkretion der getesteten Probanden anders beeinflusste als die Kontrollbedingung *dim-light*, wurde mit Hilfe weiterführender Analysen untersucht. Dabei sollte der Focus insbesondere auf der Änderung der Befindlichkeit (drei Dimensionen des MDBF) von 19:00 zu 22:00 Uhr, dargestellt als Score Differenz, liegen und die Besonderheiten hinsichtlich Geschlecht und

Chronotypus berücksichtigt werden. Auch bezüglich der Stimmung (Bf-S) werden die Ergebnisse aus den beiden Testtagen bei der Analyse einander gegenübergestellt.

Gut-Schlecht

Diese Befindlichkeitskategorie zeigte an beiden Testtagen keine signifikanten Veränderungen in der Gesamtkohorte (siehe Abschnitt 3.4.1.1 und 3.4.2.1). Somit wurde diese Dimension des MDBF weder durch die *dim-light* Bedingung noch durch die Applikation des blauen Lichtes wesentlich beeinflusst. Zu erwähnen ist, dass 46.5% der Probanden am ersten Testtag und 43.2% am zweiten Testtag einen relativ hohen Ausgangswert zwischen 18 und 20 aufwiesen (Maximum 20 Punkte). Auch eine differenzierte Betrachtung der Daten unter Berücksichtigung der chronotypischen Ausprägung führte zu keinem anderen Ergebnis.

In der geschlechtsspezifischen Analyse weisen Frauen tendenziell eine Verschlechterung des Scores unter *dim-light* Bedingungen auf, wobei sich keine Signifikanz ergab. Beachtenswert ist eine schwach signifikante Verbesserung dieser Befindlichkeitsdimension nach Lichtapplikation bei den untersuchten Probandinnen (Wilcoxon-Test; $Z = -2.005$; $p = 0.040$).

Wachheit-Müdigkeit

In dieser Kategorie war am ersten Testtag unter *dim-light* Bedingungen eine signifikante Zunahme der Müdigkeit von 19:00 zu 22:00 Uhr in der Gesamtgruppe zu verzeichnen (Wilcoxon-Test; $Z = -3.333$, $p = 0.001$; Abb.22), die jedoch ausschließlich auf die Frauen in der Stichprobe zurückzuführen war. Am zweiten Testtag wurde dagegen keine statistisch signifikante Zunahme der subjektiven Müdigkeit nach der Lichtapplikation in der Gesamtgruppe (Wilcoxon-Test; $Z = -0.485$, $p = 0.628$) beobachtet. Dies galt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Ein Vergleich der Score Differenzen zwischen 19:00 und 22:00 Uhr ergab, dass nur bei Frauen signifikante Unterschiede zwischen dem ersten Testtag und dem zweiten Testtag auftraten (Abb.32).

In der Zusammenschau dieser Befunde kann festgehalten werden, dass die Kontrollbedingung *dim-light* bei Frauen zu einer Zunahme der Müdigkeit geführt hat, während dieser Effekt nach Exposition mit blauem Licht nicht beobachtet wurde. Hinsichtlich der Chronotypologie zeigten moderate Morgentypen in der Frauengruppe die stärkste Müdigkeitszunahme unter *dim-light* (Abb.33), bei männlichen moderaten Morgentypen war dieser Effekt schwächer ausgeprägt. Werden die Indifferenztypen und die moderaten Morgentypen als eine Gruppe betrachtet, so zeigte sich nur bei Frauen eine signifikante Suppression der Müdigkeit durch das blaue Licht (Wilcoxon-Test; Frauen: n=12, Z=-2.246, p=0.013 vs. Männer: n=14, Z=1.784, p=0.075).

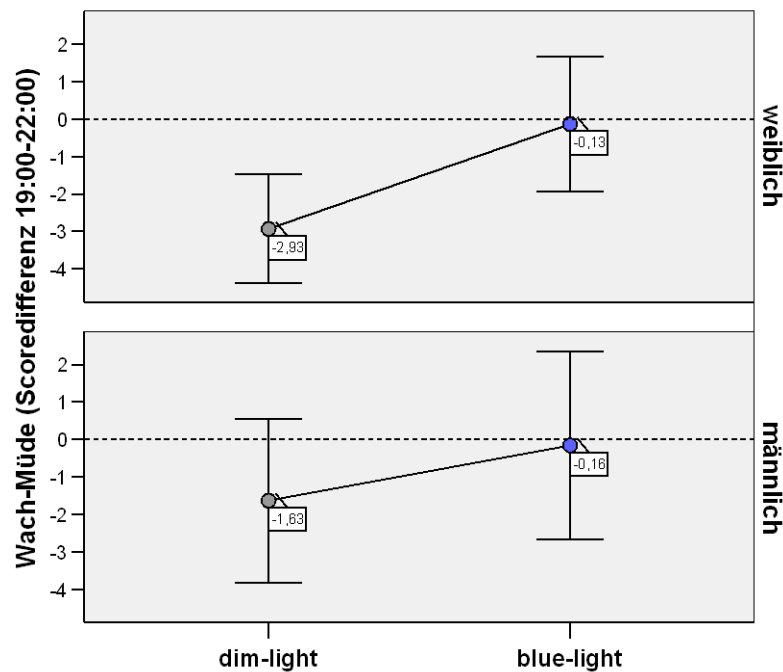


Abb. 32: Änderungen in der Befindlichkeitsdimension *Wachheit-Müdigkeit* an beiden Testtagen dargestellt als Score Differenz zwischen 22:00 und 19:00 Uhr bei Männern (n=19) und Frauen (n=15). [Legende: negative Differenz entspricht einer Zunahme der Müdigkeit. Wilcoxon-Test „dim-light“ vs. „blaues Licht“: Frauen: n=15, Z=-2.265, p=0.024; Männer: n=19, Z=-1.217, p=0.223; Fehlerbalken: 95% KI].

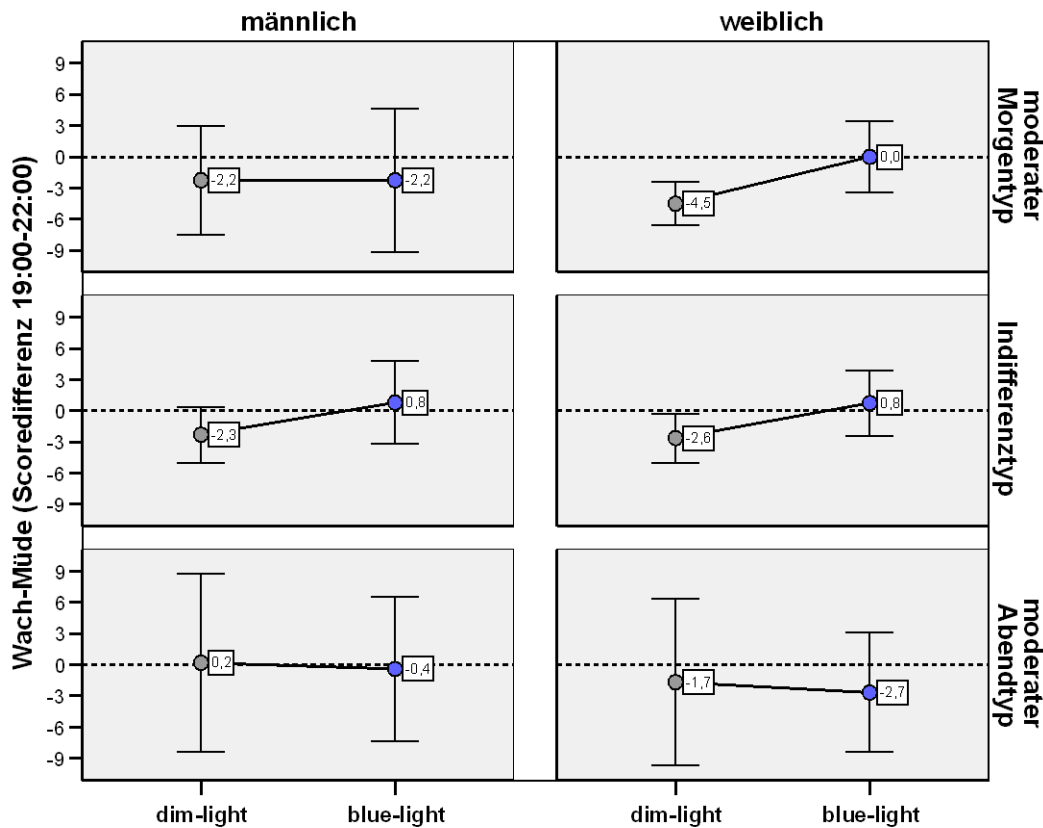


Abb. 33: Änderungen in der Befindlichkeitsdimension *Wachheit-Müdigkeit* an beiden Testtagen dargestellt als Score Differenz zwischen 22:00 und 19:00 Uhr bei Männern und Frauen unter Berücksichtigung des Chronotyps nach Horne und Østberg [Legende: Fehlerbalken 95% KI].

Ruhig-Unruhig

Am ersten Testtag konnte unter *dim-light* Bedingung kein wesentlicher Effekt auf diese Befindlichkeitsdimension beobachtet werden. Weiterhin ergab sich auch keine Abhängigkeit von der chronotypologischen Ausprägung (Abb.21, Abschnitt 3.4.1.1). Im Gegensatz dazu zeigte die Gesamtkohorte eine statistisch signifikante subjektive Besserung in dieser Befindlichkeitsdimension nach Exposition mit blauem Licht (Abb.26, Abschnitt 3.4.2.1). Dieser Effekt war jedoch vorrangig auf die moderaten Morgentypen und Indifferenztypen in der Stichprobe zurückzuführen. Es stellt sich somit die Frage, in welchem Ausmaß die individuelle Befindlichkeits-änderung dieser Dimension nach Lichtapplikation von der chronotypologischen Ausprägung abhängig ist. Zudem gilt es zu prüfen, ob es sich bei der beobachteten Beeinflussung der Befindlichkeit - im Sinne einer Beruhigung - um einen echten Effekt des blauen Lichtes handelt. Dazu wurden die Score Differenzen der Befindlichkeitsdimension

Ruhig-Unruhig vom ersten und zweiten Testtag miteinander verglichen. Es ergaben sich jedoch für keine der drei Chronotypen (Abb.34) signifikante Differenzen, da die Änderungen im Durchschnitt nur schwach ausgeprägt waren.

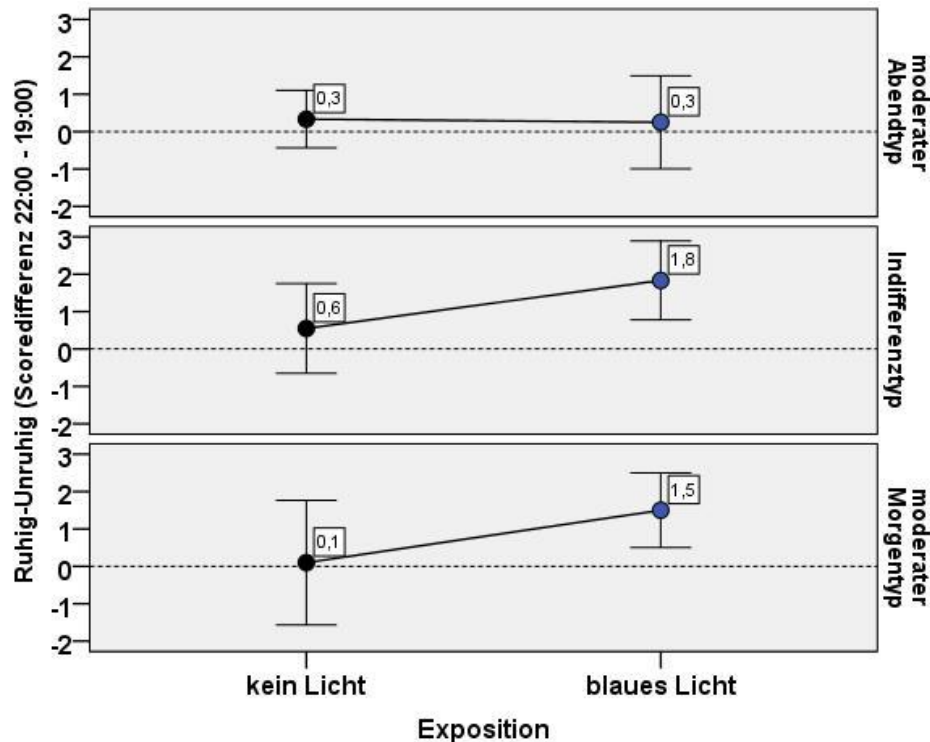


Abb. 34: Änderungen in der Befindlichkeitsdimension *Ruhig-Unruhig* an beiden Testtagen dargestellt als Scoredifferenz zwischen 19:00 und 22:00 Uhr bei moderaten Abendtypen, Indifferenztypen und moderaten Morgentypen nach Horne und Østberg. [Legende: Wilcoxon-Test blaues Licht vs. kein Licht erbrachte keine signifikanten Differenzen; Fehlerbalken: 96% KI].

Um diesen Widerspruch der vorliegenden Ergebnisse weiter zu untersuchen, wurde die individuelle Befindlichkeitsänderung dieser Dimension alternativ zum Vergleich von Gruppenmittelwerten auf die Abhängigkeit von der chronotypologischen Ausprägung nach D-MEQ hin untersucht. Dazu wurde die individuelle Scoredifferenz zwischen den 19:00 und 22:00 Uhr Werten mit dem D-MEQ Summenscore korreliert. Für die Gesamtgruppe ergab sich diesbezüglich keine Signifikanz. Werden die Scoredifferenzen dieser Befindlichkeitsdimension hinsichtlich des Geschlechtes miteinander verglichen so ergaben sich sowohl für Frauen als auch für Männer keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Studientagen (Abb. 35), da auch unter diesem Aspekt die Änderungen im Durchschnitt nur schwach ausgeprägt waren.

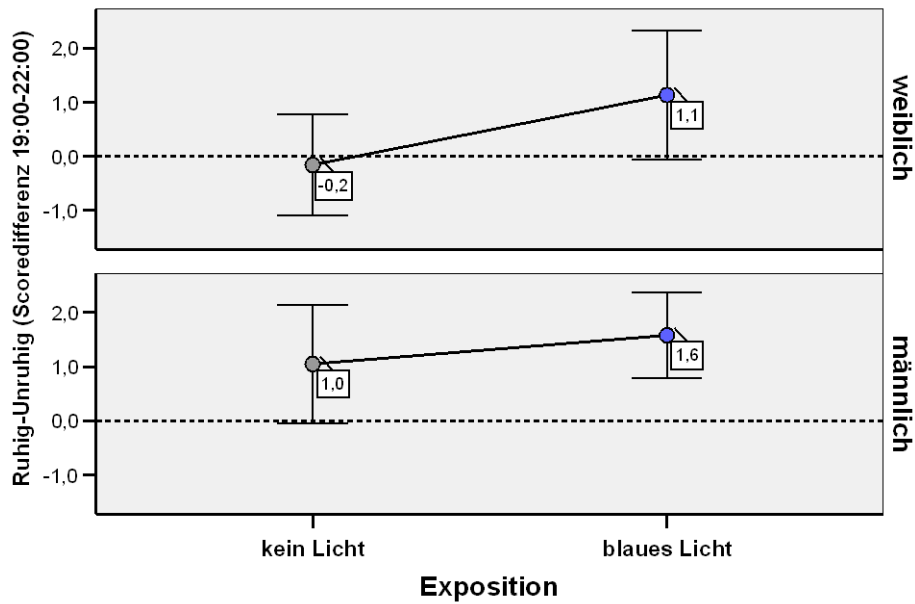


Abb. 35: Änderungen in der Befindlichkeitsdimension *Ruhig-Unruhig* an beiden Testtagen dargestellt als Scoredifferenz zwischen 19:00 und 22:00 Uhr bei Männern und Frauen. [Legende: Wilcoxon-Test blaues Licht vs. kein Licht erbrachte keine signifikanten Differenzen; Fehlerbalken: 96% KI]

Bei der Datenanalyse unter Berücksichtigung des biologischen Geschlechtes zeigten nur die Frauen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Befindlichkeitsänderung in der Dimension *Ruhig-Unruhig* und den individuellen D-MEQ Scores (Abb.36).

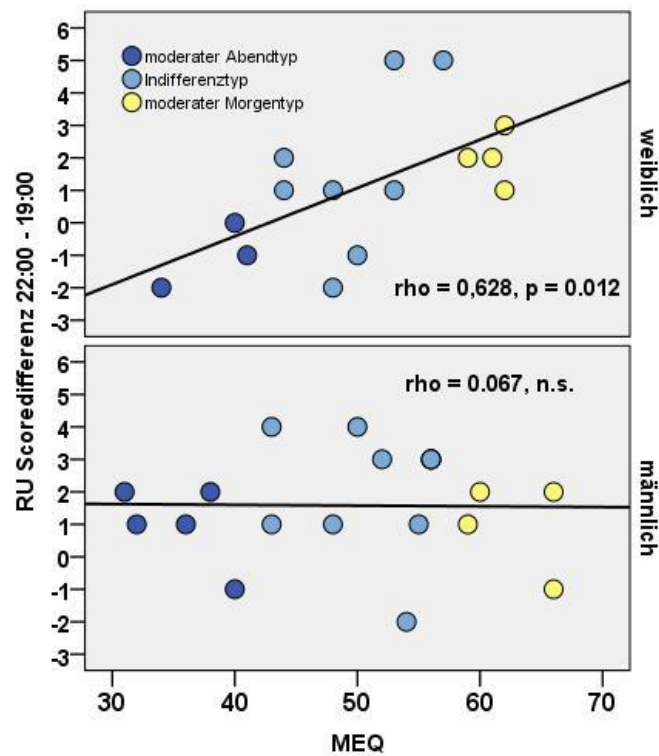


Abb. 36: Änderung der Befindlichkeitsdimension *Ruhig-Unruhig* nach Applikation des blauen Lichtes in Abhängigkeit von der individuellen chronotypischen Ausprägung bei Männern und Frauen.

Aus der Abb. 36 ist weiterhin ersichtlich, dass fast alle Männer (82.3%), unabhängig von der chronotypischen Ausprägung, eine mehr oder weniger starke positive, beruhigende Befindlichkeitsänderung angegeben haben (Wilcoxon-Test; $Z=-3.054$; $p=0.002$).

Bei Frauen dagegen war die Wirkungsausprägung des blauen Lichtes vom MEQ-Gesamtscore abhängig.

Befindlichkeitsskala nach von Zerssen

Für Probanden, die sich zunächst euphorisch bis ausgeglichen fühlten, wurde nach drei Stunden *dim-light* eine signifikante Reduktion der guten Stimmungslage beobachtet. In der Testung mit Lichtapplikation blieb die gute Stimmungslage relativ konstant auf einem guten Niveau. Daraus könnte der Schluß gezogen werden, dass einstündige Applikation des blauen Lichtes einen Stimmungsabfall in den Abendstunden - zumindest kurzzeitig - unterbinden kann.

Für Probanden mit einer gedrückten bis leicht depressiven Stimmung um 19:00 Uhr konnte sowohl nach dreistündigem *dim-light* als auch nach Lichtapplikation eine signifikante Besserung der Stimmung im Sinne von Ausgeglichenheit beobachtet werden. Dieses Ergebnis spricht zwar auch für eine positive Wirkung des blauen Lichtes auf die Stimmung, jedoch schien darüber hinaus die monotone, beruhigende Situation des Aufenthaltes in einem abgedunkelten Raum ebenfalls eine positive Wirkung zu evozieren.

Weiterhin wurde geprüft, inwieweit die individuelle abendliche Ausgangsbefindlichkeit an den beiden Testtagen Schwankungen unterlag. Hierfür wurden zwei Gruppen von Probanden gebildet, basierend auf der Befindlichkeit am ersten Testtag: eine Gruppe mit einer ausgeglichenen bis euphorischen Stimmungslage ($n=20$) und die andere Gruppe mit einer gedrückten bis leicht depressiver Stimmungslage ($n=9$). In der ersten Gruppe waren die mittleren Bf-S Punktwerte für 19:00 Uhr an beiden Testtagen sehr ähnlich (8.6 ± 5.2 und 9.5 ± 7.4), jedoch, wie aus der Abb. 37 zu ersehen, wiesen 20% (4 Probanden) am zweiten Testtag eine deutlich schlechtere Stimmungslage als am ersten Testtag (Bf-S ≥ 17) auf. Von den neun Probanden der zweiten Gruppe hatten dagegen 44.4% (4 Probanden) eine bessere Befindlichkeit am zweiten Testtag als am ersten Testtag, sodass in der Gesamtgruppe der mittlere

Punktwert des Bf-S am zweiten Testtag signifikant niedriger war, verglichen mit dem ersten Testtag (23.0 ± 5.9 und 15.5 ± 6.5 , $Z = -2.033$, $p = 0.042$).

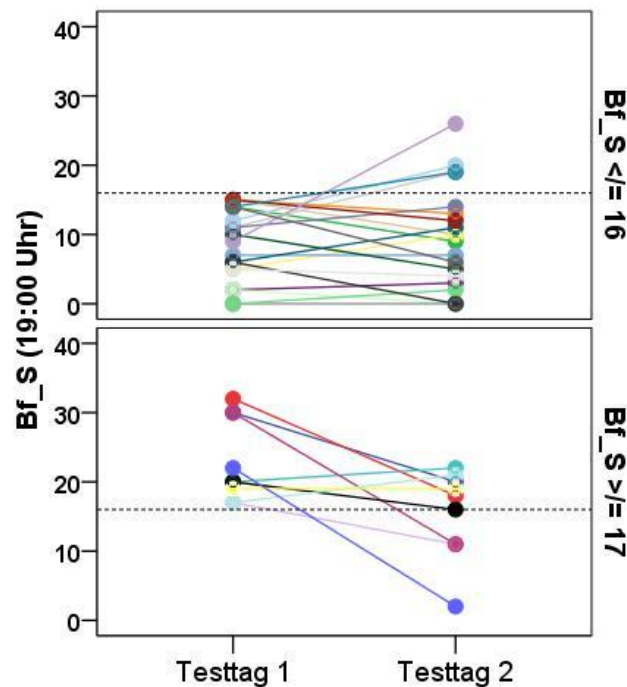


Abb. 37: Vergleich der abendlichen Befindlichkeitsstabilität für beide Testtage bei Probanden mit einer ausgeglichenen bis euphorischen Stimmungslage ($Bf-S \leq 16$) bzw. mit gedrückter bis leicht depressiver Stimmung ($Bf-S \geq 17$).

Da Müdigkeit auch die Stimmung beeinflussen kann, wurde darüber hinaus analysiert, ob die Dimension *Wachheit-Müdigkeit* des MDBF mit dem Skalenwert des Bf-S korrelierte. Für die Gesamtgruppe wurde eine signifikant moderate, negative Korrelation gefunden (Spearman $\rho = -0.567$, $p = 0.009$), die jedoch stärker bei den Männern (Spearman $\rho = -0.773$, $p = 0.015$) ausgeprägt war, als bei den Frauen (Spearman $\rho = -0.349$, $p = 0.293$).

Um die Unterschiede der beiden Testtage bezüglich der Stimmungseffekte abermals deutlicher herauszuarbeiten, wurde zusätzlich eine Einzelfallanalyse durchgeführt, um die Häufigkeiten der Stimmungsänderungen in die eine oder andere Richtung vergleichen zu können. Bemerkenswert war, dass bei Frauen signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von „Stimmung bleibt schlecht/wird schlecht“ und „Stimmung bleibt gut/wird gut“ für die beiden Testbedingungen gefunden wurden (Tab.12, $\chi^2 = 4.071$, $df = 1$, $p = 0.044$). Demnach gaben 78.9% der untersuchten Frauen nach Licht-exposition eine gute Stimmungslage an, unter *dim-*

light waren es hingegen nur 47.4%. Die männlichen Probanden zeigten dagegen ein gänzlich anderes Bild: 9 von 10 untersuchten Männern mit Bf-S Daten gaben in beiden Testbedingungen für 22:00 Uhr ein gleichbleibende gute Stimmung oder Stimmungsbesserung an.

	3h dim-light	1h blaues Licht
Stimmung bleibt schlecht / wird schlecht (Bf-S \geq 17)	n=10 (52.6%) 9 Indifferenztypen 1 ausgeprägter Morgentyp	n=4 (21.1%) 3 Indifferenztypen 1 ausgeprägter Morgentyp
Stimmung bleibt gut / wird gut (Bf-S \leq 16)	n=9 (47.4%) 2 moderate Abendtypen 3 Indifferenztypen 4 moderate Morgentypen	n=15 (78.9%) 2 moderate Abendtypen 9 Indifferenztypen 4 moderate Morgentypen

Tab. 12: Stimmungsänderungen bei Frauen an beiden Testtagen

3.5.2 Melatoninkonzentration im Plasma

In einer zusammenfassenden Analyse sollte abschließen geprüft werden, ob das verwendete kurzwellige Licht einen statistisch signifikanten Effekt auf die gemessene Melatoninproduktion hatte.

Wie im Abschnitt 3.3.2 bereits dargelegt wurde, konnte weder in der Gesamtpopulation, noch bei einer differenzierten Betrachtung der drei Hauptchronotypen in der Stichprobe, eine eindeutige Melatoninsuppression zu den beiden Messzeitpunkten - eine halbe Stunde (21:00 Uhr) sowie eine Stunde (21:30 Uhr) - nach Applikation des blauen Lichtes (Abb. 10 und 11) festgestellt werden. In dieser Auswertung wurde jedoch noch nicht die Zugehörigkeit zu den Gruppen „High Melatonin“ oder „Low Melatonin“ berücksichtigt. Nachdem in der „High-Melatonin“ Gruppe eine Einzelfallanalyse durchgeführt wurde, konnte festgestellt werden, dass bei 23.3% der Probanden (7 von 30) aus dieser Gruppe eine Suppression oder Stagnation des Melatoninanstieges, bezogen auf den 19:00 Uhr Wert, nach Applikation des blauen Lichtes stattgefunden hat. In der Abb. 38 sind die Melatoninverläufe an beiden Testtagen für Probanden ohne (n=23) und mit (n=7)

Suppression dargestellt. Während die Probanden ohne Melatonin­suppression nach Lichtapplikation (9 Männer und 14 Frauen) einen fast linearen Anstieg des Melatonins ab 20:30 Uhr unter beiden Testbedingungen aufwiesen, fand sich bei den Probanden mit einer Melatonin­suppression (3 Männer und 4 Frauen) eine signifikante Reduktion des Melatonins nach 30 Minuten Lichtapplikation unterhalb des Messwertes um 20:30 Uhr, wohingegen nach 60 Minuten Lichtapplikation wieder ein Anstieg der Melatonin­konzentration zu verzeichnen war.

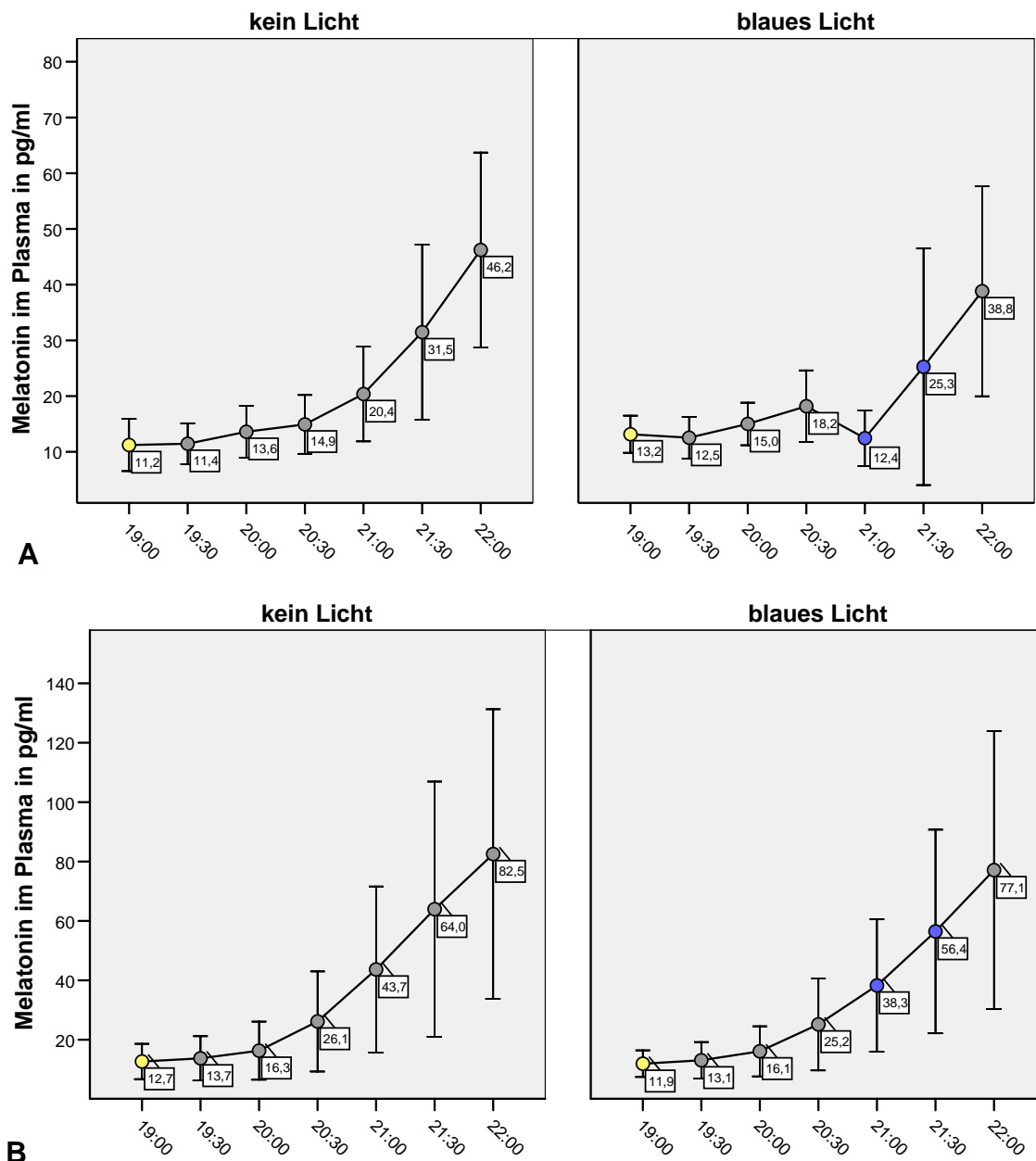


Abb. 38: Melatoninverläufe bei Probanden aus der „High-Melatonin“ Gruppe an beiden Testtagen. (A Probanden mit Melatonin­suppression (n=7) und B ohne Melatonin­suppression (n=23) nach Applikation des blauen Lichtes) [Legende: Wilcoxon-Test für Gruppe A „blaues Licht“: 21:00 vs. 20:30 $z=-2.366$ $p=0.018$; 21:30 vs. 20:30 $z=-0.507$, $p=0.612$; 22:00 vs. 20:30 $z=-2.366$, $p=0.018$].

Die quantitative Ausprägung der Melatoninsuppression wird häufig im Bezug auf den letzten Messwert im Dunkeln vor der Lichtapplikation berechnet (Gaddy et al., 1993; Brainhard et al., 2001):

$$\text{Percent melatonin change score} = 100 \times (\text{Mel}_{\text{post light}} - \text{Mel}_{\text{pre light}}) / \text{Mel}_{\text{pre light}}$$

Diesem Verfahren folgend, wurden in der vorliegenden Untersuchung die Melatoninwerte zu den Messzeitpunkten 21:00, 21:30 und 22:00 Uhr (entsprechend 30, 60 sowie 90 Minuten nach Beginn der Lichtapplikation) auf den Messwert um 20:30 Uhr normiert. In einer Darstellung, die die relativen Melatoninanstiege zeigt, wird deutlich, dass in einer Subgruppe der Probanden die Melatoninsuppression nach 30 Minuten Lichtapplikation im Durchschnitt 20% betrug (Abb.39). Dieser Effekt war hoch signifikant (Wilcoxon-Test: $Z=-3.519$, $p<0.001$).

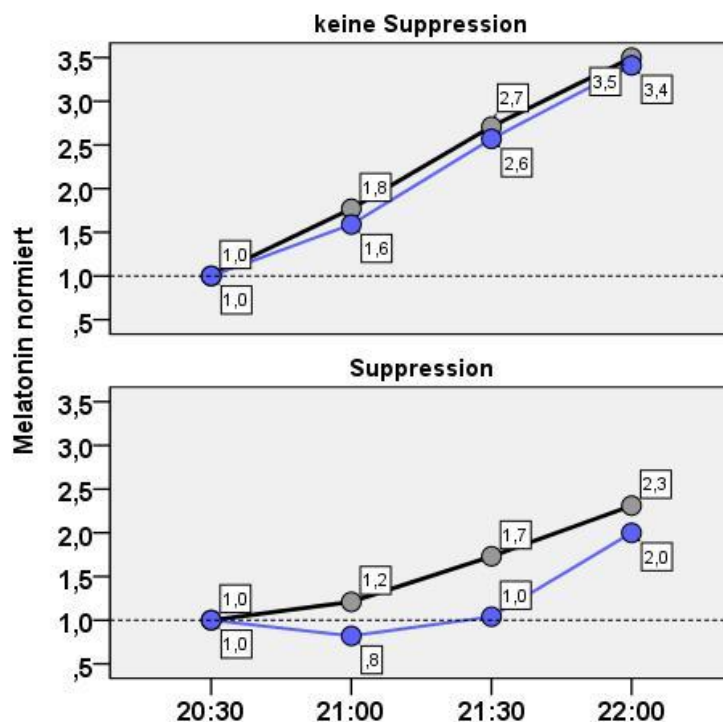


Abb. 39: Mittlere relative Anstiege der Melatoninkonzentration im Plasma für die beiden Gruppen „ohne“ und „mit“ Suppression des Melatonins nach Lichtapplikation [Legende: Der Melatoninwert unmittelbar vor Lichtapplikation (20:30 Uhr) wurde gleich 1 gesetzt und die relativen Melatoninanstiege verglichen].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der gewählten Testanordnung das blaue Licht geringer Bestrahlungsstärke nur in einer Subgruppe von Probanden mit Melatoninanstiegen im Zeitfenster zwischen 19:00 und 22:00 Uhr unter *dim-light* Bedingung in der Lage war, die Melatoninsynthese nach 30 Minuten Lichtexposition um etwa 20% zu reduzieren. Eine Gegenüberstellung einiger Kenngrößen für beide Gruppen, mit und ohne Melatoninsuppression, ist in der Tab. 13 dargestellt.

Melatoninsuppression	nein (n=23)	ja (n=7)
Geschlecht	9 Männer / 14 Frauen	3 Männer / 4 Frauen
Chronotyp (Horne & Østberg)		
Moderater Abendtyp	0	2
Indifferenztyp	13	4
Moderater Morgentyp	9	1
Ausgeprägter Morgentyp	1	0
Responder		
Wachheit-Müdigkeit	10 von 23 (43.5%)	7 von 7 (100%)
Ruhe-Unruhe	13 von 23 (56.5%)	5 von 7 (71.4%)

Tab. 13: Übersicht der Kenngrößen in der Gruppe „High-Melatonin“ nach Einzelfallanalyse der Melatoninsuppression.

Alle sieben Probanden der Gruppe „mit Suppression“ wurden als Responder auf der *Wachheit-Müdigkeits* Skala identifiziert. Gleichsam haben auch in der Gruppe ohne Melatoninsuppression 43.5% der Probanden auf der *Wachheit-Müdigkeit* Skala respondiert. Darüber hinaus gaben etwas mehr als die Hälfte der Probanden ohne Melatoninsuppression eine beruhigende Wirkung des Lichtes an. In der Gruppe „mit Suppression“ waren es zudem über 70%, die auf der Skala *Ruhig-Unruhig* respondierten.

Auch für die Gruppe „Low-Melatonin“ wurde eine Einzelfallanalyse der erhobenen Melatoninprofile durchgeführt, um auch Probanden mit einem sehr flachen Melatoninanstieg ab 20:30 Uhr zu identifizieren. Die Melatoninverläufe beider Testtage sollten anschließend für diese Subgruppe verglichen werden. Obwohl solche Probanden identifiziert wurden, hat es sich aus verschiedenen Gründen als schwierig erwiesen, eine mögliche „Melatoninsuppression“ durch das blaue Licht auch statistisch nachzuweisen. Auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse wurde daher verzichtet.

3.5.3 Wachheit-Müdigkeit und die Melatoninkonzentration im Plasma

Von den drei untersuchten Befindlichkeitdimensionen des MDBF könnte nach theoretischen Überlegungen die *Wachheit-Müdigkeit* Skala am ehesten in Beziehung zur gemessenen Melatoninkonzentration im Plasma stehen. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden die Daten der beiden Gruppen „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“ getrennt einer Korrelationsanalyse unterzogen. Eine signifikante Beziehung zwischen den Scores auf der *Wachheit-Müdigkeit* Skala und der Melatoninkonzentration konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt gefunden werden.

Allerdings zeigte eine geschlechtsgetrennte Datenanalyse deutliche Unterschiede auf. Nur in der Gruppe männlicher Probanden mit entsprechenden Melatoninanstiegen im untersuchten Zeitfenster korrelierte dabei die Melatoninkonzentration zu drei Messzeitpunkten (21:00, 21:30 und 22:00 Uhr) mit den 22:00 Uhr Scores auf der *Wachheit-Müdigkeit* Skala negativ miteinander. Am zweiten Testtag waren diese Korrelationen ausgeprägter (Spearman rho=-0.699, -0.804, -0.799, p=0.017 bis 0.003) als am ersten Testtag (*dim-light*) (Spearman rho=-0.589, p=-0.056; -0,685, p=0.020; -0.491, p=0.125). Wie die Abb. 40 am Beispiel des Melatoninmesspunktes 21:30 Uhr zeigt, ist die Ausprägung der Müdigkeit (niedrige Punktwerte) um 22:00 Uhr am stärksten bei solchen männlichen Probanden, die höhere Melatoninkonzentrationen ab 21:00 Uhr gebildet haben. Bei Frauen waren solche Zusammenhänge nicht nachweisbar. Ungeachtet der Beobachtung, dass Frauen der „High-Melatonin“

Gruppe (n=12) am ersten Testtag einen hoch signifikant höheren Müdigkeitsgrad um 22:00 Uhr erreicht hatten als am zweiten Testtag (9.5 ± 2.6 versus 12.9 ± 2.9 ; Wilcoxon-Test: $Z=2.598$, $p=0.009$), konnte ein statistischer Bezug zum Melatonin nicht gefunden werden.

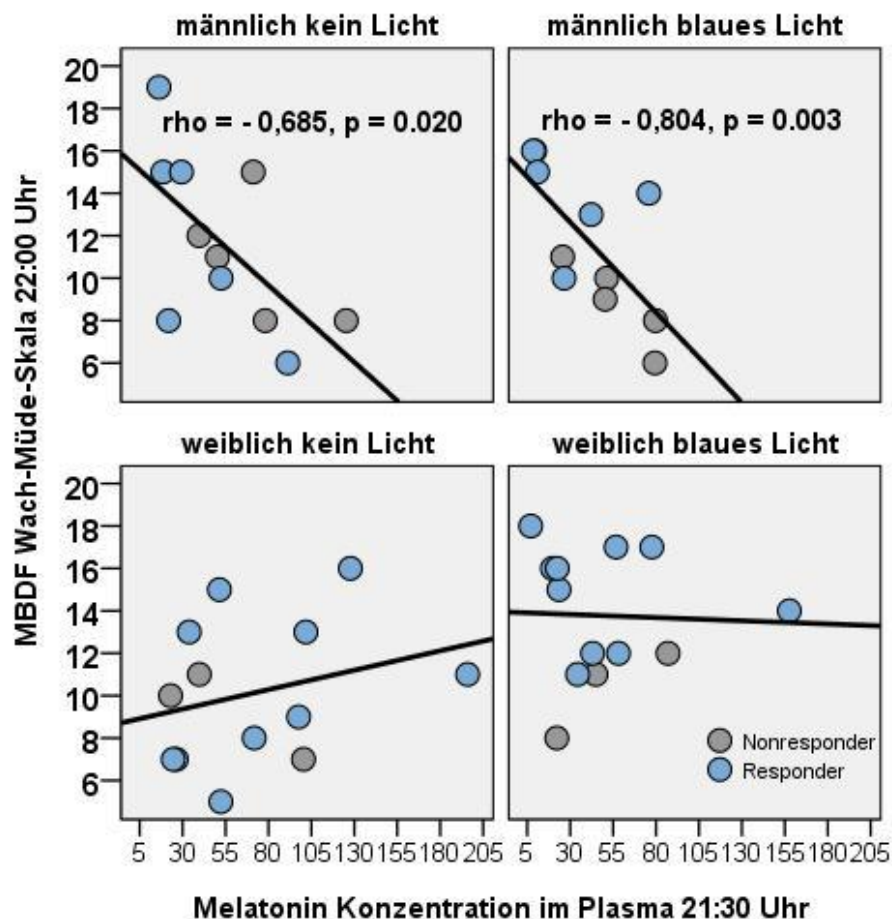


Abb. 40: Zusammenhang zwischen Ausprägung der Müdigkeit (MBDF) um 22:00 Uhr und der Melatoninkonzentration bei männlichen und weiblichen Probanden der Gruppe „High-Melatonin“ [Legende: Das Ansprechen auf der MBDF Skala *Wachheit-Müdigkeit* nach Lichtexposition ist als Nonresponse/Response markiert].

Aus diesem Ergebnis kann abgeleitet werden, dass für die Bewertung eines möglichen Effektes des blauen Lichtes auf die Befindlichkeitsdimension *Müdigkeit-Wachheit* sowie die plasmatische Melatoninkonzentration eine geschlechtsgetrennte Analyse der Daten notwendig ist. Darüber hinaus muß auch berücksichtigt werden, dass die Gesamtstichprobe auch jene Probanden enthielt, die im untersuchten Zeitfenster keinen Melatoninanstieg zeigten („Low-Melatonin“ Gruppe).

Für die beiden anderen Skalen, *Gut-Schlecht* und *Ruhig-Unruhig*, hat die Datenanalyse für die Gesamtgruppe keine statistischen Beziehungen zum Melatonin ergeben. In der geschlechtsgetrennten Analyse konnte jedoch für die weiblichen Probanden ein Bezug des 22:00 Uhr Skalenwertes von *Gut-Schlecht* zur Melatoninkonzentration um 21:00, 21:30 und 22:00 Uhr gefunden werden (Spearman rho zwischen -0.500 und -0.507, $p=0.034$) - jedoch nach Ausschluss einer Frau mit extrem hohen Melatoninanstieg bis zu 206 ng/ml um 22:00 Uhr. Demnach fühlten sich jene Frauen um 22:00 Uhr besonders unwohl, die ab 21:00 Uhr hohe Melatoninkonzentrationen aufwiesen.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Wirkung einer singulären abendlichen Applikation von kurzwelligem Licht geringer Bestrahlungsstärke auf die aktuelle Befindlichkeit und Vigilanz von gesunden Probanden näher zu untersuchen sowie darüber hinaus zu klären, ob der zu erwartende Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht. Eine besondere Berücksichtigung galt dabei den möglichen Einflussgrößen wie das biologische Geschlecht und der Chronotypus.

Bezüglich der Melatoninsuppression konnte festgestellt werden, dass nur ein geringer Prozentsatz der Probanden nach Lichtapplikation mit einer kurzzeitigen Abschwächung des Melatoninanstieges reagiert hat (Abb.38). In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass sich in der Literatur bisher kaum explizite Erwähnungen von interindividuellen Unterschieden der Melatoninsuppression durch Lichtgabe finden.

Bereits vor mehr als 20 Jahren beobachteten Brainard et al. (1988) diesbezüglich in ihren Versuchen zur *dose-response* Beziehung zwischen der Bestrahlungsstärke einer monochromatischen Lichtquelle ($\lambda_{\max}=509\text{nm}$) und Grad der Melatoninsuppression eine beachtliche interindividuelle Variabilität bei einer relativ kleinen Kohorte von sechs männlichen Probanden. In Folgeuntersuchungen wurde diesem Befund mithin wenig Beachtung geschenkt. Im Vordergrund stand vielmehr das wissenschaftliche Interesse an Mechanismen der circadianen Phototransduktion.

Auf bemerkenswerte individuelle Unterschiede bezüglich der lichtinduzierten Melatoninsuppression haben zuletzt in einer aktuellen Publikation erneut Santhi et al. (2011) hingewiesen, obschon die enorme Variabilität beim Beginn, der Dauer und Stärke der Melatoninsynthese, die den Zeitabschnitt der endogenen „biologischen“ Nacht eines Individuums charakterisieren, hinreichend bekannt sind (Fourtillan et al. 2001; Burgess & Fogg, 2008).

Unabhängig davon, ob eine Melatoninsuppression verzeichnet werden konnte oder nicht, haben viele Probanden der vorliegenden Untersuchung in der Selbstbewertung der Befindlichkeit über eine positive Wirkung nach Lichtapplikation berichtet. Ausgehend von der Annahme, dass die zu beobachtenden Effekte von der Zusammensetzung der untersuchten Stichprobe abhängig sein könnten, wurde der

chronotypologischen Charakterisierung der Studienteilnehmer besondere Beachtung geschenkt.

In Studien mit ähnlicher Fragestellung wurde der mögliche Beitrag des Chronotyps zu den gewonnenen Ergebnissen hingegen bislang nur selten berücksichtigt (Birchler-Pedross et al., 2009). Zunächst soll daher in der Diskussion auf die chronotypologische Ausprägung der Studienteilnehmer, als ein wichtiger Faktor, der zur Variabilität der Untersuchungsergebnisse beiträgt, eingegangen werden.

4.1 Eruierung der chronotypologischen Ausprägung

Im Rahmen dieser Studie kamen zwei unterschiedliche Verfahren zur Eruierung der chronotypologischen Ausprägung zur Anwendung. Bei dem 1976 publizierten Morning-Evening-Questionnaire (MEQ) von Horne und Østberg handelt es sich um ein etabliertes Testinstrument, das anhand physiologischer und behavioraler Parameter auch für den deutschen Sprachraum validiert wurde (D-MEQ) und nach wie vor den sog. Standard darstellt. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten allerdings darauf hin, dass der MEQ nicht für jede Altersgruppe valide Ergebnisse liefert (Caci et al. 2008; Paine et al. 2006). So wurde der Test bereits für das mittlere Erwachsenenalter bezüglich der *cut-off*-Werte modifiziert (Taillard et al., 2004; Paine et al., 2006).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Chronotypeinteilung nach den Kriterien von Horne und Østberg (1976) sowie nach Taillard et al. (2004) vorgenommen (Tab.4). Unter der Berücksichtigung individueller Melatoninverläufe am ersten Testtag (*dim-light*) schienen die Kriterien von Horne und Østberg besser geeignet zu sein, um die Zugehörigkeit der Probanden hinsichtlich eines bestimmten Chronotypus zu definieren. In der weiteren Datenanalyse wurde nur die Chronotyp-Einteilung nach Horne und Østberg verwendet.

Da in zwei früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass der Parameter *mid-sleep*, berechnet auf der Grundlage von zwei Fragen aus dem MEQ bezüglich des Schlafbeginns und der Aufwachzeit, am besten mit dem Gesamtscore des MEQ korreliert (Roenneberg et al. 2003; Zavada et al. 2005), wurde in der vorliegenden Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf diesen Parameter gelegt und zusätzlich der Munich-Chronotype-Questionnaire eingesetzt.

Der Munich-Chronotype-Questionnaire (MCTQ) stellt ferner ein Verfahren dar, das sich insbesondere auf die *gegenwärtigen* Zeitparameter der Schlaf- und Wachphase konzentriert (Roenneberg et al., 2003). Ein hervorzuhebendes Merkmal dieses Fragebogens ist insbesondere die Unterscheidung zwischen normalen, modellhaften „freien Tagen“ und „Werktagen“.

In Konsistenz mit den Berichten anderer Investigatoren (Zavada et al., 2005) wurde eine signifikante inverse Beziehung zwischen dem D-MEQ Score und dem MCTQ-Parameter *mid-sleep* an freien Tagen (MSF) in der eigenen Gesamtkohorte gefunden (Abb.3). Somit wäre der Parameter *mid-sleep* des MCTQ, als valider Ausdruck für die chronotypologische Ausprägung anzusehen (Wittmann et al., 2006). Ob diese Feststellung für beide Geschlechter uneingeschränkt Gültigkeit besitzt, wird in der Literatur bisher selten hinterfragt. In einer deutschen epidemiologischen Untersuchung (n=2726) konnten Roenneberg et al. (2007) zeigen, dass chronotypologische Prädiktoren, wie der MSF, sehr stark von Geschlecht und Alter abhängig sind. In Italien haben Tonetti et al. (2008) den Einfluss von Alter und Geschlecht auf Schlafpräferenzen untersucht und über ähnliche Zusammenhänge berichtet.

In der eigenen Untersuchung offenbarten die Ergebnisse, dass nur bei Männern der D-MEQ Score mit *mid-sleep*, sowohl an freien Tagen als auch an Arbeitstagen, ähnlich stark negativ korrelierte; bei Frauen dagegen war es nur der Parameter MSF. Diese Beobachtung könnte von Relevanz sein, da auch die weitere Datenanalyse immer wieder geschlechtsspezifische Unterschiede aufzeigte.

4.2 Interpretation der Melatoninsekretionsmuster

4.2.1 Dim-Light Melatonin Onset (DLMO)

Neben den angeführten Assessments und daraus abgeleiteten Prädiktoren, handelt es sich bei dem physiologischen Marker DLMO (*dim-light melatonin onset*) als messbaren Zeitpunkt, um einen etablierten und reliablen Surrogatparameter für die circadiane Phasenlage (Klerman et al., 2002; Lewy et al., 1999). In Relation zur habituellen Einschlafzeit wird diesbezüglich in der Literatur eine sehr variable

Zeitspanne des vorausgehenden DLMO von zwei bis vier Stunden angegeben (Santhi et al., 2011; Wright et al., 2005).

In einer relativ großen Stichprobe mit gesunden Probanden (n=170) wurden die erhobenen Zeiten für den DLMO_{Speichel} mit einer Zeitspanne von 18:13 bis 00:36 Uhr (Mittelwert: 20:50 Uhr) angegeben (Burgess & Fogg, 2008). Für extreme Morgentypen wurde ein DLMO_{Speichel} zwischen 17:00 und 19:00 Uhr beobachtet (Mongrain et al., 2006), sodass unter Berücksichtigung der Chronotypologie zudem insgesamt von einer großen zeitlichen Variabilität bezüglich dieses Markers auszugehen ist.

Obwohl der DLMO als zeitliche Größe häufig in Arbeiten zu chronobiologischen Fragestellungen bestimmt wird, stellen der erhebliche zeitliche Aufwand sowie das Fehlen standardisierter Verfahren zweifellos eine Einschränkung dar. Die Kriterien, nach denen der Zeitpunkt des DLMO kalkuliert oder definiert wird, unterscheiden sich teilweise erheblich und weisen je nach Messintervall der Melatoninkonzentration unterschiedlich genaue Zeiten aus (Molina & Burgess, 2011). Lewy und Sack (1989) definierten etwa den DLMO als den Zeitpunkt, an dem die Melatoninkonzentration im Plasma einen absoluten Schwellenwert von 10 pg/ml erreicht. Gerade hinsichtlich absoluter Schwellenwerte muss hingegen bedacht werden, dass – unter Berücksichtigung der verwendeten Messmethodik - die plasmatische Melatoninkonzentration bis zu einem Faktor 3 über dem der Speichelprobe bei gleichem Entnahmezeitpunkt liegen kann (Voultsios et al., 1997). Einige Investigatoren definieren dagegen den DLMO individuell durch lineare Interpolation als den Zeitpunkt, an dem die Melatoninkonzentration im Speichel die mittlere basale Konzentration von drei Messungen am Tage plus zwei Standardabweichungen übersteigt und für mindestens eine Stunde über diesem Wert liegt (Burgess & Fogg, 2008). Daneben finden sich auch Arbeiten, in denen der Zeitpunkt des DLMO allein über eine visuelle Abschätzung des Anstiegs der aufgezeichneten Synthesekurve ermittelt wurde.

Erst vor wenigen Jahren wurde von einer Arbeitsgruppe der „Associated Professional Sleep Societies“ ein Konsensuspapier zur standardisierten Erhebung des DLMO publiziert (Benloucif et al., 2008). Es wird davon ausgegangen, dass der Zeitpunkt des DLMO ein valides und reliables Maß für die endogene Phasenlage darstellt und somit auch annähernd den entsprechenden Chronotypus charakterisiert (review: Pandi-Perumal et al., 2007). Es ist jedoch bemerkenswert, dass Martin und Eastman

(2002) nur eine relativ schwache, obwohl signifikante, inverse Korrelation zwischen dem DLMO_{Speichel} Zeitpunkt und MEQ-Scores der untersuchten 26 Probanden (15 Frauen/11 Männer) ($r=-0.48$, $p=0.014$) gefunden haben. Eine ähnlich schwache jedoch signifikante Korrelation für diese beiden Parameter ($r=-0.47$, $p<0.01$) haben Griefan et al. (2006) für eine Gruppe von 32 jungen Männern beobachtet. In diesem Zusammenhang soll auf eine Arbeit von Burgess und Eastman verwiesen werden, die sich mit der zeitlichen Antizipation der Melatoninsekretion (DLMO) auf Grundlage von Schlafprofilanalysen beschäftigte, wobei zwischen habituellen und frei wählbaren Schlafzeiten unterschieden wurde (Burgess & Eastman, 2005). Demnach konnte für beide Gruppen (jeweils $n=60$) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DLMO und schlafassoziierten Zeitvariablen wie *mid-sleep* ($r=0.69$) aufgezeigt werden, wobei die Korrelationen in der Gruppe „free sleep-times“ stärker ausgeprägt waren. In der bisher größten Untersuchung zu individuellen Melatoninprofilen über 24 Stunden an 170 gesunden Probanden (Burgess & Fogg, 2008), konnten bei rund 4% die circadiane Phasenlage auf Grund irregulärer Melatoninverläufe nicht bestimmt werden.

Unter Berücksichtigung des chronotypologischen Assessments offenbarten sich in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den mittleren plasmatischen Melatoninkonzentrationen bei Morgen- und Abendtypen ab 20:30 Uhr (Abb.6), d.h. bereits nach 1.5 Stunden *dim-light* zeigte die Gruppe der Morgentypen signifikant höhere mittlere Melatoninkonzentrationen als die Abendtypen. Somit ist davon auszugehen, dass der DLMO für die Morgentypen in der untersuchten Kohorte im Zeitfenster 20:00-21:00 Uhr anzunehmen wäre.

Unter Berücksichtigung bereits angeführter Befunde kann vermutet werden, dass der tatsächliche Zeitpunkt des DLMO, insbesondere für Probanden mit Tendenz zum extremen Morgentypus, noch vor dem angegebenen Zeitfenster lag, jedoch durch die zeitliche Terminierung des Studienprotokolls nicht erfasst werden konnte. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Untersuchung auf die Bestimmung der individuellen DLMO Zeitpunkte unter den angewendeten Testbedingungen verzichtet, da dies nur für ein Teil der Probanden möglich gewesen wäre. Dennoch ist hervorzuheben, dass in der „High-Melatonin“ Gruppe der vorliegenden Studie der Beginn des Melatoninanstieges bei 77% der Probanden zwischen 19:30 und 20:30 Uhr lag. Dabei wurde als *onset* der Melatoninsynthese der erste Messzeitpunkt mit

einer Melatoninkonzentration, die mindestens 40% höher als der Ausgangswert um 19:00 Uhr war und einen weiteren Anstieg zeigte, definiert. Der angegebene Schwellenwert entsprach etwa dem Variationskoeffizienten der mittleren Melatoninkonzentration um 19:00 Uhr. Für die weitere Interpretation der gewonnenen Ergebnisse könnte diese Beobachtung wichtig sein. Ein Großteil der Probanden dieser Subgruppe wurde demnach in einer Phase der circadianen Periodik untersucht, die als Beginn der endogenen Nacht zu bezeichnen wäre.

4.2.2 Chronotypologie und individuelle Variabilität

In der vorliegenden Untersuchung wurden entweder rasche, verzögerte oder keine Anstiege der plasmatischen Melatoninkonzentration im Zeitfenster 19:00 bis 22:00 Uhr unter *dim-light* Bedingung beobachtet. Bezogen auf die Chronotypsubgruppen wurden signifikante Unterschiede in der mittleren plasmatischen Melatoninkonzentrationen bei Morgen- und Abendtypen ab 20:30 Uhr verzeichnet (Abb.14). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Indifferenztypen nach den Kriterien von Horne und Østberg sowohl rasche als auch verzögerte Anstiege der Melatoninkonzentration unter *dim-light* ab 19:00 Uhr aufwiesen. So wurde bei 44.8% der Indifferenztypen kein Melatoninanstieg im Zeitfenster bis 22:00 beobachtet.

Vergleichbare Befunde finden sich auch in anderen Arbeiten: Martin und Eastman (2002) haben für die Gruppe von Indifferenztypen (n=15) ebenfalls einen sehr variablen DLMO zwischen 19:30 und 01:30 Uhr angegeben. Dabei wiesen 66.6% dieser Probanden einen DLMO jenseits von 22:00 Uhr auf. Diese Beobachtung könnte einerseits in der unzureichenden Trennschärfe der Klassifizierung des chronotypologischen Assessments begründet sein, andererseits wäre auch eine gewisse Anpassungsfähigkeit im Rahmen der artifiziellen Nacht eines experimentellen Settings als hervorzuhebendes Merkmal der als „indifferent“ typisierten Probanden denkbar.

Es ist somit festzustellen, dass die eigenen Befunde der Melatoninprofile, insbesondere unter Berücksichtigung der verschiedenen Chronotypen, mit älteren und neueren Befunden in Einklang zu bringen sind (Gibertini et al., 1999; Lewy et al., 1999; Martin & Eastman, 2002; Mongrain et al., 2006; Griefahn et al. 2006; St Hilaire et al., 2007; Burgess & Fogg, 2008). Von diesen Arbeiten ist die von Burgess und

Fogg (2008) besonders zu erwähnen. Mit einer Stichprobengröße von 170 gesunden Nichtrauchern im Alter 18 bis 45 Jahren (85 Männer / 85 Frauen) bildet diese Arbeit die bisher größte publizierte Studie zu individuellen Unterschieden von Melatoninprofilen über 24 Stunden. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass etwa 75% der individuellen Variabilität der aufgezeichneten Melatoninsekretionsmuster in der angeführten Arbeit nicht durch die erhobenen unabhängigen Variablen erklärbar waren. Die Investigatoren führten diese Beobachtung primär auf nicht-quantifizierbare genetische Einflüsse zurück.

Weiterhin weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass auch der absolute Melatoninspiegel, zu einem bestimmten Zeitpunkt, z.B. nach zwei bis drei Stunden Dunkelheit, ein Maß für die chronotypologische Ausprägung sein könnte. In der untersuchten Gesamtpopulation, in der alle Chronotypen vertreten waren, gab es signifikante Korrelationen zwischen dem D-MEQ Score und der Melatoninkonzentration nach zwei, zweieinhalb und drei Stunden Dunkelheit (entsprechend 21:00, 21:30 und 22:00 Uhr). Demnach wiesen Probanden mit höheren D-MEQ-Summenscores - also tendenzielle Morgentypen - ab dem Zeitpunkt 21:00 Uhr statistisch signifikant höhere absolute Melatoninwerte auf als jene Probanden, die als Abendtypen klassifiziert wurden. Bemerkenswert war, dass die Stärke der signifikanten Korrelation zwischen dem D-MEQ Score und der gemessenen Melatoninkonzentration mit der zeitlichen Dauer der *dim-light* Bedingung zunahm (Tab.9). Somit kann vermutet werden, dass nicht allein der Zeitpunkt, zu dem die Melatoninsynthese einsetzt, sondern auch die Ausprägung des Melatoninanstieges Marker für das Aktivitätsmuster des jeweiligen Probanden sein könnte. Eine kürzlich erschienene Arbeit legt diese Vermutung ebenfalls nahe, da die Autoren zu einer ähnlichen Aussage kamen (Santhi et al. 2011).

Eine selbst definierte *a priori* Einteilung der Probanden nach Ausprägung der Melatonininkretion unter *dim-light* Bedingungen in die zwei Gruppen „High-Melatonin“ und „Low-Melatonin“ erfasste zwar überwiegend moderate Morgentypen in der Gruppe „High-Melatonin“ sowie überwiegend moderate Abendtypen in der Gruppe „Low-Melatonin“ (Abb. 9), es war jedoch auch zu erkennen, dass bei einigen Probanden die Zuordnung zum entsprechenden Chronotypen nach den Horne & Østberg Kriterien nicht mit dem erhobenen Melatoninprofil im Einklang stand. So enthielt die Gruppe „High-Melatonin“ 9.4% der moderaten Abendtypen, die sich

demnach durch einen Melatoninanstieg im Zeitfenster von 19:00 bis 22:00 ausgezeichneten. Dieses Ergebnis ist höchst wahrscheinlich auf einen Effekt des akkumulierten Schlafdefizits zurückzuführen. Obwohl die Probanden angewiesen wurden, ihre habituellen Schlafenszeiten die letzten zwei Tage vor Untersuchungsbeginn einzuhalten, konnte aus der dokumentierten Schlaf- und Wachdauer vor den jeweiligen Studientagen (Tab.6) abgeleitet werden, dass bei diesen Abendtypen ein Schlafdefizit akkumuliert wurde.

In der Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der gesichteten Literaturdaten bleibt festzuhalten, dass die Versuche einer chronotypologischen Charakterisierung der untersuchten Probanden, sei es mit Hilfe von Fragebögen, dem Zeitpunkt des DLMO resp. Melatoninprofilen oder Schlaf-EEG Parametern, stets ein große individuelle Variabilität aufwiesen. Diese Aussage besteht ungeachtet der Tatsache, dass die Konkordanz zwischen dem eruierten Phänotyp mithilfe der angeführten Assessments und den circadianen Zyklen auf molekularbiologischer Ebene am Beispiel von humanen Hautfibroblasten belegt werden konnte (Brown et al., 2008; Pagani et al., 2010). Es ist ferner zu betonen, dass die individuelle Variabilität bezüglich dieser Charakteristika auch innerhalb der drei Hauptchronotypen erhalten blieb, da immer mit einer nicht-quantifizierbaren Schnittmenge von genetischer Disposition und umweltbedingten Einflüssen zu rechnen ist.

4.2.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Wie bereits erläutert wurde, gibt ein Melatoninprofil Auskunft über die circadiane Phasenlage der Testperson. Somit ergeben sich zwei Fragen bezüglich der möglichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen: Gibt es Differenzen in der Chronotypenverteilung bei den beiden Geschlechtern? Sind die Amplituden bei Männern und Frauen gleich stark ausgeprägt, wenn die Chronotypen getrennt betrachtet werden?

Die Literatur differenziert diesbezüglich selten zwischen Männern und Frauen (Waldhauser et al. 1988; Duffy et al., 2011). Vielmehr werden häufig nur männliche Probanden untersucht, während jedoch Interaktionen zwischen Lichtexposition,

Melatoninsekretion und dem Ovarienzyklus bei Frauen angenommen werden (review: Barron, 2007).

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, zeigen epidemiologische Untersuchungen, dass die chronotypologische Ausprägung beider Geschlechter in Abhängigkeit vom Alter zu unterscheiden ist (Roenneberg et al., 2007). Autoren älterer Arbeiten deuteten bereits an, dass die Phasendauer der circadianen Periodik der Männer gegenüber den Frauen etwas prolongiert ist (Kerkhof 1985; Tankova et al. 1994). Eine relativ aktuelle Metaanalyse von Duffy et al. (2011) konnte diese Beobachtung erneut anhand eigener Studienergebnisse aus einem Zeitraum von 25 Jahren für die Stichprobe von 157 Probanden (Alter: 33.1 ± 17.4 Jahre) bestätigen. Demnach wiesen 34% der Frauen gegenüber 15% der Männer insgesamt häufiger eine intrinsische circadiane Periodik unter 24 Stunden auf und würden demnach eher dem Morgentypus entsprechen.

Baehr et al. (2000) haben ebenfalls individuelle Phasen- und Amplitudenunterschiede im circadianen Rhythmus der Körperkerntemperatur untersucht (101 Männer/ 71 Frauen) und über chronotypbezogene Unterschiede berichtet, wobei das Temperaturminimum bei Männern etwa eine halbe Stunde später auftrat als bei Frauen.

Auch in Studien mit einer vordergündig anderen Fragestellung scheint sich diese Aussage zu bestätigen. So haben zum Beispiel Martin und Eastman (2002) nach möglichen Zusammenhängen zwischen habituellen Schlafzeiten und dem DLMO geforscht und eine Stichprobe von 26 Probanden untersucht. Die Autoren berichteten von einem konsistenten Zusammenhang ($r=0.89$) zwischen dem $DLMO_{\text{Speichel}}$ und dem Parameter *mid-sleep* (MSF). Bei der Datenanalyse wurde das Geschlecht jedoch nicht als eine mögliche Kovariate berücksichtigt, obwohl die Autoren über signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezüglich der Parameter „sleep-onset“, „sleep mid-point“ und „wake time“ berichteten, was auf eine Überrepräsentation von Abendtypen bei den männlichen Probanden in der Stichprobe hindeuten könnte. Eine rezente Arbeit zeigte dagegen, dass Frauen gegenüber Männern, bei vergleichbaren Zeiten hinsichtlich des Schlaf-Wach-Zyklus, eine relativ frühere Melatonininkretion in Bezug auf die Einschlafzeit aufweisen (Cain et al., 2010). Dieser Umstand könnte dazu führen, dass je nach verwendetem Instrument zur Eruiierung der circadianen Phasenlage resp. des Chronotypus, eine

scheinbare Divergenz beider Geschlechter hinsichtlich der Chronotypologie besteht. Insgesamt finden sich in der Literatur diesbezüglich widersprüchliche Befunde.

In der eigenen untersuchten Kohorte bestand, möglicherweise aufgrund des Rekrutierungsmodus, eine Dominanz von moderaten Morgentypen und Indifferenztypen, mit rund 77% der untersuchten Probanden (Männer:Frauen = 1:1.5) und einem geringen Anteil an moderaten Abendtypen von rund 19% (Männer:Frauen = 1:1).

Im Gruppenvergleich von Männern und Frauen unterschieden sich beide Geschlechter bezüglich der erhobenen absoluten Melatoninwerte zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Dies steht in Übereinstimmung mit zwei anderen publizierten Studien (Bojkowski & Arndt, 1990; Burgess & Fogg, 2008). Wie die berichteten DLMOs sowie die MEQ Scores (34-75) in der Untersuchung von Burgess und Fogg (2008) andeuten, waren alle Chronotypen in der Stichprobe vertreten. Interessant wäre hier ein Vergleich der Melatoninprofile zwischen den verschiedenen Chronotypen - unter Berücksichtigung des Geschlechtes - bezogen auf die astronomische Uhrzeit, da die Größe der Stichprobe dies möglich machen würde. Die Autoren zeigten jedoch nur Melatoninprofile bezogen auf die zugewiesene Einschlafzeit und verglichen Männer (n=85) und Frauen ohne Kontrazeptiva (n=69) und mit Kontrazeptiva (n=16). Frauen mit Kontrazeptiva erreichen in diesem Vergleich im Durchschnitt signifikant höhere Maximalwerte. Eine weiterführende Charakterisierung bezüglich DLMO, MEQ Scores sowie habituelle Schlafzeiten dieser speziellen Untergruppe wurden nicht angegeben.

Auch wenn keine eindeutigen quantitativen Unterschiede bezüglich der Melatoninprofile zwischen Männern und Frauen beobachtet wurden, so belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass es qualitative Unterschiede in der Beziehung zwischen der zeitabhängigen Melatoninkonzentration und der Chronotypcharakteristika zu geben scheint. So war zum Beispiel der signifikante Zusammenhang zwischen dem D-MEQ Score und der Melatoninkonzentration nach zwei bis drei Stunden Dunkelheit in der untersuchten Gesamtpopulation (Tab.9) ausschließlich auf die männlichen Probanden in der Stichprobe zurückzuführen. Da bei den männlichen Probanden der D-MEQ Score und *mid-sleep* Zeitpunkt an freien und Arbeitstagen schwach, jedoch signifikant, miteinander korrelierten, wäre zu erwarten gewesen, dass auch für den Parameter *mid-sleep* eine signifikante

Beziehung zur Melatoninkonzentration unter *dim-light* Bedingungen vorliegen könnte. Dies war jedoch nicht der Fall. Dem entgegen steht der Befund, dass die *mid-sleep* Zeit an sog. Arbeitstagen ausschließlich bei den Frauen (vgl. MSW) hoch signifikant mit der Melatoninkonzentration im Plasma (Tab.11). Demnach hatten die Frauen in der untersuchten Kohorte mit einer aktuell relativ frühen *mid-sleep* Zeit entsprechend höhere Melatoninwerte im Plasma aufzuweisen. Diese Beobachtung kann möglicherweise als besonderes qualitatives Merkmal des *Entrainments* der in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Frauen gewertet werden.

4.3 Lichtexposition und Melatoninsuppression

Eine wesentliche Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, in welchem quantitativen Ausmaß die Applikation von kurzwelligem, monochromatischem Licht geringer Bestrahlungsstärke die Melatonininkretion supprimieren kann. Solche Testungen in die Abendstunden, vor Beginn der habituellen Einschlafzeit zu legen, sind von größerer praktischer Relevanz, wurden bis jetzt jedoch nur selten durchgeführt. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass das natürliche Licht in den Abendstunden, vor dem Sonnenuntergang, den größten Blauanteil aufweist (Thorne et al., 2009).

Nach ausführlicher Sichtung der Literatur zu dieser Thematik wurde deutlich, dass die quantitativen Angaben zur Stärke der nächtlichen Melatoninsuppression durch monochromatisches Licht im kurzwelligen Spektrum nicht einheitlich waren und bei einer Bestrahlungsstärke von 10 bis 12 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ Suppressionswerte zwischen 20-80% ausgewiesen wurden (Brainard et al. 2001; Thapan et al. 2001; Wright & Lack, 2001; Revell & Skene, 2007; Lockley et al., 2003, 2006, Gooley et al., 2010). Insbesondere die unterschiedlichen Algorithmen zur Quantifizierung der Melatoninsuppression sowie die unterschiedliche Dauer der Lichtexposition erschweren die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen. In der Regel erfolgte eine Lichtapplikation von 30 Minuten bis zwei Stunden erst nach 24:00 Uhr. Hervorzuheben ist zudem, dass die quantitativ am stärksten ausgeprägten Melatoninsuppressionen bei nächtlicher Lichtexposition im kurzwelligen Spektrum von bis zu 80% unter

medikamentös induzierter Pupillendilatation beobachtet wurden (Brainard et al., 2001; Lockley et al., 2003 & 2006, Gooley et al., 2010).

Aus Dosis-Wirkungskurven zur lichtinduzierten Melatoninsuppression werden häufig Schwellenwerte für die notwendige Beleuchtungsstärke (polychromatisches „weißes“ Licht) oder die Bestrahlungsstärke (monochromatisches Licht) abgeleitet, um eine „Response“ zu erzielen. Die Schwellenwerte sind insofern interessant, da sie Aussagen zur individuellen Lichtsensibilität des perzipierenden Systems gestatten.

Nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie wiesen die Probanden in der Gesamtheit nach einer einstündigen Exposition mit kurzwelligem, monochromatischem Licht (460nm) im Zeitraum 20:30-21:30 Uhr keine signifikanten Unterschiede der Melatoninkonzentration im Plasma im Vergleich zu den *dim-light*-Kontrollbedingungen auf (Abb.10). Auch eine Differenzierung unter Berücksichtigung der drei Hauptchronotypen nach Horne und Østberg erbrachte kein anderes Ergebnis (Abb.11). Wird jedoch in Erwägung gezogen, dass das Ausmaß einer lichtinduzierten Suppression, gerade in der Phase des abendlichen Melatoninanstieges, individuell sehr unterschiedlich sein könnte, erschien es als gerechtfertigt, innerhalb der Gesamtgruppe gezielt nach solchen Probanden zu suchen, bei denen eine Suppression der Melatoninsekretion nach Applikation des blauen Lichtes zu verzeichnen war.

So konnte eine Subgruppe von sieben Probanden identifiziert werden, bei denen nach 30 Minuten eine statistisch signifikante Suppression von rund 20% gegenüber dem Messwert unmittelbar vor Lichtapplikation gemessen wurde (Abb.38 und 39). Demzufolge hat nur etwa ein Drittel der Probanden mit solchen Melatoninprofilen, die einen deutlichen Melatoninanstieg während der Testbedingung *dim-light* ab 19:00 Uhr aufwiesen (vgl. „High-Melatonin“ Gruppe), auf das blaue Licht mit einer kurzzeitigen Suppression der Melatoninproduktion reagiert.

Nach einer Einzelfallanalyse der Gruppe „Low-Melatonin“ ergab sich der Befund, dass bei über zwei Drittel der Probanden eine Suppression, respektive Stagnation, der Melatoninsekretion nach der Lichtapplikation zu beobachten war, wobei dieser Effekt keine statistische Signifikanz aufwies. Aus dieser Beobachtung sind zwei Schlussfolgerungen möglich:

1. In der Phase des abendlichen Melatoninanstieges ist die Empfindlichkeit der Photorezeptoren für das blaue Licht im Allgemeinen nur schwach ausgeprägt.
2. Die verwendete Bestrahlungsstärke war zu gering und lag möglicherweise unterhalb der individuellen Schwellenwerte, um eindeutige Effekte bei allen Probanden messen zu können.

4.3.1 Zeitpunkt der Lichtapplikation

Zunächst bleibt festzuhalten, dass die verwendete Lichtquelle in ihren spektralen Eigenschaften und der Applikation hinsichtlich Beleuchtungsstärke und –dauer vergleichbar zu den oben angeführten Studien ist und eine suffiziente Melatoninsuppression hervorrufen kann. Dennoch bleibt die Frage offen, ob innerhalb der circadianen Phase distinkte Zeitpunkte mit unterschiedlichen Lichtsensibilitäten bezüglich der Melatoninsuppression existieren, bisher weitestgehend unbeantwortet. In vielen früheren Untersuchungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen blieb die individuelle circadiane Phasenlage der Testpersonen unberücksichtigt. Ältere tierexperimentelle Arbeiten wiesen allerdings bereits auf eine diurnale Abhängigkeit des Sensitivität des visuellen Systems hin (Terman & Terman, 1985). Neuere Daten scheinen jedoch die Bedeutung der endogenen Phasenlage im Rahmen von Untersuchungen zur interventionellen Lichtwirkung, z.B. auf die körperliche Leistungsfähigkeit, erneut zu bestätigen (Kantermann et al., 2012).

In der vorliegenden Studie wurde im Vergleich zu anderen Protokollen ein relativ früher Zeitraum (20:30-21:30 Uhr) für die Lichtgabe gewählt. In der Literatur finden sich jedoch nur wenig konsistente Daten zu der Frage der möglichen Tageszeit- resp. Phasen-Abhängigkeit der Melatoninsuppression beim Menschen. Eine in diesem Zusammenhang häufig zitierte Arbeit ist die von McIntyre et al. (1989a). Diese wird häufig als Beleg dafür gewertet, dass die Stärke der Melatoninsuppression nicht vom Zeitpunkt der nächtlichen Lichtapplikation abhängig sein soll. In der Originalarbeit fällt jedoch auf, dass diese Aussage auf Untersuchungsergebnissen von lediglich vier Testpersonen basiert. Deshalb soll an dieser Stelle die angeführte Arbeit von McIntyre et al. genauer betrachtet werden. Die Autoren verwendeten weißes polychromatisches Licht (1000 und 3000 lx) und verglichen die Melatoninsuppression zu unterschiedlichen Expositionszeiten (21:00 bis 22:00, 0:00

bis 1:00 und 4:00-5:00 Uhr) (McIntyre et al., 1989a). Aus den berichteten Daten für jeden einzelnen Probanden ist zu entnehmen, dass bei der Lichtgabe zwischen 21:00 und 22:00 Uhr eine Melatoninsuppression von 43% bis 50% bei drei der vier Testpersonen auftrat. Für die vierte Testperson konnte die Suppression für diesen Zeitpunkt nicht bestimmt werden, da die Melatoninsynthese erst nach 23:00 Uhr einsetzte. Für die Lichtapplikation 0:00 bis 1:00 Uhr wurden Suppressionswerte zwischen 48% und 59% berichtet, und für das Zeitfenster 4:00 bis 5:00 Uhr eine Suppression von 68% bis 87%.

Aus mehreren Gründen kann diese publizierte Untersuchung höchstens als eine Pilotstudie gewertet werden; weitere sind jedoch nicht gefolgt. In der chronobiologischen Forschung scheint die Frage nach der Stärke der Melatoninsuppression in Abhängigkeit vom *Zeitpunkt* der Lichtgabe mithin von geringerem Interesse zu sein als die Frage nach möglichen Phasenverschiebungen infolge dieser.

Unter der Annahme, dass das kritische Zeitfenster, in dem eine suffiziente Melatoninsuppression besonders leicht erzielt wird, die Phase des Beginns sowie des Anstieges der Melatoninsynthese sei, wählte die Arbeitsgruppe Greifahn et al. (2006) individuell adjustierte Zeiten der Lichtexposition. Demnach haben die Autoren weißes Licht (1500 lx) unmittelbar nach dem individuellem DLMO Zeitpunkt (alle Chronotypen waren in der Stichprobe vertreten und der DLMO lag zwischen 18:48 und 00:48 Uhr) für vier Stunden appliziert und eine komplette Melatoninsuppression bei 31 der 32 untersuchten Männern beobachtet. Leider kann aus diesem Ergebnis nicht abgeleitet werden, dass der gewählte Zeitpunkt der Lichtapplikation in der Tat das besonders kritische Zeitfenster für die Melatoninsuppression darstellt, da die angewendeten 1000 lx bereits im Sättigungsbereich lagen.

McIntyre et al. (1989b) haben dagegen über eine Suppression von durchschnittlich 67% nach einstündiger Applikation von 1000 lx zwischen 0:00 und 1:00 Uhr bei acht Testpersonen berichtet, die jedoch chronotypologisch nicht näher charakterisiert wurden. In dieser Arbeit wurde die Stärke der Melatoninsuppression in Abhängigkeit von der Intensität des weißen Lichtes untersucht und bei 200 lx (n=6) eine Suppression von durchschnittlich 16% ermittelt. Die Autoren schlussfolgerten, dass für eine Untersuchung der Lichtsensibilität der nächtlichen Melatoninbildung, speziell in definierten Patientengruppen, 200-350 lx besser geeignet wären als höhere Luxzahlen (McIntyre et al., 1989b).

Wenn die Annahme von Greifahn et al. (2006) zuträfe, dann müsste sich in der vorliegenden Studie der überwiegende Teil der Probanden aus der „High-Melatonin“ Gruppe durch eine mehr oder weniger starke Melatoninsuppression nach Applikation des blauen Lichtes auszeichnen, da 77% ein frühes Einsetzen der Melatoninsynthese zwischen 19:30 und 20:30 Uhr aufwiesen (die übrigen zwischen 21:00 und 21:30 Uhr) und die Lichtgabe demnach genau im ersten Abschnitt des Melatoninanstieges erfolgte. Letztendlich konnte aber nur bei sieben Probanden eine leichte Suppression von im Durchschnitt 20% nach 30 Minuten beobachtet werden, was auf eine allgemein geringe Sensibilität der Photorezeptoren für das blaue Licht zum Zeitpunkt des frühen Melatoninanstieges hindeuten könnte.

Andererseits wirft dies auch die Frage auf, ob die Stärke einer Melatoninsuppression nach Lichtapplikation von der individuellen Melatoninsynthese abhängig ist. In dem speziellen Fall einer Lichtapplikation zum Zeitpunkt des frühen Melatoninanstieges, wie in der vorliegenden Untersuchung, schien es so zu sein, dass die sieben Probanden mit einer Melatoninsuppression eher einen flachen Melatoninanstieg unter *dim-light* zeigten (Abb.38). So kann vermutet werden, dass das blaue Licht geringer Bestrahlungsstärke eine relativ geringe Melatoninsynthese unter *dim-light* eher beeinflusst, als eine stark ausgeprägte Melatoninsynthese.

Nach einer Einzelfallanalyse der Gruppe „Low-Melatonin“ ergab sich der Befund, dass bei etwa zwei Drittel der Probanden mit entsprechend sehr flachem Melatoninanstieg unter *dim-light* eine Suppression, respektive Stagnation, der Melatoninsekretion nach der Lichtapplikation zu beobachten war. Die Effektstärke war jedoch gering und erreichte nicht das Signifikanzniveau.

Vor dem Hintergrund der angeführten Befunde wäre auch denkbar, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendete Lichtquelle nicht die nötige Bestrahlungsstärke aufwies, um unter den gegebenen Testbedingungen eine suffiziente Suppression der Melatoninsynthese bei den Probanden herbeizuführen.

Bei Untersuchungen von *dose-response* Beziehungen für monochromatische Lichtquellen bezüglich ihrer Wirkung auf die nächtliche Melatoninsynthese, werden die individuellen Unterschiede in der Stärke der Melatoninsynthese in der Regel nicht bedacht. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass Menschen mit geringer circadianer Amplitude der Melatoninsynthese (Reinberg et al. 1988; Akerstedt und Froberg, 1976) sich schneller an Nachtarbeit adaptieren.

4.3.2 Bestrahlungsstärke

Hinsichtlich der Überlegung, dass die verwendete Bestrahlungsstärke bei den untersuchten Probanden zu niedrig gewählt wurde, findet sich in einer rezent publizierten Arbeit für eine LED-basierte, monochromatische Lichtquelle (122x122cm mit 5776 LEDs, $\lambda_{\max}=469\text{nm}$, Abstand 35cm) mit einem relativ späten Expositionszeitraum von 2:00-3:30 Uhr eine *dose-response*-Beziehung bezüglich der non-visuellen Lichtwirkung wie auch der Melatoninsuppression (West et al., 2010). Aus den publizierten Daten war ersichtlich, dass $10\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ und $20\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ eine ähnlich starke Reduktion des Melatoninkonzentration im Plasma von rund 29% nach 90 Minuten Lichtexposition (bezogen auf den 2:00 Uhr Wert) bedingten, aber erst ab einer Bestrahlungsstärke von $20\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ der Effekt signifikant wurde (gepaarter T-Test). Daneben wurde eine Suppression von 40% bei $75\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ und von 54% bei $300\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ erzielt. Die Daten wurden an lediglich fünf Männern und drei Frauen (mittleres Alter 23 Jahre) erhoben, ihre chronotypische Ausprägung wurde nicht berichtet. Da die Studie erst um 24:00 Uhr begann und die Probanden wach bleiben mussten, kann vermutet werden, dass hier bevorzugt Abendtypen an der Studie teilnahmen. Nach einer zweistündigen Dunkelheitphase (24:00 bis 2:00 Uhr) wurden die Probanden der Lichteinheit ausgesetzt. Diesbezüglich ergeben sich Parallelitäten zu der vorliegenden Studie, in der die Lichtexposition nach 1.5 Stunden Dunkelheit erfolgte, auch wenn dies zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt des astronomischen Tages geschah.

Für die vorliegende Arbeit ist zudem eine Studie von Cajochen et al. (2005) von besonderem Interesse, da hinsichtlich des Protokolls vergleichbare Testanordnungen vorlagen. Demnach wurden männlichen Probanden ($n=10$; 25.9 ± 3.8 Jahre, Chronotyp nicht definiert) im Rahmen eines Protokolls, welches um 18:00 Uhr begann und um 10:00 Uhr des nächsten Tages endete, einer monochromatischen Lichtquelle in Form einer Brille, (460nm , $12.1\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$) von 21:30-23:30 Uhr exponiert, nachdem eine Dunkelphase (2 lx bis 0 lx) von 3.5 Stunden vorgeschaltet wurde. Die Kontrollbedingungen bildeten jeweils die Beleuchtungsbedingungen 0 lx sowie eine monochromatische Lichtquelle mit 550nm. Obwohl die Autoren aufgrund signifikanter Abweichungen zur 0 lx Bedingung von einer Melatoninsuppression durch die 460nm Lichtquelle sprachen, ist zu betonen, dass in der gewählten Testbedingung keine Suppression des Melatonins unterhalb des Messwertes unmittelbar vor

Lichtapplikation (21:30 Uhr) für die zehn männlichen Probanden gefunden wurde. Vielmehr stagnierte die im Speichel gemessene Melatoninkonzentration im *post hoc* Vergleich in den ersten 60 Minuten der Lichtexposition bei einem Wert, der in etwa der letzten Messung vor Exposition (21:30 Uhr) entsprach. Während der zweiten Hälfte der Lichtexposition (60–120 Minuten) konnte dann ein erneuter Anstieg der Melatoninkonzentration verzeichnet werden. Interessanterweise wurden in den graphischen Darstellungen Mittelwerte \pm Standardfehler gezeigt, was eine geringe Variabilität suggeriert.

In einer weiteren Arbeit wurden polychromatisches weißes Licht und monochromatisches blaues Licht hinsichtlich ihrer Suppression der nächtlichen Melatoninsekretion verglichen (Revell & Skene, 2007). Die Lichtexposition erfolgte über 30 Minuten individuell unterschiedlich zwischen 23:30 und 1:30 Uhr. Für das kurzwellige Licht (479nm; $10.4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, 2.5×10^{13} Photone/s/cm²) wurde bei den untersuchten männlichen Probanden (n=8) mit einem mittleren MEQ Score von 54.1 ± 7.4 (Indifferenztyp) eine maximale Melatoninsuppression von durchschnittlich 20%, bezogen auf den Melatoninwert unmittelbar vor der Lichtapplikation, gefunden. Das polychromatische Licht (2.5×10^{13} Photone/s/cm²) erzeugte dagegen eine etwas stärkere Suppression von durchschnittlich 34%.

Im internationalem Schrifttum findet sich eine weitere hervorzuhebende Arbeit mit einem vergleichbaren Lichtdevice, wie es in der vorliegenden Studie verwendet wurde (Figuero et al., 2009a). Die Autoren untersuchten die Wirkung von kurzwelligem Licht (LED, $\lambda_{\text{max}} \sim 470$ nm) mit unterschiedlichen Betrählungsstärken ($11 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ mit 10 lx versus $65 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ mit 53 lx) von 24:00-1:30 Uhr bei älteren Probanden (n=11; 59 ± 10 Jahre) im Hinblick auf eine mögliche Verbesserung der Schlafqualität. Mit einbezogen wurden nur Indifferenz- sowie Morgentypen, um eine hinreichende Melatoninkonzentration im Plasma zum Untersuchungszeitpunkt sicherzustellen. Den publizierten Daten zufolge führte die schwächere Lichtquelle zu einer durchschnittlichen Melatoninsuppression von 28% nach einer Stunde Expositionszeit. Bemerkenswert ist ein erneuter Anstieg der Melatoninkonzentration mit einem Suppressionswert von etwa 13% nach 90 Minuten. Im Vergleich wurde mit der helleren Lichtquelle eine maximale Suppression von etwa 60% nach 90 Minuten beobachtet.

In einer anderen Studie der gleichen Arbeitsgruppe berichten die Autoren über Vigilanz und Melatoninsuppression bei differenten Lichtkonditionen hinsichtlich der Bestrahlungsstärke, wobei moderate und extreme Abendtypen ebenfalls ausgeschlossen wurden (Figuero et al., 2009b). Die Probanden (n=14; 9 Männer, 5 Frauen; 21-46 Jahre; Ausschluss von Abendtypen) wurden in einem *cross-over* Design zwischen 24:00-1:00 sowie 2:00-3:00 Uhr unterschiedlichen Beleuchtungsstärken ($40 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ mit 40 lx versus $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ mit 10 lx) exponiert. Bei der verwendeten Lichtquelle handelte es sich um eine quadratische Lichtbox mit einem kurzwelligem Spektrum (LED, $\lambda_{\text{max}} \sim 470 \text{ nm}$, Abstand: o.a.). Obwohl die Autoren mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiderholung keine signifikanten Effekte von Lichtfarbe oder Lichtintensität auf die Melatoninwerte nach der Lichtexposition fanden, berichten sie von einer signifikanten Melatoninsuppression nach Applikation von blauem Licht ($40 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) und geben einen Wert von $18 \pm 15\%$ (Mittelwert \pm Standardfehler) an. Entsprechend hoch ist somit die Standardabweichung des Mittelwertes, die eine breite Variabilität der individuellen Werte widerspiegelt. Demgegenüber wurde für die Bedingung mit der geringeren Beleuchtungsstärke ein weiterer Anstieg der Melatoninkonzentration im Plasma unter Exposition beschrieben. Möglicherweise ist diese Variabilität auch dadurch mitbedingt, dass die Lichtexposition bei jeder Testperson in einem *cross-over* Design zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (24:00-1:00 und 2:00-3:00 Uhr) erfolgte. Die Autoren argumentieren, dass der gleiche Lichtstimulus früh in der Nacht eine geringere Suppression erzeugen würde als spät in der Nacht, da die Melatoninsynthese in den frühen Nachtstunden ausgeprägter sei als zum Ende der Nacht. Insgesamt ist diese Studie aufgrund des etwas komplexen Studiendesigns schwer einzuordnen und sollte bezüglich der Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden.

Abschließend sei auch auf eine aktuellere Studie aus der Arbeitsgruppe um Christian Cajochen verwiesen (Chelappa et al. 2011). Hier wurden vergleichbare Expositionszeiten zur vorliegenden Studie verwendet und männliche Probanden (n=16; 24.3 ± 2.1 Jahre) unter Ausschluss extremer Chronotypen untersucht. (Die Lichtapplikation erfolgte von 21:30-23:30 Uhr indirekt mit sog. Kompakt-Leuchtstofflampen ($12 \text{ cd}/\text{m}^2$) unterschiedlicher Farbtemperatur (6500K, 3000K, 2500K), wobei eine *dim-light* / Dunkel-Phase ab 18:00 Uhr vorgeschaltet war. Obwohl die Autoren von einer stärkeren Melatoninsuppression für die 6500K Lichtquelle sprechen, muss kritisch

bemerkt werden, dass diese Behauptung irreführend ist. Der Begriff „Suppression“ wurde hier für den Vergleich der gemessenen Melatoninkonzentrationen nach Lichtexposition mit 6500K und 3000K (traditionelle Lampe) verwendet (Melatoninkonzentration um 40% niedriger nach Exposition mit 6500K Lichtquelle). Aus den publizierten Darstellungen geht jedoch hervor, dass die Melatoninanstiege unter allen drei Testbedingungen nach Lichtapplikation lediglich abgeschwächt wurden. Nach 90 Minuten waren die Melatoninanstiege (bezogen auf den jeweiligen Wert vor den Lichtapplikationen) für 6500K mit durchschnittlich 29.5% signifikant geringer als für 3000K (49%) und 2500K (42%). Diese Unterschiede wurden auf den hohen Blauanteil bei der 6500K Fluoreszenzlampe zurückgeführt.

Berücksichtigt man die Arbeiten von Cajochen et al. (2005), Revell & Skene (2007) sowie Figueiro et al. (2009a) und Chelappa et al. (2011), so ist das Ausbleiben einer eindeutigen Melatoninsuppression in der eigenen Studie nicht überraschend und darüber erklärbar, dass das quantitative Ausmaß der Suppression neben der verwendeten Lichtquelle sehr stark von dem Protokoll abhängig zu sein scheint. Zu den Einschlusskriterien der verwendeten Protokolle sollte eine obligate Untersuchung zur chronotypologischen Ausprägung der Versuchspersonen gehören, was nach wie vor häufig vernachlässigt wird.

Zu bedenken sind auch die Ergebnisse einiger Studien, die gezeigt haben, dass Netzhautabschnitte des menschlichen Auges unterschiedlich empfindlich auf Lichteinwirkungen reagieren. Lichteinfall von oben soll demnach effektiver auf die Melatoninsuppression wirken als Licht, das von unten appliziert wird (Lasko et al., 1999; Glickman et al., 2003). Insbesondere bei Lichtquellen in Form von Brillen könnte diese Beobachtung in Abhängigkeit von der Bauweise von Bedeutung sein.

4.3.3 Geschlechtsunterschiede bei der lichtinduzierten Melatoninsuppression

Die vorliegende Untersuchung sollte auch mögliche geschlechtsspezifische Differenzen bei der lichtinduzierten Melatoninsuppression prüfen. Da jedoch nur ein geringer Prozentsatz der untersuchten Probanden eine messbare Unterdrückung der Melatoninkonzentration im Plasma nach 30 Minuten Lichtapplikation zeigte, können zu dieser Frage keine validen Aussagen getroffen werden. In der „High-Melatonin“ Gruppe wiesen drei Männer und vier Frauen eine Melatoninsuppression auf.

Zur Thematik geschlechtsspezifischer Differenzen bei der lichtinduzierten Melatonin-suppression finden sich in der Literatur einige Untersuchungen mit weißem polychromatischem Licht und unterschiedlichen Beleuchtungsstärken (200 bis 3000 lx), unterschiedlicher Dauer (ein bis zwei Stunden) und variablen Zeitpunkten der Applikation (i.d.R. nach 0:00 Uhr). Diese Arbeiten erweisen sich jedoch hinsichtlich ihrer Ergebnisse und Schlussfolgerungen teilweise als überaus konträr. Auf der einen Seite finden sich Hinweise, die keine signifikanten Unterschiede der Melatonin-suppression und *dose-respons-curves* zwischen beiden Geschlechtern nahelegen (Boyce & Kennaway, 1987; Nathan et al., 1997, 2000). Dagegen stehen Befunde, die eine um 40% höhere Sensitivität der Frauen für die lichtinduzierte Melatonin-suppression bei 2000 lx zeigten (Monteleone et al., 1995).

Nach dem heutigen Kenntnisstand weisen diese bereits älteren Arbeiten jedoch einige Mängel auf. So wurden die Stichprobengrößen mit maximal sechs Probanden pro geschlechtsspezifischer Gruppe relativ klein gewählt. Ihre Aussagen sind daher eher kritisch zu bewerten. Gut konzipierte Studien zu dieser Frage fehlen demnach nach wie vor. Wünschenswert wären zukünftig Studien mit großen Stichproben von Männern und Frauen, die nach Chronotypus differenziert je eine Lichtapplikation in der ersten Phase und in der Mitte der individuellen biologischen Nacht erhalten. Bei Frauen käme noch hinzu, dass in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus unterschiedliche Lichtempfindlichkeiten in der Follikel- und Lutealphase möglich wären. In der vorliegenden Studie wurden Frauen ohne Kontrazeptiva (n=18) ausschließlich in der Follikelphase untersucht.

4.4 Die Wirkung verschiedener Lichtkonditionen auf die Befindlichkeit

Einen weiteren Schwerpunkt bei der Datenauswertung bildete die Bewertung einer möglichen Befindlichkeitsänderung nach der einmaligen Exposition mit blauem Licht, im Vergleich zu einer „Kontrollbedingung“.

Die Kontrollbedingung *dim-light* wurde einerseits dazu verwendet, die Chronotypen durch individuelle Melatoninprofile für das Zeitfenster 19:00 bis 22:00 Uhr zu charakterisieren und andererseits, um zu prüfen, inwieweit die Befindlichkeit durch die äußeren Testbedingungen beeinflusst wurde. Da der Exposition mit blauem Licht eine Dunkelphase vorgeschaltet war, sollte insbesondere geklärt werden, ob ein

dreistündiger Aufenthalt in einem abgedunkelten Raum generell zur Zunahme der Ermüdung führt und einen Zustand von Ruhe und Entspannung erzeugt.

Aus bereits angeführten Gründen ist es essentiell, bei der Beurteilung von Testergebnissen zur subjektiven Befindlichkeit den Erhebungszeitpunkt sowie die Schlafanamnese zu berücksichtigen, da eine Überlagerung von circadianen und homöostatischen Prozessen anzunehmen ist.

In der eigenen untersuchten Population wurde an beiden Studientagen eine durchschnittliche Wachzeit der Probanden von etwa 11.5 Stunden bis zum Protokollbeginn um 19:00 Uhr ermittelt. Ein unabhängiger Stichprobenvergleich ergab diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Probanden sowie einzelnen Chronotypen, wobei ein akkumuliertes Schlafdefizit bei den Abendtypen allein durch anamnestische Erhebung der aktuellen Schlafzeiten unmittelbar vor den jeweiligen Testtagen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Unter der Voraussetzung eines stabilen Schlafmusters, ohne chronisches Schlafdefizit oder starke physische und psychische Belastungen, ist unter 16 Stunden Wachzeit eher von geringen homöostatischen Einflüssen bezüglich der Müdigkeitsmessungen auszugehen.

Weiterhin müssen die Testverfahren in ihrer Durchführung und Testgüte dafür geeignet sein, um zwischen der *aktuellen* Befindlichkeit und deren kurzfristiger Veränderung diskriminieren zu können.

Es existiert eine Vielzahl von Fragebögen zur Erhebung der psychischen Befindlichkeit. Die Begriffe *Befindlichkeit* und *Stimmung* werden dabei häufig synonym verwendet, wobei in der englischen Sprache beides als „*mood*“ bezeichnet wird. Das im deutschen Sprachraum am häufigsten eingesetzte Verfahren der Stimmungs- und Befindlichkeitsmessung ist der Fragebogen „Eigenschaftswortliste“ (EWL) mit 161 Items (Jahnke & Debus, 1978). Daneben findet auch die deutsche Version des POMS (Profile of Mood State), bestehend aus 35 Adjektiven und 6 Subskalen (Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Tatkraft, Missmut, Spannung und Verwirrung), ihre Anwendung (McNair et al., 1971; Biehl et al., 1986). Weitere Fragebögen für die Selbstbewertung der momentanen Befindlichkeit sind der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF; Steyer et al. 1997) oder die Befindlichkeitsskala nach Detlev von Zerssen (Bf-S; Zerssen, 1976).

In Lichtinterventionsstudien an gesunden Probanden werden diese Fragebögen allerdings nur selten angewandt, sodass in der Literatur kaum Aussagen zur akuten Wirkung von Licht auf die psychische Befindlichkeit zu finden sind. Im Fokus der Aufmerksamkeit stand bis jetzt hingegen vornehmlich die Auswirkung einer singulären nächtlichen Lichtgabe - häufig nach Schlafentzug - auf Vigilanz und verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeit sowie kognitive Leistungsfähigkeit (Myers & Badia, 1993; Campbell & Dawson 1990; Campbell et al., 1995; Cajochen et al., 2000; Rüger et al., 2002, 2006).

In der vorliegenden Untersuchung kamen der MDBF und der Befindlichkeitsfragebogen nach von Zerssen zum Einsatz. Diese relativ kurzen Messinstrumente wurden ausgewählt, weil sich beide für Verlaufsuntersuchungen, in denen eine kurzfristige Veränderung der Befindlichkeit erfasst werden soll, eignen, und sie den momentanen Zustand des Probanden in einer gegebenen Situation abbilden können. Traditionell gehört Müdigkeit zum Gegenstand globaler und spezifischer Stimmungsmodelle, obwohl Müdigkeit eher ein Grundbedürfnis nach Schlaf reflektiert. Der MDBF war insofern von besonderem Interesse, als er die *Wachheit-Müdigkeit* als eine eigenständige Befindlichkeitsdimension beinhaltet.

Obwohl die Itemauswahl in der Befindlichkeitsskala nach von Zerssen primär auf die Charakterisierung depressiver Zustände ausgerichtet ist, bildet diese Skala das gesamte Spektrum normaler und pathologischer Veränderungen des Wohlbefindens ab und kann zur Differenzierung von Befindlichkeitszuständen im psychischen Normalbereich beitragen.

4.4.1 Chronotypologische Ausprägung und Befindlichkeit am Abend

Die Frage möglicher Unterschiede in der psychischen Befindlichkeit der Probanden, in Abhängigkeit vom Chronotyp, war nicht primär Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Dennoch waren diese Unterschiede bei der Interpretation der Ergebnisse zur Wirkung des blauen Lichtes, oder der Kontrollbedingung „*dim-light*“, auf die Befindlichkeit in Erwägung zu ziehen.

Nach ausführlicher Literaturrecherche finden sich nur wenige Arbeiten, die eine Assoziation zwischen bestimmten Befindlichkeitsdimensionen, ihren Änderungen im Tagesverlauf, und den chronotypologischen Ausprägungen untersuchen haben

(Clark et al., 1989; Kerkhof, 1998; Murray et al. 2009). Mögliche Kovariate wie Geschlecht oder Alter werden zudem selten berücksichtigt (Watson et al., 1999; Murray et al., 2002; Biss & Hasher, 2012), daneben werden häufig bevorzugt nur ausgeprägte Morgen- oder Abendtypen untersucht. Allgemeingültige Schlussfolgerungen können daher aufgrund dieser Untersuchungen nicht getroffen werden. Deshalb scheint das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, dass bei Frauen der MEQ Summenscore mit dem Skalenwert des Bf-S zu Beginn der Testung signifikant negativ korreliert, besonders erwähnenswert (Abb.20; Spearman $\rho = -0.674$, $p = 0.002$). Dies lässt vermuten, dass die untersuchten Frauen mit einer Tendenz zum Abendtyp generell eine schlechtere Stimmungslage aufwiesen als die Morgentypen. Für die Abendtypen wird u.a. aufgrund der circadianen Phasenlage im Allgemeinen eine bessere Befindlichkeit in den Abendstunden angenommen als bei Morgentypen (Clark., et al 1989). In der vorliegenden Untersuchung konnten für die kleine Subgruppe männlicher Probanden mit Bf-S Daten solche Zusammenhänge nicht gefunden werden. Andererseits war die Ausgangsstimmung bei männlichen Probanden deutlich stärker von der aktuellen Müdigkeit beeinflusst als bei Frauen. Diese Befunde werden an anderer Stelle ausführlicher diskutiert (Abschnitt 4.4.2.1).

Es gibt in der Literatur nur wenig Hinweise auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich circadianer Rhythmen bei Stimmung und Aktivierung. So konnten anhand unipolarer visueller Analogskalen für die Aktivierung (*Alertness*, *Vigor*) sowie vier verschiedener Dimensionen der Stimmung aufgezeigt werden, dass im Zeitraum zwischen 8:00 und 21:00 Uhr die weiblichen Probanden ihr Maximum für gehobene Stimmung etwa zwei Stunden vor der männlichen Vergleichsgruppe erreichten (Adan & Sánchez-Turet, 2001). Obwohl Frauen in dieser Untersuchung generell eine höhere Ausprägung der fröhlichen Stimmung hatten als Männer, glichen sich die Skalenwerte um 21:00 Uhr an. Des Weiteren ergab eine Untersuchung mit Flugzeugpiloten über einen Messzeitraum von 40 Stunden diesbezüglich keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Caldwell & LeDuc, 1998). In diesen Studien wurden vermutlich unterschiedliche Chronotypen untersucht, was das widersprüchliche Ergebnis erklären könnte.

4.4.2 Vigilanz (Wachheit-Müdigkeit)

In Experimenten mit Lichtintervention sind die Vigilanzzustände wie Müdigkeit, respektive Schläfrigkeit, die am häufigsten untersuchten Dimensionen des menschlichen Bewusstseins. Unter der Verwendung von subjektiven (Karolinska Schläfrigkeitsskala, Stanford Sleepiness Scale, VAS) und objektiven Messinstrumenten (Epworth Sleep Scale, EEG, Pupillographie) wurde in einer Vielzahl von Studien die Wirkung vorwiegend von polychromatischem weißem Licht (*bright-light*) in unterschiedlichen Protokollen mit variierenden Beleuchtungsstärken und -zeiten bei gesunden jungen Probanden getestet, wobei fast ausschließlich Männer untersucht wurden (Cajochen et al., 2000; Campbell et al., 1990; Phipps-Nelson et al., 2003; Rüger et al., 2006). Aus theoretischen Überlegungen erfolgte die Lichtexposition in Hinblick auf die Melatoninsuppression dabei vorwiegend in den Nachtstunden. Insgesamt erweist sich die Lichtapplikation im Vergleich zu *dim-light* Bedingungen als effektive Methode, um auf die Aufmerksamkeitsaktivierung (*Alertness*), die Vigilanz sowie die kognitive Leistungsfähigkeit Einfluss zu nehmen (Campbell et al., 1990; Badia et al., 1991; Daurat et al., 2000; Lavoie et al., 2003). In Analogie zu den *dose-response-curves* der circadianen Phasenverschiebung und Melatoninsuppression, folgen die Veränderung der subjektiven Wahrnehmung von Müdigkeit sowie deren objektivierbare Messgrößen ebenfalls einer sigmoidalen Funktion in Bezug auf die Beleuchtungsstärke (Cajochen et al., 2000).

Man ging lange von der Annahme aus, dass dieser Effekt zumindest indirekt auf die lichtinduzierte Melatoninsuppression zurückzuführen sei (Waldhauser et al., 1990; Bunnell et al., 1992; Myers et al., 1993). Rüger et al. (2005) verwiesen allerdings bereits auf eine sehr schwache Beziehung zwischen der Melatoninsuppression und Schläfrigkeitsreduktion. Die aktuelle Datenlage weist eher darauf hin, dass die beschriebenen Beobachtungen unter bestimmten Konditionen unabhängig von der Melatoninsuppression auftreten und vielmehr ein additiver Effekt anzunehmen ist (Cajochen et al., 1998). Daher kann die Melatoninsuppression nicht die alleinige Erklärung für die aktivierenden Eigenschaften des Lichtes sein. Auch die vorliegenden Ergebnisse stützen diese Aussagen.

Ein besonderes Augenmerk wurde in der vorliegenden Untersuchung auf die individuelle Variabilität und ihre Bezüge zum Geschlecht und Chronotyp-

charakteristika gelegt. Bezüglich der *Wachheit- Müdigkeit* können aus den vorliegenden Ergebnissen einige grundlegende Schlussfolgerungen abgeleitet werden:

1. Nicht alle Probanden reagierten nach drei Stunden *dim-light* mit einer Zunahme der Müdigkeit, obwohl für die Gesamtgruppe eine signifikante Abnahme des mittleren Skalenwertes für die Dimension *Wachheit-Müdigkeit* des MDBF gefunden wurde. Wie die signifikante Korrelation zwischen dem MEQ Gesamtscore und dem *Wachheit-Müdigkeit* Skalenwert um 22:00 Uhr anzeigt (Abb.22), war die Ausprägung der Müdigkeit nach drei Stunden *dim-light* individuell unterschiedlich und vom Chronotyp abhängig. Morgentypen, gefolgt von Indifferenztypen, fühlten sich zu diesem Zeitpunkt besonders müde, schläfrig und schlapp. Die Zunahme der Müdigkeit war bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern.
2. Die Zunahme der Müdigkeit im Tagesverlauf ist ein normaler physiologischer Vorgang. Die artifizielle Lichtreduktion in den Abendstunden am ersten Testtag (*dim-light*) schien diesen Effekt zu verstärken und dann besonders ausgeprägt aufzutreten, wenn die Melatoninsynthese schon in den frühen Abendstunden zu verzeichnen war („High-Melatonin“ Gruppe). Bei Probanden mit einem späteren Beginn der Melatoninsynthese - etwa nach 22:00 Uhr - änderte sich die Müdigkeitsausprägung nach Lichtreduktion in den frühen Abendstunden nicht.
3. Blaues Licht geringer Bestrahlungsstärke (Exposition von 20:30 bis 21:30 Uhr) konnte die aufkommenden Schläfrigkeit/Müdigkeit unterdrücken, jedoch mit der Einschränkung, dass solche Effekte stärker bei weiblichen als männlichen Morgentypen und Indifferenztypen auftraten.
4. Die signifikante Unterdrückung der aufkommenden Müdigkeit durch Applikation des blauen Lichtes, insbesondere bei Frauen, war nicht zwangsläufig mit einer Melatoninsuppression assoziiert. Obwohl bei Frauen der mittlere Skalenwert für die *Wachheit-Müdigkeit* nach Lichtapplikation im Vergleich zu *dim-light* signifikant höher ausfällt (weniger müde), gibt es keinen

Bezug zur Melatoninkonzentration. Bei Männern dagegen ist in beiden Testbedingungen die Ausprägung der Müdigkeitszunahme von 19:00 zu 22:00 Uhr von der Melatoninkonzentration abhängig. Zunehmend müder werden solche männliche Probanden, die ab 21:00 Uhr höhere Melatoninkonzentrationen bilden.

5. Die individuelle aktuelle Melatoninkonzentration in den Abendstunden unter *dim-light*, als Ausdruck der circadianen Phasenlage, könnte ein Marker für die Ausprägung der abendlichen Wachheit sein, allerdings nur beim männlichen Geschlecht.

Die Annahme eines positiven Effektes von Licht auf die Vitalität, depressive Symptome, Alertness, Vigilanz, Leistungsfähigkeit und auch Schlafqualität wird durch Forschungsergebnisse der letzten zwei Dekaden gestützt. Aktuell werden diese Effekte mit dem Photopigment Melanopsin, welches eine wichtige Rolle in der Phototransduktion einnimmt, assoziiert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die melanopsinhaltigen ipRGS in der Retina direkte neuronale Verbindungen zum SCN sowie direkte und indirekte neuronale Projektionen zu Hirnabschnitten, die in die Regulation der Vigilanz beteiligt sind, aufweisen. Mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie wurde bereits gezeigt, dass subkortikale Hirngebiete, die für die Aufrechterhaltung der Wachheit wichtig sind, durch Licht - insbesondere im kurzwelligem Spektrum - in ihrer Aktivität moduliert werden können (Vandewalle et al., 2006, 2007).

Seit der Entdeckung des Melanopsins, sind einige Arbeiten zur Wirkung von kurzwelligem Licht auf verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeit, Leistungsfähigkeit und Befindlichkeit erschienenen (Cajochen et al., 2005; Lockley et al., 2006; Revell et al., 2006; Chelappa et al., 2011). Obwohl große Unterschiede bezüglich der Expositionszeitpunkte und -dauer bestanden, war allen Studien gemeinsam, dass durch die verwendeten Lichtquellen eine Reduktion der subjektiven Müdigkeit im Vergleich zur Kontrollbedingung - zumindest kurzzeitig - beobachtet wurde. In den Arbeiten von Cajochen (2005) und Lockley (2006) kam dabei eine Lichtquelle mit vergleichbaren Spezifikationen (Wellenlänge, Bestrahlungsstärke), wie sie auch in der vorliegenden Studie vorlagen, zur Anwendung.

Demgegenüber beobachtete eine Arbeitsgruppe für den Expositionszeitraum 23:00-5:30 Uhr mit einer sehr geringen Bestrahlungsstärke ($2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) für 460nm-Licht keine signifikante Verbesserung der subjektiven Müdigkeit oder Suppression der Melatoninsekretion im Vergleich zur *dim-light* Kontrollgruppe (Phipps-Nelson et al., 2009). Vor dem Hintergrund der genannten Erkenntnisse scheint eine Abhängigkeit der vigilanzsteigernden Lichtwirkung von Bestrahlungsstärke und -dauer im kurzwelligen Spektrum nahezuliegen. Im Hinblick auf eine funktionelle Dosis-Wirkungs-Beziehung findet sich eine sehr aufschlussreiche Arbeit. Unter Verwendung eines mathematischen Modells, konnte auf Grundlage der licht-abhängigen Melatoninsuppression im kurzwelligen Spektrum *a priori* ein ähnlicher funktioneller Zusammenhang ($r^2=0.998$) bezüglich der *dose-response* Beziehung für objektive und subjektive Vigilanzparameter einer 470nm-Lichtquelle belegt werden (Rea et al., 2005; Figueiro et al., 2007). Es ließe sich daraus ableiten, dass die Vermittlung beider Phänomene möglicherweise auf das gleiche neuroanatomische Korrelat zurückzuführen ist. Ein geeigneter Kandidat scheint der SCN zu sein, wobei nach aktueller Datenlage allgemeiner Konsens darin besteht, dass die efferenten Signalwege des SCN eine Divergenz bezüglich der Schlaf-Wach regulierenden Kerngebiete und der Glandula pinealis aufweisen (Abschnitte 1.2.2 und 1.2.3) (Saper et al., 2005).

4.4.2.1 Geschlechtsunterschiede

Da die durchgeführte Datenanalyse zur *Wachheit-Müdigkeit* beachtenswerte geschlechtsspezifische Unterschiede aufgezeigt hat, soll dieser Aspekt nachfolgend gesondert diskutiert werden.

Die Zunahme der Müdigkeit trat besonders deutlich bei weiblichen Probanden auf. Dieser Unterschied gegenüber den männlichen Probanden könnte sowohl auf die circadiane Phasenlage als auch den homöostatische Schlafdruck zurückzuführen sein. Die Melatoninverläufe im untersuchten Zeitfenster waren jedoch bei weiblichen und männlichen Morgen- bzw. Indifferenztypen identisch. Ein im Durchschnitt höherer Schlafdruck könnte somit für die weiblichen Probanden postuliert werden. In der Literatur finden sich einige Hinweise darauf, dass Frauen ein höheres Schlafbedürfnis aufweisen bzw. entwickeln (Wever, 1984; Driver & Baker, 1998;

Tonetti et al., 2008). Insgesamt wird dem Einfluss des biologischen Geschlechts zu dieser Thematik nur in unzureichendem Maße Rechnung getragen. Eine rezent publizierte Studie hatte diesbezüglich die Quantifizierung von homöostatischen und circadianen Einflüssen auf den zeitlichen Verlauf der subjektiven Befindlichkeit und Vigilanz zum Ziel, wobei insbesondere die Einflüsse von Alter und Geschlecht untersucht werden sollten (Birchler-Pedross et al., 2009). Dazu wurden sowohl jüngere (Alter: 25.0 ± 3.3 Jahre) als auch ältere Indifferenztypen (Alter: 65.0 ± 5.5 Jahre) beider Geschlechter im Rahmen eines *constant-routine* Protokolls unter verschiedenen Bedingungen eines Schlafdefizites (*low vs. high sleep-pressure*) untersucht. Zusammengefasst zeigten ältere Probanden und jüngere Frauen insgesamt niedrigere Werte für die subjektive Befindlichkeit sowie eine ausgeprägtere circadiane Modulation der Amplitude nach Schlafentzug im Vergleich zu den jüngeren Männern. In derselben Arbeit konnte zudem durch eine Regressionsanalyse eine schwache, jedoch signifikante Korrelation ($r=-0.45$, $p=0.0001$) zwischen der subjektiven Gemütslage und der subjektiven Schläfrigkeit aufgezeigt werden. Dabei ergab sich eine Abhängigkeit des Korrelationskoeffizienten sowohl vom Messzeitpunkt, d.h. der circadianen Phasenlage als auch dem vorrangegangenen Schlafdefizit (vgl. Somnostat).

In der vorliegenden Untersuchung sollte bei der Interpretation der Befunde darüber hinaus bedacht werden, dass bei rund 19% der Frauen am Vorabend der Untersuchung eine mehr als einstündige spätere Einschlafzeit dokumentiert wurde, als ihre habituelle Einschlafzeit an sog. üblichen Werktagen. Bei den männlichen Probanden waren es nur 9%.

Die Annahme, dass die subjektive Bewertung der Befindlichkeitsdimension *Wachheit-Müdigkeit* nach drei Stunden *dim-light* bei den männlichen Probanden überwiegend durch die circadiane Komponente und bei Frauen durch den homöostatischen Schlafdruck bestimmt wurde, scheint zusätzlich auch dadurch untermauert zu werden, dass nur bei den männlichen Probanden aus der „High-Melatonin“ Gruppe die Melatoninkonzentration zu drei Messzeitpunkten (21:00, 21:30 und 22:00 Uhr) mit den 22:00 Uhr Scores auf der *Wachheit-Müdigkeit* Skala negativ und signifikant miteinander korrelierte. Die Ausprägung der Müdigkeit war am stärksten bei solchen männlichen Probanden, die höhere Melatoninkonzentrationen ab 21:00 Uhr gebildet haben. Bei Frauen waren solche Zusammenhänge nicht nachweisbar.

4.4.3 Befindlichkeitsdimensionen „Gut-Schlecht“ und „Ruhig-Unruhig“

Im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchungen an gesunden Probanden, in denen unter anderem die Wirkung von Lichtintervention global auf das „Wohlbefinden“ getestet wurde, wurde in der vorliegenden Studie versucht ein differenzierteres Bild der psychischen Befindlichkeit unter *dim-light* und nach Applikation des blauen Lichtes zu zeichnen.

Die vorliegenden Ergebnisse bzgl. der Dimensionen *Gut-Schlecht* des MDBF geben erneut Hinweise auf die besondere Bedeutung der chronotypologischen Ausprägung, wenn die Befindlichkeitsänderungen unter der Kontrollbedingung *dim-light* und nach Lichtapplikation bewertet werden sollen. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine chronotypologische Charakterisierung der zu untersuchenden Probanden zwingend notwendig ist.

Ausschließlich bei den moderaten Morgentypen trat neben der Müdigkeitszunahme zusätzlich eine leichte, jedoch signifikante Verschlechterung in der Befindlichkeitsdimension *Gut-Schlecht* auf. Auch wenn die Unterschiede in mittleren Skalenwerten für 19:00 und 22:00 Uhr nicht sehr ausgeprägt waren, so bildet sich hier vermutlich die Tatsache ab, dass Morgentypen die monotonen Bedingungen einer abendlichen Testung im abgedunkelten Raum schlechter tolerierten, als die moderaten Abendtypen oder Indifferenztypen. Die ausgeprägtere Müdigkeit nach drei Stunden *dim-light*, gerade bei diesem Chronotyp, trägt offensichtlich zu einem Missbefinden bei. Für die Gesamtgruppe wurde für die Skalenwerte *Müdigkeit-Wachheit* und *Gut-Schlecht* um 22:00 Uhr eine signifikante Assoziation gefunden, was noch einmal unterstreicht, dass die Vigilanzzustände Wachheit und Müdigkeit das menschliche Erleben und Verhalten besonders beeinflussen. Dementsprechend wurde für die Gruppe moderater Abendtypen in keiner der drei Befindlichkeitsdimensionen des MDBF eine signifikante Veränderung gefunden.

Besonders hervorzuheben ist, dass die Dimension *Gut-Schlecht* auch einen Bezug zur Melatoninkonzentration, allerdings nur bei Frauen, aufwies. Weibliche Probanden, die ab 21:00 Uhr höhere Melatoninkonzentrationen ausbildeten, fühlten sich um 22:00 Uhr am schlechtesten. Dies könnte als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass die psychische Befindlichkeit bei Frauen mit einer frühen circadianen Phasenlage relativ schnell ein Nadir in den Abendstunden erreicht.

Basierend auf diesen Aussagen zu der Kontrollbedingung *dim-light* war es umso bemerkenswerter, dass die Applikation des blauen Lichtes die Befindlichkeit in der Dimension *Ruhe-Unruhe* signifikant positiv beeinflusste. Diese Dimension wird durch *nervös* auf dem einen Pol und *entspannt* auf dem anderen Pol markiert. Bemerkenswert war zudem, dass am ersten Testtag diese Dimension um 19:00 Uhr unabhängig von den anderen Befindlichkeitsdimensionen des MDBF variierte und keine Veränderungen im Zeitfenster von 19:00 bis 22:00 Uhr zeigte. Dies entspricht dem Befund, dass diese Befindlichkeitsdimension keinen Tagesrhythmus aufweist (Stone et al., 1996). Andererseits trat der beruhigende Effekt des blauen Lichtes bevorzugt bei Indifferenz- und Morgentypen auf. Darüber hinaus war das quantitative Ausmaß der beruhigenden Wirkung (repräsentiert als Score Differenz zwischen 22:00 und 19:00 Uhr) nur bei Frauen signifikant mit dem MEQ Gesamtscore assoziiert (Abb.28). Bei Männern dagegen hatten über 80% unabhängig vom Chronotypus eine mehr oder weniger stark positive beruhigende Befindlichkeitsänderung nach Lichtexposition angegeben.

Da die Dimensionen *Wachheit-Müdigkeit* und *Ruhig-Unruhig* zu keinem Zeitpunkt der Testung miteinander korrelierten - die Lichtexposition jedoch insbesondere bei diesen psychometrischen Messgrößen positive Effekte bewirkte - kann geschlussfolgert werden, dass es sich hier um zwei unabhängige Wirkungen handelte.

In der Literatur sind überraschenderweise keine vergleichbaren Untersuchungen zur Beeinflussung der psychischen Befindlichkeit relativ gesunder Probanden durch Licht zu finden, obwohl weißes Licht seit gut dreißig Jahren zur Therapie von affektiven Störungen angewendet wird. So kann auf Vergleichsdaten nicht zurückgegriffen werden. Andererseits verwendeten einige Studien VAS für „*mood*“ als globale Befindlichkeitsevaluierung (Daurat et al. 1996; Revell et al. 2006). So wurden z.B. vier verschiedene Wellenlängen bezüglich ihrer Wirkung auf die Variablen *alertness* und *mood* im Verlaufe einer vierstündigen Lichtexposition in den Morgenstunden (7:15 bis 11:10 Uhr) untersucht und hierbei vier VAS mit den Polen sehr munter/aufmerksam – sehr schläfrig; sehr ruhig – sehr angespannt, sehr fröhlich - sehr elend, sehr deprimiert – sehr freudig verwendet (Revell et al., 2006). Die Autoren stellen ihre Ergebnisse für die VAS *alertness* und die vier Wellenlängen 420, 440, 470 und 600nm ausführlich dar, für die anderen VAS wird jedoch mehr global

mitgeteilt, dass es einen signifikanten Effekt der Expositionsdauer auf den VAS „fröhlich-elend“ bzw. „deprimiert-freudig“ gab, mit einer Zunahme der fröhlichen Stimmung und Abnahme der deprimierten Stimmung mit der Dauer der Lichtexposition. Eine signifikant stärker ausgeprägte depressive Stimmung soll es unter der Lichtexposition mit 440 nm als mit 470nm gegeben haben. Letztendlich bleibt jedoch unklar, ob es sich hierbei in den kleinen Gruppen (pro Wellenlänge 6 bis 10 männliche Probanden) um echte Lichteffekte handelt, oder ob die Stimmungsänderungen in den Morgenstunden zwischen ca. 7:00 und 11:00 Uhr einfach den endogenen circadianen Rhythmus widerspiegeln.

4.4.4 Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen

Der Versuch, bei der Auswertung der Daten auch die individuell Stimmungslage (Bf-S) zu Beginn der Untersuchung zu berücksichtigen, hat insgesamt ein eher inhomogenes Bild an Befindlichkeitsveränderungen unter *dim-light* aufgezeigt. Möglicherweise wäre die Ausgangsstimmungslage der Probanden ein weiteres nützliches Differenzierungskriterium, um die beobachteten Veränderungen im Verlauf des Abends richtig einzuordnen. Bedeutungsvoll scheint auch die Beobachtung zu sein, dass bei Probanden mit einer bedrückten bis leicht depressiven Stimmung um 19:00 Uhr eine signifikante Verbesserung nach drei Stunden *dim-light* auftrat. Aufgrund dieses Ergebnisses könnte spekuliert werden, dass *dim-light* für bestimmte Personengruppen, bei denen etwa im Verlaufe des Tages unangenehme Emotionen (z.B. Ärger) die Stimmung beeinflusst haben, geeignet ist, um die schlechte Stimmung zu lösen. Der wesentlich größere Anteil der Probanden kam am ersten Testtag mit einer ausgeglichen bis euphorischen Stimmung zur Untersuchung. Nach drei Stunden *dim-light* nahmen die mittleren Scorewerte der Bf-S signifikant zu, was für eine Reduktion der guten Stimmung sprach.

Zur Erfassung von plötzlichen Befindlichkeitsänderungen scheint die Bf-S sensibler zu sein als die Befindlichkeitsdimension *Gut-Schlecht* des MDBF. Dennoch haben beide Skalenwerte am ersten Testtag nach drei Stunden *dim-light* signifikant negativ miteinander korreliert, jedoch nicht mehr am zweiten Testtag, nach einstündiger Lichtexposition. Ein Erklärungsansatz dafür ist, dass womöglich nach der Exposition

mit dem blauen Licht einige subtile Befindlichkeitsveränderungen stattgefunden haben, die durch die wenigen Items des MDBF nur unzureichend abgebildet werden können.

4.5 Wahrnehmungsspsychologie

Zuletzt soll auch eine mögliche *psychologische* Wirkung des verwendeten blaufarbiges Lichtes ($\lambda=460\text{nm}$) auf die Messwerte der subjektiven Befindlichkeit in Betracht gezogen und diskutiert werden. Dazu lohnt es, sich die Semiotik der Farbpsychologie und Konnotation der Farbe *Blau* im Wandel der Zeit in einem kurzen Überblick zu betrachten. In der christlichen Farbikonographie des Mittelalters galt *Blau* als „göttliche“ Farbe und findet sich daher auch in der Darstellung des Mariengewandes wieder. Es ist zu vermuten, dass der blaue Himmel in seiner unerreichbaren Ferne und Omnipräsenz als kollektive Urerfahrung zur religiösen Deutung und Inspiration führte (Schuth, 1995). Auch das Naturphänomen der „Blauen Stunde“ zum Zeitpunkt der Dämmerung scheint geradezu prädestiniert für sinnliche und metaphysische Erfahrungen, die möglicherweise auch Gottfried Benn zu seinem gleichnamigen Gedicht inspirierten. Bei dem persischen Dichter Nazimi findet sich diesbezüglich auch ein sehr anschauliches Beispiel für die Symbolik der Gestirne und der Farbe *Blau* in der orientalischen Erzählkunst:

"Und gibt es eine bessere Farbe als Blau? Wählte sich nicht auch das Himmelsgewölbe blaue Seide zur Hülle? Wer blau ist wie der Himmel, bei dem sitzt die Sonne zu Gast. Dem Heliotrop gleicht er, der blauen Blume, welche die Inder „Sonnenanbeterin“ heißen, weil sie ihr Antlitz immer der Sonne zugewandt hält. Sie verbirgt in der blauen Blüte ein Herz von Gold, das vom Himmelsfeuer ein Abglanz auf Erden ist."

(Nazimi, 1141-1202)

Diese blaue Blume – Heliotropium – findet auch in dem fragmentierten Roman *Heinrich von Ofterdingen* von Novalis ihre Erwähnung und gilt als profanes Motiv und zentrales Symbol der metaphysischen Unendlichkeit in der Romantik.

In der frühen Form der Wahrnehmungspsychologie begriff Goethe die Farbe *Blau* zunächst rein phänomenologisch und beschreibt die allgemeine Suggestion als sinnlich-sittliche Wirkung in seinem Werk zur Farbenlehre:

„Diese Farbe macht für das Auge eine sonderbare und fast unaussprechliche Wirkung. Sie ist als Farbe eine Energie; allein sie steht auf der negativen Seite und ist in ihrer höchsten Reinheit gleichsam ein reizendes Nichts. Es ist etwas Widersprechendes von Reiz und Ruhe im Anblick.“

(Johann Wolfgang von Goethe, 1810)

Auf der Grundlage von Goethes angeführter Farbenlehre und den subjektiven Beschreibungen seiner Patienten, postulierte der Neurologe und Psychiater Kurt Goldstein erstmals ein Konzept der dem menschlichen Körper innewohnenden, physiologischen Reaktionsweise gegenüber Farben, die sich auf psychologische Erfahrungswerte und Funktionen begründen (Goldstein, 1942). Seitdem erschien eine Vielzahl an Publikation zu der Wirkung von Farben auf kognitive Leistungsfähigkeit, Affekt oder psychomotorische resp. behaviorale Parameter. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse und methodischen Problemen existieren insgesamt kaum konsistente Erkenntnisse zu diesen Effekten (Whitfield & Wiltshire, 1990). Dem aktuellen Forschungsstand nach, wird die unbewusste, psychologischen Farbwirkung als Folge einer erlernten Assoziation im Laufe der Ontogenese eines Organismus gedeutet, die jedoch zu einem gewissen Maß durch eine phylogenetische Disposition determiniert wird und stark vom jeweiligen Kontext abhängig ist (Elliot et al., 2007; Mollon, 1989). Insgesamt wird der Farbe *Blau* – häufig im Vergleich zur alerten Funktion von *Rot* – ein hedonisches Gefühl der Entspannung, Ruhe, Behaglichkeit und Sicherheit zugeschrieben (Levy, 1984; Plack & Shick, 1974; Rosenstein, 1985). Dies wird durch die Beobachtung der vorliegenden Untersuchung gestützt, da die abendliche Applikation des blauen Lichtes zwischen 20:30 und 21:30 Uhr eine beruhigende, entspannende Wirkung bei Morgen- und Indifferenztypen herbeiführte. Die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen für diesen Effekt bleiben jedoch unklar. Abschließend bleibt also offen, inwiefern eine psychologische Farbwirkung die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst hat, da sowohl ein verstärkender als auch abschwächender Effekt in Bezug auf die jeweiligen Befindlichkeitsdimensionen denkbar wäre.

4.6 Studienprotokoll

Der vorliegenden Arbeit liegt ein Studienprotokoll zugrunde, das weder die Kriterien für ein rein experimentelles Setting noch das einer Feldstudie erfüllt. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle ausdrücklich auf das „Masking“ (*The masking effect*; Wever, 1985) als eine entscheidende Confoundinggröße in der vorgestellten Studie hingewiesen werden. Allgemein wird angenommen, dass es nur unter der Verwendung von sog. *constant-routine* Protokollen möglich ist, die Veränderung, respektive den circadianen Rhythmus, eines physiologischen Parameters ohne den Einfluss externer Faktoren zu erfassen. Häufig handelt es sich bei diesen Einflussfaktoren jedoch um wichtige Stimuli für das tägliche *Entrainment*, wie Licht, Schlaf, Aktivität und die soziale Umwelt, sodass dieser Umstand bei der Interpretation der erhobenen Daten immer berücksichtigt werden muss. Dagegen stellt die experimentelle Lichtsituation <10 lx über mehrere Stunden einen artifiziellen Zustand dar, der wiederum mit sog. *negativen* Masking-Effekten, insbesondere in Bezug auf die subjektive Befindlichkeit, verbunden sein kann. Dieser Aspekt des Bias ist insbesondere vor dem Hintergrund der diskutierten Ergebnisse zu den geschlechtsspezifischen Differenzen zu berücksichtigen (Abschnitt 4.4.2.1), da diesbezüglich eine besondere Sensibilität der untersuchten Befindlichkeitsvariablen bei den weiblichen Probanden vorliegen könnte.

Insgesamt ergibt sich jedoch aus dem gewählten Versuchsaufbau die Möglichkeit, praktikable, anwendungsbezogene Schlussfolgerungen abzuleiten.

Neben den genannten confoundierenden Einflüssen stellt zusätzlich der Bias ein Hauptproblem aller klinischen und experimentellen Studien bezüglich der Lichtwirkung dar, da es keine echte „Verblindung“ und Placebokontrolle für die Lichtexposition gibt und immer eine suggestive Komponente in Hinblick auf die Wirkung anzunehmen ist („Rosenthal-Effekt“; Robert Rosenthal et al., 1978).

Weiterhin gilt zu beachten, dass alle Probanden dieser Studie im Tagesverlauf bei unkontrollierten Beleuchtungsbedingungen ihren Tätigkeiten nachgehen konnten. Daher ist auch eine mögliche Beeinflussung der abendlichen Melatoninwerte durch die interindividuelle Expositionsdauer gegenüber artifizieller Raumbeleuchtung und natürlichem Tageslicht anzunehmen. Diesbezüglich existieren bereits einige Befunde, die einen Einfluss der vorangegangenen Lichtperzeption auf das Ausmaß

der nachfolgenden experimentellen Melatoninsuppression durch poly- oder monochromatisches Licht aufzeigen konnten (Reiter et al., 1983; Hebert et al., 2002; Smith et al., 2004; Chang et al., 2011). Gleiches gilt auch für die circadiane Phasenlage. Das zeitliche Ausmaß der vorangegangenen Nachtzeiten, bzw. Photoperiode, scheint einen modulierenden Einfluss auf den *phase-shift-response* bezüglich der nächtlichen Lichtexposition zur Folge zu haben (Burgess et al., 2006). Daneben finden sich auch Befunde, die darauf hindeuten, dass die Periodik der unmittelbar vorangegangenen Lichthistorie für eine gewisse Dauer vom endogenen Oszillator konserviert werden kann (Wehr et al., 2003). Es gilt auch zu bedenken, dass sich extreme Chronotypen im zeitlichen Ausmaß der Lichtexposition über den natürlichen 24h-Tag in Relation zu endogenen circadianen Phase stark voneinander unterscheiden (Goulet et al., 2007; Emens et al., 2009).

Es liegen darüber hinaus Daten vor, die auch eine Wechselwirkung zwischen den Beleuchtungsbedingungen der Adaptationsphase im Rahmen von Studienprotokollen, d.h. *dim-light* (<10 lx) oder absolute Dunkelheit (0 lx), und der folgenden lichtinduzierten Melatoninsuppression belegen (Jasser et al., 2006). Die Autoren dieser Arbeiten postulieren einen möglichen Beitrag der bildgebenden Photopigmente zu diesen Adaptationsprozessen, resp. Modifikationen, der Phototransduktion. Aus tierexperimentellen Studien liegen auch Erkenntnisse zur Regulation der Melanopsinexpression durch distinkte Beleuchtungskonditionen vor. So konnte bei Nagern neben dem diurnalen Expressionsmuster die Induktion von Melanopsin durch eine Dunkel-Episode beobachtet werden (Hannibal, 2006). Demgegenüber folgt einer längeren Lichtexposition die Suppression von Melanopsin.

Neben den bereits angeführten methodischen Schwierigkeiten, sei auch auf die verwendeten Messinstrumente von Befindlichkeit und Vigilanz verwiesen. Trotz der Verwendung von etablierten Verfahren, wäre eine Kombination von subjektiven (Karolinska Schläfrigkeitsskala, Stanford Sleepiness Scale, VAS) und objektiven Messinstrumenten (Epworth Sleep Scale, EEG, Pupillographie) zur Quantifizierung der Vigilanz bei chronobiologischen Fragestellungen sinnvoll. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Studie hätte darüber hinaus möglicherweise ein kürzeres Erhebungsintervall, insbesondere die Bestimmung unmittelbar vor der Lichtexposition, eine größere Aussagekraft zur zeitlichen Dynamik der aufkommenden Müdigkeit bei Untersuchungen in den Abendstunden.

Weiterhin gibt es neben den hier verwendeten Verfahren auch eine weitere Vielzahl von globalen und spezifischen Modellen zur Beschreibung des Stimmungserlebens (Wundt, 1896; Schlosberg, 1954; Osgood, 1966). Für die Bewertung eines akuten Lichteffektes auf die psychische Befindlichkeit und insbesondere die Stimmung, wäre sicherlich das zweidimensionale Stimmungsmodell von Watson und Tellegen (1985) mit den beiden globalen Dimensionen „positive Aktivierung“ und „negative Aktivierung“ hilfreich (Tellegen et al., 1999).

Für eine weitere Differenzierung der verschiedenen Dimensionen könnte beispielsweise der davon abgeleitete Stimmungsfragebogen bestehend aus zwanzig Items mit jeweils fünf Abstufungen von Interesse sein (PANAS; Watson & Clark, 1988), welcher auch in validierter deutschsprachiger Form vorliegt (Krohne et al., 1996).

4.7 Sicherheitsaspekte der artifiziellen Lichtapplikation

Es finden sich in der Literatur vielfältige Erkenntnisse für eine schädliche Wirkung von blauem Licht auf das menschliche Auge (*blue-light hazard*) (Rozanowska et al., 1995; Remé et al., 2003; Gasyna et al., 2005). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass genetische Disposition, Alter, Ernährung und Begleiterkrankungen weitere Risikofaktoren darstellen. Aufgrund der heterogenen Datenlage und einer vernünftigen Risiko-Nutzen-Abwägung empfiehlt es sich, bei der Applikation von Licht im kurzwelligen Spektralbereich die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften zu berücksichtigen (Internationale Beleuchtungskommission IEC, 2002, 2006; Annex A to joint ELMA/ELC, 2009).

Darüber hinaus legen zahlreiche Studien nahe, dass die chronische Lichtexposition während der Nacht, im Rahmen von Schichtarbeit, bei den betroffenen Berufsgruppen eine erhöhte Inzidenz von Malignomen zur Folge haben kann (Straif et al., 2007). Aus diesem Grund klassifizierte eine Expertengruppe der WHO im Oktober 2007 Schichtarbeit und die konsekutive Alteration des circadianen Rhythmus als potentiell humankarzinoid (Gruppe 2A, *probably carcinogenic to humans*) (IARC, Press Release N° 180, 2007). Als eine mögliche Erklärung wird die Chronodisruption und Suppression der nächtlichen Melatoninsekretion in Betracht gezogen.

5 Zusammenfassung

Das Forschungsinteresse der vorliegenden Arbeit bestand in der Frage, inwiefern die singuläre Applikation von blauem Licht ($\lambda_{\max}=460\text{nm}$) mit einer relativ geringen Bestrahlungsstärke von $12.1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ die Befindlichkeit gesunder Frauen und Männer in den Abendstunden akut beeinflusst und ob der Effekt mit einer Melatonin-suppression in Beziehung steht.

Aufgrund von Literaturdaten, die bevorzugt an männliche Probanden, in den Nachtstunden untersucht, erhoben wurden, waren ein zeitnahes Eintreten positiver Effekte auf verschiedene Befindlichkeitsdimensionen sowie eine Suppression der Melatoninsynthese zu erwarten. Die vorliegende Untersuchung sollte zudem klären, ob es geschlechtsspezifische Differenzen gibt und wie der individuelle Chronotyp der Probanden diese Effekte beeinflusst.

Es konnte eine Kohorte von 53 gesunden Probanden (31 Frauen / 22 Männer; 27.9 ± 5.6 Jahre) in die Studie mit einem *within-subject design* eingeschlossen werden. Die chronobiologische Ausprägung der Probanden wurde im Vorfeld anhand etablierter Assessments (D-MEQ, MCTQ) ermittelt. Nach Kriterien von Horne & Østberg war der Indifferenztyp am stärksten vertreten ($n=29$), die Abend- und Morgentypen traten etwa gleich häufig auf ($n=11$ und $n=13$).

Das Studiendesign war komparativ mit zwei aufeinander folgenden Testtagen angelegt. Der erste Testtag („kein Licht“= *dim-light* < 10 lx) von 19:00 bis 22:00 Uhr sollte als Kontrollbedingung dienen. Am zweiten Testtag erfolgte nach einer kurzen Adaptationsphase in der Dunkelheit die Exposition über 60min mit der genannten binokularen Lichtquelle von 20:30 bis 21:30 Uhr.

An beiden Studientagen wurde im angeführten Zeitfenster eine sequentielle Blutentnahme mit einem Intervall von 30 Minuten zur Bestimmung der plasmatischen Melatoninkonzentration durchgeführt. Zur Bewertung der Befindlichkeitsänderung wurden der Befindlichkeitsfragebogen nach v. Zerssen (Bf-S) und der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen nach Steyer et al. (MDBF) verwandt und vor sowie am Ende jeder Sitzung durch die Probanden selbst komplettiert.

Für die Gesamtstichprobe wurde ein kontinuierlicher Anstieg der mittleren Melatoninkonzentration am ersten Studientag unter *dim-light* Bedingungen im Zeitfenster von 19:00 bis 22:00 Uhr beobachtet. Zu diesem Ergebnis trugen vorrangig die Morgen- und Indifferenztypen in der Stichprobe bei. Beide Chronotypen zeichneten sich durch einen sukzessiven Anstieg der Melatoninkonzentration im beobachteten Zeitfenster aus. Demgegenüber stagnierte die gemessene Melatoninkonzentration der Abendtypen relativ konstant auf einem niedrigen Niveau. Nach selbst definierten Bedingungen, hinsichtlich der Ausprägung des verzeichneten Anstieges der Melatoninkonzentration im Plasma unter *dim-light*, konnten die untersuchten Probanden zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet werden: „Low-Melatonin“ und „High-Melatonin“.

Obwohl keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den verzeichneten Melatoninprofilen auftraten, wurde nur bei den männlichen Probanden eine positiv signifikante Korrelation des D-MEQ Scores mit der Melatoninkonzentration im Plasma im Zeitfenster 20:30 bis 22:00 Uhr gefunden, mit Korrelationskoeffizienten nach Spearman rho zwischen 0.431 und 0.539. Demnach wiesen männliche Probanden mit hohen D-MEQ-Scores, d.h. tendenzielle Morgentypen, ab einem gegebenen Zeitpunkt entsprechend höhere Melatoninwerte im Blutplasma auf.

Verschiedene Auswertungsstrategien, die Geschlecht, Chronotypus, Melatoninprofile und die aktuelle Ausgangsstimmung an beiden Testtagen berücksichtigt haben, ergaben ein sehr komplexes Bild an Befindlichkeitsänderungen, sowohl nach Applikation des blauen Lichtes als auch während der Kontrollbedingung *dim-light*.

Für die Gesamtstichprobe wurde nach drei Stunden *dim-light* eine signifikante Zunahme der Müdigkeit, repräsentiert durch eine Abnahme des Scores in der Befindlichkeitsdimension „*Wachheit-Müdigkeit*“ des MDBF, insbesondere bei weiblichen Probanden, beobachtet. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Müdigkeitsniveau nach drei Stunden Dunkelheit (niedriger Punktwert entspricht hohe Müdigkeit) und der chronotypologischen Ausprägung (Summenscore des D-MEQ) der Probanden (Spearman rho=-0.545; p=0.003) weist jedoch darauf hin, dass die Müdigkeitsausprägung unter *dim-light* individuell sehr unterschiedlich und Chronotyp abhängig war. Erwartungsgemäß waren davon überwiegend die Indifferenztypen und moderaten Morgentypen betroffen. Die moderate Morgentypen zeigten unter

dim-light zusätzlich eine signifikante Verschlechterung in der Befindlichkeitsdimension *Gut-Schlecht* ($Z=-1.995$, $p=0.046$). Bei moderaten Abendtypen hat die *dim-light* Bedingung zu keinen signifikanten Beeinträchtigungen geführt.

Auch unter Berücksichtigung der Melatoninprofile ließ sich feststellen, dass Probanden mit einem moderaten bis starken Melatoninanstieg innerhalb der ersten drei Stunden unter *dim-light* Bedingungen („High-Melatonin“ Gruppe) eine deutliche und signifikante Beeinträchtigung ihrer Befindlichkeit (Dimension *Gut-Schlecht* ($Z=-2.023$, $p=0.043$) und *Wacheit-Müdigkeit* ($Z=-2.833$, $p=0.005$) des MDBF) verspürten, während bei den Probanden ohne Anstieg der plasmatischen Melatoninkonzentration („Low-Melatonin“ Gruppe) die Befindlichkeitstestung mit dem MDBF keine signifikanten Veränderungen anzeigte. In einer geschlechtsgetrennten Datenanalyse für die „High-Melatonin“ Gruppe konnte weiterhin festgestellt werden, dass das Müdigkeitsniveau nach drei Stunden *dim-light* nur bei männlichen, jedoch nicht bei weiblichen Probanden, in Beziehung zur Melatoninkonzentration um 21:00 und 21:30 Uhr stand (Spearman $\rho=-0.589$ und -0.685). Eine ausgeprägtere Müdigkeit gaben jene männlichen Probanden an, die ab 21:00 Uhr höhere Melatoninkonzentrationen im Plasma aufwiesen.

Aus den Ergebnissen für die Kontrollbedingung *dim-light* kann abgeleitet werden, dass für die Bewertung eines möglichen Effektes des blauen Lichtes auf die psychische Befindlichkeit respektive die Melatoninkonzentration im Plasma sowohl das biologische Geschlecht als auch Charakteristika der chronotypologischen Ausprägung zu berücksichtigen sind.

Nach der Exposition mit kurzweiligem Licht von 20:30 bis 21:30 Uhr trat bei den Probanden keine Zunahme der Müdigkeit - wie unter *dim-light* beobachtet - auf. Werden die Indifferenztypen und moderaten Morgentypen als eine Gruppe betrachtet, so zeigte sich nur bei Frauen eine signifikante Suppression der Müdigkeit durch das blaue Licht ($Z=-2.246$, $p=0.013$), bei Männern bestand lediglich ein Trend. Dieser Effekt war jedoch nicht mit einer eindeutigen Suppression der Melatonininkretion assoziiert. In einer Einzelfallanalyse konnte lediglich bei sieben (3 Männer und 4 Frauen) der 30 Probanden in der „High-Melatonin“ Gruppe eine Suppression oder Stagnation des Melatoninanstieges nach 30 Minuten Lichtexposition festgestellt werden - mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Melatonins unterhalb des Messwertes um 20:30 Uhr von durchschnittlich 20% ($Z=-3.519$, $p<0.001$).

Auch in der „Low-Melatonin Gruppe“ konnten einige wenige Probanden identifiziert werden, die einen äußerst flachen Melatoninanstieg ab 20:30 bis 22:00 Uhr aufwiesen und bei denen eine Suppression des Anstieges nach einstündiger Lichtexposition wahrscheinlich war. Die Bewertung dieser Daten erscheint jedoch als äußerst schwierig, da in keiner der statistischen Prüfungen das Signifikanzniveau erreicht wurde.

Weiterhin zeigten die moderaten Morgentypen und Indifferenztypen im Gruppenvergleich eine signifikante Besserung in der Befindlichkeitsdimension *Ruhe-Unruhe* des MDBF nach Exposition mit blauem Licht (Scorezunahme). Die Ausprägung der beruhigenden Wirkung (Scoredifferenz zwischen 22:00 und 19:00 Uhr) war nur bei Frauen signifikant mit der chronotypologischen Ausprägung (MEQ Score) assoziiert (Spearman rho=0.628, p=0.012). Demnach verspürten Frauen mit höheren MEQ-Scorewerten, also tendentielle Morgentypen, die stärkste beruhigende Wirkung.

Die signifikante positive Wirkung des blauen Lichtes auf die MDBF Dimensionen *Ruhe-Unruhe* für die Gesamtgruppe wurde weiterhin durch Einteilung der Probanden in Responder und Nonresponder näher spezifiziert. Demnach gaben 76.5% der Probanden eine beruhigende Wirkung durch das Licht an, wobei die männlichen Probanden signifikant mehr Responder aufwiesen ($\chi^2=6.368$, df=1, p=0.012).

Unter Berücksichtigung eines anderen möglichen Differenzierungskriteriums, der individuelle Stimmungslage (Befindlichkeitsskala nach von Zerssen) zu Beginn der Testung um 19:00 Uhr an jeweiligen Tag, konnte insbesondere für Probanden mit einer gedrückten bis leicht depressiven Ausgangsstimmung (Bf-S \geq 17) eine signifikante Reduktion des mittleren Skalenwertes im Sinne einer Stimmungsbesserung sowohl nach drei Stunden *dim-light* als auch nach Lichtapplikation festgestellt werden. Eine geschlechtsgetrennte Datenanalyse zeigte, dass insbesondere die weiblichen Probanden auf die Lichtapplikation reagiert haben. In der Testbedingung *blaues Licht* blieb die Stimmung der Frauen ausgeglichen oder besserte sich von gedrückt zu ausgeglichen bei 78.9%; unter *dim-light* hingegen waren es nur 47.4%. Eine konstant gute Stimmung, unabhängig von der Testbedingung, gaben die meisten Männer an.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen kleinen Mosaikstein in der gegenwärtigen Diskussion um die Möglichkeiten dar, mit Hilfe von Lichtquellen, die bevorzugt mit einem hohen kurzwelligen Anteil Licht emittieren, das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit eines Individuums zu beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von blauem Licht geringer Bestrahlungsstärke zu einer für das Alltagsleben relevanten Zeit, die Befindlichkeit beeinflussen kann. Jedoch muss einschränkend darauf verwiesen werden, dass große individuelle Unterschiede im Ansprechen auf das blaue Licht beobachtet wurden, die nicht zuletzt sowohl vom biologischen Geschlecht als auch von der Chronotypausprägung determiniert waren. Neben der angedeuteten Abhängigkeit zwischen Homöostasis sowie der circadianen Phase hinsichtlich Physiologie, Verhalten und dem Gemütszustand eines Organismus, scheint sich durch das Paradigma der allosterischen Regulation (*Allostasis*; Sterling & Eyer, 1988) im Zusammenhang mit der interventionellen Lichtapplikation ein interessantes Forschungsfeld im Hinblick auf die Stimmungslage und Schlaf/Wach-Regulation zu eröffnen. Welchen Anteil das kurzwellige Licht an der Regulation circadianer Schwankungen bei der Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit hat, bedarf weiterer Untersuchungen, in denen speziell auch die Frage geschlechtsspezifischer Unterschiede im stärkeren Maße beleuchtet werden müsste.

Zwar ist erwiesen, dass der kurzwellige spektrale Anteil des Lichtes die nächtliche Melatonininkretion supprimiert, allerdings scheint dieser Effekt geringer zu sein als ursprünglich angenommen. Die vorliegenden Ergebnisse und neuere Literaturdaten geben Hinweise, dass diese Suppression nicht bei allen Individuen und nicht in gleicher Stärke auftreten. Bemerkenswert an den vorliegenden Ergebnissen ist die Beobachtung, dass akute positive Effekte des blauen Lichtes auf Vigilanz und Wohlbefinden nicht zwangsläufig mit einer Suppression der Melatoninausschüttung assoziiert sein müssen. Dennoch scheint die individuelle chronotypologische Ausprägung zur Variabilität solcher Effekte im starken Maße beizutragen.

In der zusammenfassenden Betrachtung deutet die aktuelle Datenlage darauf hin, dass die vielfältigen nicht-visuellen Lichteffekte (NIF) über distinkte und/oder kollektive Systeme der Photorezeption und -transduktion vermittelt werden. Diese Unterschiede könnten in den Photopigmenten, neuroanatomischen Verknüpfungen und molekularbiologischen Downstream-Prozessen auf zellulärer Ebene begründet sein, die letztendlich zu den beobachteten Differenzen hinsichtlich der Sensitivität

gegenüber Beleuchtungsstärke und –dauer sowie spektraler Eigenschaften des Lichtes und deren zeitlichen Dynamik führt. Die Erforschung dieses konzertierten Geschehens stellt auch für die Zukunft eine große Herausforderung dar.

6 Literaturverzeichnis

- Achermann P. Technical note: a problem with identifying nonlinear interactions of circadian and homeostatic processes. *J Biol Rhythms* 1999;14(6):602-3.
- Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med* 2004;75(3 Suppl):A37-43.
- Ackermann K, Bux R, Rub U, Korf HW, Kauert G, Stehle JH. Characterization of human melatonin synthesis using autoptic pineal tissue. *Endocrinology* 2006;147(7):3235-42.
- Ackermann K, Stehle JH. Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int* 2006;23(1-2):369-79.
- Adan A, Almirall H. The influence of age, work schedule and personality on morningness dimension. *Int J Psychophysiol* 1992;12(2):95-9.
- Adan A, Guardia J. Circadian variations of self-reported activation: a multidimensional approach. *Chronobiologia* 1993;20(3-4):233-44.
- Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int* 2002;19(4):709-20.
- Adan A, Sanchez-Turet M. Gender differences in diurnal variations of subjective activation and mood. *Chronobiol Int* 2001;18(3):491-502.
- Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008;10(2):271-5.
- Akerstedt T, Folkard S, Portin C. Predictions from the three-process model of alertness. *Aviat Space Environ Med* 2004;75(3 Suppl):A75-83.
- Akerstedt T, Froberg JE. Interindividual differences in circadian patterns of catecholamine excretion, body temperature, performance, and subjective arousal. *Biol Psychol* 1976;4(4):277-92.
- Annex A to joint CELMA / ELC Guide on LED related standards: Photobiological safety of LED lamps and lamp systems. 1st Edition, Nov. 2009.
- Appelbaum L, Toyama R, Dawid IB, Klein DC, Baler R, Gothilf Y. Zebrafish serotonin-N-acetyltransferase-2 gene regulation: pineal-restrictive downstream module contains a functional E-box and three photoreceptor conserved elements. *Mol Endocrinol* 2004;18(5):1210-21.
- Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, von Schantz M. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003;26(4):413-5.
- Aschoff J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960;25(11-28).
- Aschoff J. Circadian Rhythms in Man. *Science* 1965;148(1427-32).
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001;4(7):732-8.
- Axelrod J, Wurtman RJ, Chu EW. Effects of Melatonin, a Pineal Substance, on the Rat Ovary. *Science* 1963;140(3565):378.
- Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 1991;50(3):583-8.
- Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res* 2000;9(2):117-27.
- Barlow RB, Jr., Verrillo RT. Brightness sensation in a ganzfeld. *Vision Res* 1976;16(11):1291-7.
- Bassi CJ, Powers MK. Daily fluctuations in the detectability of dim lights by humans. *Physiol Behav* 1986;38(6):871-7.
- Beersma DG. Models of human sleep regulation. *Sleep Med Rev* 1998;2(1):31-43.
- Belenky MA, Smeraski CA, Provencio I, Sollars PJ, Pickard GE. Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses. *J Comp Neurol* 2003;460(3):380-93.

- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, Smeraldi E. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B(1):23-6.
- Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, Parry BL, Revell VL. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4:66–69.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1070-3.
- Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch* 2007;454(5):849-55.
- Biehl B, Dangel S, Reiser A. Profile of Mood States. In: CIPS (Collegium Internationale Psychiatricae Salarum) (Hrsg.), Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz, 1986.
- Birch DG, Berson EL, Sandberg MA. Diurnal rhythm in the human rod ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(2):236-8.
- BGI 5006, Berufsgenossenschaftliche Information für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Expositionsgrenzwerte für künstliche optische Strahlung. Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik 2004:17-18.
- Birchler-Pedross A, Schroder CM, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Schnitzler-Sack C, Wirz-Justice A, Cajochen C. Subjective well-being is modulated by circadian phase, sleep pressure, age, and gender. *J Biol Rhythms* 2009;24(3):232-42.
- Biss RK, Hasher L. Happy as a lark: morning-type younger and older adults are higher in positive affect. *Emotion*. 2012;12(3):437-41.
- Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard S, Minors DS, Totterdell P, Waterhouse JM. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(2):145-52.
- Bojkowski CJ, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33(4):435-44.
- Bonnet MH. Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. *Psychophysiology* 1986;23:263–271.
- Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia. *Sleep* 1996;19(6):453-61.
- Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1(3):195-204.
- Borbely AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1999;14(6):557-68.
- Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51(5):483-95.
- Boyce P, Kennaway DJ. Effects of light on melatonin production. *Biol Psychiatry* 1987;22(4):473-8.
- Brainard GC, Lewy AJ, Menaker M, Fredrickson RH, Miller LS, Weleber RG, Cassone V, Hudson D. Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of plasma melatonin in human volunteers. *Brain Res*. 1988;454(1-2):212-8.
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001;21(16):6405-12.
- Brendel DH, Reynolds CF, 3rd, Jennings JR, Hoch CC, Monk TH, Berman SR, Hall FT, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep stage physiology, mood, and vigilance responses to total sleep deprivation in healthy 80-year-olds and 20-year-olds. *Psychophysiology* 1990;27(6):677-85.
- Brown SA, Kunz D, Dumas A, Westermark PO, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A, Herzel H, Kramer A. Molecular insights into human daily behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(5):1602-7.
- Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002;47(10):2336-48.
- Bunnell DE, Treiber SP, Phillips NH, Berger RJ. Effects of evening bright light exposure on melatonin, body temperature and sleep. *J Sleep Res* 1992;1(1):17-23.
- Burgess HJ, Eastman CI. Short nights reduce light-induced circadian phase delays in humans. *Sleep* 2006;29(1):25-30.
- Burgess HJ, Fogg LF. Individual Differences in the Amount and Timing of Salivary Melatonin Secretion. 2008; PLoS ONE 3(8): e3055. doi:10.1371/journal.pone.0003055

- Burgess HJ, Eastman CI. The dim light melatonin onset following fixed and free sleep schedules. *J Sleep Res*. 2005 Sep;14(3):229-37.
- Caci H, Deschaux O, Adan A, Natale V. Comparing three morningness scales: age and gender effects, structure and cut-off criteria. *Sleep Med*. 2009 Feb;10(2):240-5. Epub 2008 Apr 1.
- Cajochen C, Dijk DJ, Borbély AA. Dynamics of EEG slow-wave activity and core body temperature in human sleep after exposure to bright light. *Sleep* 1992;15(4):337-43.
- Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K, Graw P, Wirz-Justice A. EEG and subjective sleepiness during extended wakefulness in seasonal affective disorder: circadian and homeostatic influences. *Biol Psychiatry* 2000;47(7):610-7.
- Cajochen C, Krauchi K, Danilenko KV, Wirz-Justice A. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res* 1998;7(3):145-57.
- Cajochen C, Munch M, Kobińska S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgul S, Wirz-Justice A. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1311-6.
- Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA, Dijk DJ. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res* 2000;115(1):75-83.
- Caldwell JA, Jr., LeDuc PA. Gender influences on performance, mood and recovery sleep in fatigued aviators. *Ergonomics* 1998;41(12):1757-70.
- Campbell SS, Dawson D. Enhancement of nighttime alertness and performance with bright ambient light. *Physiol Behav* 1990;48(2):317-20.
- Campbell SS, Dijk DJ, Boulos Z, Eastman CI, Lewy AJ, Terman M. Light treatment for sleep disorders: consensus report. III. Alerting and activating effects. *J Biol Rhythms* 1995;10(2):129-32.
- Cardinali DP, Rosner JM. Metabolism of serotonin by the rat retina in vitro. *J Neurochem* 1971;18:1769-1770.
- Carneiro BT, Araujo JF. The food-entrainable oscillator: a network of interconnected brain structures entrained by humoral signals? *Chronobiol Int* 2009;26(7):1273-89.
- Carpén JD, Archer SN, Skene DJ, Smits M, von Schantz M. A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference. *J Sleep Res* 2005;14(3):293-7.
- Carpén JD, von Schantz M, Smits M, Skene DJ, Archer SN. A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. *J Hum Genet* 2006;51(12):1122-5.
- Carrier J, Monk TH. Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int* 2000;17(6):719-32.
- Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *J Sleep Res* 1997;6(4):230-7.
- Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms* 1997;12(3):278-89.
- Chang AM, Scheer FA, Czeisler CA. The human circadian system adapts to prior photic history. *J Physiol* 2011; 589:1095-1102.
- Chellappa SL, Steiner R, Blattner P, Oelhafen P, Götz T, et al. Non-Visual Effects of Light on Melatonin, Alertness and Cognitive Performance: Can Blue-Enriched Light Keep Us Alert? 2011; PLoS ONE 6(1):e16429. doi:10.1371/journal.pone.0016429
- Chelminski I, Ferraro FR, Petros TV, Plaud JJ. An analysis of the "eveningness-morningness" dimension in "depressive" college students. *J Affect Disord* 1999;52(1-3):19-29.
- Choi BH, Chae HD, Park TJ, Oh J, Lim J, Kang SS, Ha H, Kim KT. Protein kinase C regulates the activity and stability of serotonin N-acetyltransferase. *J Neurochem* 2004;90(2):442-54.
- Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci* 2002;22(3):977-90.
- Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J Neurosci* 2003;23(33):10691-702.
- Clark LA, Watson D, Leeka J. Diurnal variation in the Positive Affects. *Motivation and Emotion* 1989;13(3):205-234.

- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9(1):11-24.
- Clodore M, Foret J, Benoit O. Diurnal variation in subjective and objective measures of sleepiness: the effects of sleep reduction and circadian type. *Chronobiol Int* 1986;3(4):255-63.
- Clodore M, Foret J, Benoit O, Touitou Y, Aguirre A, Bouard G, Touitou C. Psychophysiological effects of early morning bright light exposure in young adults. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15(3):193-205.
- Collarini EJ, Oxender DL. Mechanisms of transport of amino acids across membranes. *Annu Rev Nutr* 1987;7(75-90).
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284(5423):2177-81.
- Daan S, Beersma DG, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984;246(2 Pt 2):R161-83.
- Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 2005;433(7027):749-54.
- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14(23):2950-61.
- Daurat A, Aguirre A, Foret J, Gonnet P, Keromes A, Benoit O. Bright light affects alertness and performance rhythms during a 24-h constant routine. *Physiol Behav* 1993;53(5):929-36.
- Daurat A, Foret J, Benoit O, Mauco G. Bright light during nighttime: effects on the circadian regulation of alertness and performance. *Biol Signals Recept* 2000;9(6):309-18.
- Deurveilher S, Burns J, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to the ventrolateral preoptic nucleus: a dual tract-tracing study in rat. *Eur J Neurosci* 2002;16(7):1195-213.
- Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* 2005;130(1):165-83.
- Devold O, Barlinhaug E, Backer JE. [Sleep disorders during midwinter in the far north.]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1957;77(19):836-7.
- Dijk DJ, Cajochen C, Borbely AA. Effect of a single 3-hour exposure to bright light on core body temperature and sleep in humans. *Neurosci Lett* 1991;121(1-2):59-62.
- Dijk DJ, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):627-35.
- Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15(5 Pt 1):3526-38.
- Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J Sleep Res* 1992;1(2):112-7.
- Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol Int* 2000;17(3):285-311.
- Dijk DJ, Hayes B, Czeisler CA. Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Res* 1993;626(1-2):190-9.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 1997 Apr;20(4):267-77.
- Dkhissi-Benyahya O, Rieux C, Hut RA, Cooper HM. Immunohistochemical evidence of a melanopsin cone in human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1636-41.
- Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *J Affect Disord* 1991;23(2):93-8.
- Driver HS, Baker FC. Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev*. 1998 Nov;2(4):213-29.

- DSM. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. ed., text revision). Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Dubocovich ML, Delagrange P, Olcese J. Melatonin receptors, introductory chapter. Last modified on 2009-05-08. Accessed on 2010-02-25. IUPHAR database (IUPHAR-DB).
- Duffy JF, Czeisler CA. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett* 2002;318(3):117-20.
- Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol* 1996;495 (Pt 1):289-97.
- Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci* 2001;115(4):895-9.
- Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP Jr, Czeisler CA. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;13;108 Suppl 3:15602-8.
- Dyda F, Klein DC, Hickman AB. GCN5-related N-acetyltransferases: a structural overview. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2000;29(81-103).
- Elliot AJ, Maier MA, Moller AC, Friedman R, Meinhardt J. Color and psychological functioning: the effect of red on performance attainment. *J Exp Psychol Gen* 2007;136(1):154-68.
- Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy AJ. Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. *Chronobiol Int* 2009;26(3):474-93.
- Felig P, Marliss E, Pozefsky T, Cahill GF, Jr. Amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis in man. *Am J Clin Nutr* 1970;23(7):986-92.
- Fernstrom JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 1983;63(2):484-546.
- Figueiro MG, Bullough JD, Bierman A, Fay CR, Rea MS. On light as an alerting stimulus at night. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2007;67(2):171-8.
- Figueiro MG, Bierman A, Bullough JD, Rea MS. A personal light-treatment device for improving sleep quality in the elderly: dynamics of nocturnal melatonin suppression at two exposure levels. *Chronobiol Int*. 2009a May;26(4):726-39.
- Figueiro MG, Bierman A, Plitnick B, Rea MS. Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night. *BMC Neurosci* 2009b;10(105).
- Fitzpatrick PF. Mechanism of aromatic amino acid hydroxylation. *Biochemistry* 2003;42(48):14083-91.
- Foret J, Benoit O, Royant-Parola S. Sleep schedules and peak times of oral temperature and alertness in morning and evening 'types'. *Ergonomics* 1982;25(9):821-7.
- Foster RG, Hankins MW. Non-rod, non-cone photoreception in the vertebrates. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(6):507-27.
- Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(1):E11-22.
- Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Munoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 1999;284(5413):502-4.
- Fu Y, Liao HW, Do MT, Yau KW. Non-image-forming ocular photoreception in vertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15(4):415-22.
- Fu Y, Zhong H, Wang MH, Luo DG, Liao HW, Maeda H, Hattar S, Frishman LJ, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells detect light with a vitamin A-based photopigment, melanopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(29):10339-44.
- Gaddy JR, Rollag MD, Brainard GC. Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1398-1401.
- Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(2):139-48.
- Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res* 2002;309(1):127-37.

- Ganguly S, Gastel JA, Weller JL, Schwartz C, Jaffe H, Namboodiri MA, Coon SL, Hickman AB, Rollag M, Obsil T, Beauverger P, Ferry G, Boutin JA, Klein DC. Role of a pineal cAMP-operated arylalkylamine N-acetyltransferase/14-3-3-binding switch in melatonin synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(14):8083-8.
- Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, Babiss LA, Heymsfield SB, Turner JB, Zammit GK, Pickering TG. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am J Hypertens* 2010;23(1):62-9.
- Gasyna EM, Rezaei KA, Mieler WF, Rezaei KA. Blue Light Induces Apoptosis in Human Fetal Retinal Pigment Epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 248.
- Gau SF, Soong WT. The transition of sleep-wake patterns in early adolescence. *Sleep* 2003;26(4):449-54.
- Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res* 2002;11(3):191-9.
- Gibertini M, Graham C, Cook MR. Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm. *Biol Psychol*. 1999 May;50(1):19-33.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. *Sleep*. 1994 Apr;17(3):236-41.
- Gillin JC, Kripke DF, Janowsky DS, Risch SC. Effects of brief naps on mood and sleep in sleep-deprived depressed patients. *Psychiatry Res* 1989;27(3):253-65.
- Glickman G, Hanifin JP, Rollag MD, Wang J, Cooper H, Brainard GC. Inferior retinal light exposure is more effective than superior retinal exposure in suppressing melatonin in humans. *J Biol Rhythms*. 2003 Feb;18(1):71-9.
- Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry*. 2006 Mar 15;59(6):502-7. Epub 2005 Sep 13.
- Goethe JW. *Farbenlehre*. In: *Sämtliche Werke. Briefe, Tagebücher und Gespräche*. Wenzel M. Erste Abteilung, Band 23/I, Frankfurt am Main: Deutscher Klassik Verlag, 1991;§779:252.
- Goldstein, K. Some experimental observations concerning the influence of colors on the function of the organism. *Occupational Therapy and Rehabilitation* 1942;21:147-151.
- Gooley JJ, Lu J, Chou TC, Scammell TE, Saper CB. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat Neurosci* 2001;4(12):1165.
- Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci* 2003;23(18):7093-106.
- Gooley JJ, Rajaratnam SM, Brainard GC, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci Transl Med* 2010 May 12;2(31):31ra33.
- Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, Dumont M. Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms* 2007;22(2):151-8.
- Grenett HE, Ledley FD, Reed LL, Woo SL. Full-length cDNA for rabbit tryptophan hydroxylase: functional domains and evolution of aromatic amino acid hydroxylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(16):5530-4.
- Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P. The Validity of a German Version of the Morningness-Eveningness-Questionnaire developed by Horne and Östberg. *Somnologie* 2001;5:71-80.
- Griefahn B, Kuenemund C, Robens S. Shifts of the hormonal rhythms of melatonin and cortisol after a 4 h bright-light pulse in different diurnal types. *Chronobiol Int*. 2006;23(3):659-73.
- Hankins MW, Lucas RJ. The primary visual pathway in humans is regulated according to long-term light exposure through the action of a nonclassical photopigment. *Curr Biol* 2002;12(3):191-8.
- Hannibal J. Regulation of melanopsin expression. *Chronobiol Int* 2006;23(1-2):159-66.
- Hannibal J, Hindersson P, Ostergaard J, Georg B, Heegaard S, Larsen PJ, Fahrenkrug J. Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(11):4202-9.
- Hansen V, Jacobsen BK, Husby R. Mental distress during winter. An epidemiologic study of 7759 adults north of Arctic Circle. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):137-41.

- Hansen V, Lund E, Smith-Sivertsen T. Self-reported mental distress under the shifting daylight in the high north. *Psychol Med* 1998;28(2):447-52.
- Hansen V, Skre I, Lund E. What is this thing called "SAD"? A critique of the concept of Seasonal Affective Disorder. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2008;17(2):120-7.
- Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more - occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci* 2008.
- Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, Rosenthal NE. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *J Psychiatr Res* 1991;25(3):75-87.
- Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW, Berson DM. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol* 2006;497(3):326-49.
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002;295(5557):1065-70.
- Healy D. Rhythm and blues. Neurochemical, neuropharmacological and neuropsychological implications of a hypothesis of circadian rhythm dysfunction in the affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3):271-85.
- Hebert M, Martin SK, Lee C, Eastman CI. The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res* 2002;33(4):198-203.
- Heimann H, Bobon-Schrod H, Schmocker AM, Bobon DP. Auto-évaluation de l'humeur par une liste d'adjectifs, la „Befindlichkeits-Skala“ (BS) de Zerssen. *Encéphale* 1975;1:165-183.
- Hellpach W. Klima und Seelenleben. In: *Die Geopsychischen Erscheinungen*. 3. Auflage, Leipzig: Wilhelm Engelmann Verlag, 1923:291-301.
- Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirokane-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem* 2002;277(46):44244-51.
- Ho AK, Chik CL, Klein DC. Permissive role of calcium in alpha 1-adrenergic stimulation of pineal phosphatidylinositol phosphodiesterase (phospholipase C) activity. *J Pineal Res* 1988;5(6):553-64.
- Horne JA, Brass CG, Pettitt AN. Circadian performance differences between morning and evening "types". *Ergonomics* 1980;23(1):29-36.
- Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4(2):97-110.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia* 1993;49(8):665-70.
- Huether G, Messner M, Rodenbeck A, Hardeland R. Effect of continuous melatonin infusions on steady-state plasma melatonin levels in rats under near physiological conditions. *J Pineal Res* 1998;24(3):146-51.
- Husby R, Lingjaerde O. Prevalence of reported sleeplessness in northern Norway in relation to sex, age and season. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(6):542-7.
- ICD. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision). Geneva: World Health Organisation, 2007.
- ICNIRP, Guidelines on Limits of Exposure to Broad-Band Incoherent Optical Radiation (0.38 to 3µm). *Health Physics* 1997;73(3):539-554.
- Internationale Beleuchtungskommission. Photobiologische Sicherheit von Lampen und Lampensystemen. Norm CIE S009/G:2002 sowie IEC 62471:2006 modifiziert.
- Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005;2(5):297-307.
- Ishihara K, Miyake S, Miyasita A, Miyata Y. Morningness-eveningness preference and sleep habits in Japanese office workers of different ages. *Chronobiologia* 1992;19(1-2):9-16.
- Ishihara K, Miyasita A, Inugami M, Fukuda K, Miyata Y. Differences in sleep-wake habits and EEG sleep variables between active morning and evening subjects. *Sleep* 1987;10(4):330-42.
- Janke W, Debus G. Die Eigenschaftswörterliste (EWL). Göttingen: Hogrefe, 1978.
- Jankowski KS, Ciarkowska W. Diurnal variation in energetic arousal, tense arousal, and hedonic tone in extreme morning and evening types. *Chronobiol Int* 2008;25(4):577-95.

- Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD, Brainard GC. Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms* 2006;21(5):394-404.
- Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kieseppa T, Lichtermann D, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Nilsson LG, Kasper S, Peltonen L, Adolfsson R, Schalling M, Partonen T. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):734-9.
- Kantermann T, Forstner S, Halle M, Schlangen L, Roenneberg T, et al. The Stimulating Effect of Bright Light on Physical Performance Depends on Internal Time. 2012 *PLoS ONE* 7(7): e40655. doi:10.1371/journal.pone.0040655
- Kappers JA. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1960;52(163-215).
- Karolczak M, Korf HW, Stehle JH. The rhythm and blues of gene expression in the rodent pineal gland. *Endocrine* 2005;27(2):89-100.
- Kasper S. [Seasons and affective state in the general population. A multiphase study of epidemiology, biology and therapeutic response (phototherapy) of seasonal affective changes]. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser* 1991;66(1-140).
- Kerkhof GA. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biol Psychol* 1985;20(2):83-112.
- Kerkhof GA. The 24-hour variation of mood differs between morning- and evening-type individuals. *Percept Mot Skills* 1998;86(1):264-6.
- Kerkhof GA, Lancel M. EEG slow wave activity, REM sleep, and rectal temperature during night and day sleep in morning-type and evening-type subjects. *Psychophysiology* 1991;28(6):678-88.
- Kerkhof GA, Van Dongen HP. Morning-type and evening-type individuals differ in the phase position of their endogenous circadian oscillator. *Neurosci Lett* 1996;218(3):153-6.
- Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003;549(Pt 3):945-52.
- Kinoshita M, Komatsu H. Neural representation of the luminance and brightness of a uniform surface in the macaque primary visual cortex. *J Neurophysiol* 2001;86(5):2559-70.
- Klein DC. Serotonin N-acetyltransferase. A personal historical perspective. *Adv Exp Med Biol* 1999;460(5-16).
- Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *J Biol Chem* 2007;282(7):4233-7.
- Klein DC, Ganguly S, Coon S, Weller JL, Obsil T, Hickman A, Dyda F. 14-3-3 Proteins and photoneuroendocrine transduction: role in controlling the daily rhythm in melatonin. *Biochem Soc Trans* 2002;30(4):365-73.
- Klein DC, Ganguly S, Coon SL, Shi Q, Gaildrat P, Morin F, Weller JL, Obsil T, Hickman A, Dyda F. 14-3-3 proteins in pineal photoneuroendocrine transduction: how many roles? *J Neuroendocrinol* 2003;15(4):370-7.
- Klerman EB, Dijk DJ, Kronauer RE, Czeisler CA. Simulations of light effects on the human circadian pacemaker: implications for assessment of intrinsic period. *Am J Physiol* 1996;270(1 Pt 2):R271-82.
- Knoblauch V, Krauchi K, Renz C, Wirz-Justice A, Cajochen C. Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cereb Cortex* 2002;12(10):1092-100.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Czesnikiewicz-Guzik M, Kwiecien S, Brzozowski T, Bubenik GA, Pawlik WW. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* 2007;58(3):381-405.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007;58(Suppl 6):23-52.
- Koorengel KM, Beersma DG, den Boer JA, van den Hoofdakker RH. Mood regulation in seasonal affective disorder patients and healthy controls studied in forced desynchrony. *Psychiatry Res* 2003;117(1):57-74.
- Korczak AL, Martynhak BJ, Pedrazzoli M, Brito AF, Louzada FM. Influence of chronotype and social zeitgebers on sleep/wake patterns. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(10):914-9.
- Korf HW, Møller M. The innervation of the mammalian pineal gland with special reference to central pinealopetal projections. *Pineal Res Rev* 1984;2:41-86.

- Korf HW. Evolution of melatonin-producing pinealocytes. *Adv Exp Med Biol* 1999;460:17-29.
- Koyanagi M, Kubokawa K, Tsukamoto H, Shichida Y, Terakita A. Cephalochordate melanopsin: evolutionary linkage between invertebrate visual cells and vertebrate photosensitive retinal ganglion cells. *Curr Biol* 2005;15(11):1065-9.
- Kvetnoy IM, Ingel IE, Kvetnaia TV, Malinovskaya NK, Rapoport SI, Raikhlin NT, et al. Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23:121-32.
- Lange J. Die endogenen und reaktiven Gemütskrankungen und die manisch-depressive Konstitution. In: Bumke O ed. *Handbuch der Geisteskrankheiten. Band VI, Spezieller Teil II*, Berlin: Julius Springer Verlag, 1928:217.
- Larsen RJ. Individual differences in circadian activity rhythm and personality. *Personality and Individual Differences.* 1985;6(3):305-311.
- Lasko TA, Kripke DF, Elliot JA. Melatonin suppression by illumination of upper and lower visual fields. *J Biol Rhythms.* 1999;14(2):122-5.
- Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Rathouz PJ, Hulley SB, Sidney S, Liu K. Objectively measured sleep characteristics among early-middle-aged adults: the CARDIA study. *Am J Epidemiol* 2006;164(1):5-16.
- Lavoie S, Paquet J, Selmaoui B, Rufiange M, Dumont M. Vigilance levels during and after bright light exposure in the first half of the night. *Chronobiol Int* 2003;20(6):1019-38.
- Lerner AB, Case JD. Pigment cell regulatory factors. *J Invest Dermatol* 1959;32:211-21.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960;235:1992-7.
- Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int.* 1989;6(1):93-102.
- Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992;9(5):380-92.
- Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, Moffit MT, Sack RL. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int* 1998;15(1):71-83.
- Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms* 1999;14(3):227-36.
- Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA. Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1496-8.
- Lewy AJ, Rough JN, Songer JB, Mishra N, Yuhua K, Emens JS. The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(3):291-300.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210(4475):1267-9.
- Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4502-5.
- Lockley SW, Evans EE, Scheer FA, Brainard GC, Czeisler CA, Aeschbach D. Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 2006 Feb;29(2):161-8.
- Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:407-41.
- Lu J, Shiromani P, Saper CB. Retinal input to the sleep-active ventrolateral preoptic nucleus in the rat. *Neuroscience* 1999;93(1):209-14.
- Lucas RJ, Freedman MS, Muñoz M, Garcia-Fernández JM, Foster RG. Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science.* 1999 Apr 16;284(5413):505-7.
- Lucas RJ. Chromophore regeneration: melanopsin does its own thing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(27):10153-4.
- Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci* 2001;4(6):621-6.

- Lund E, Hansen V. Responses to the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire in different seasons. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):316-8.
- Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(3):176-84.
- Magnusson A, Axelsson J. The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):947-51.
- Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med* 2005;37(3):196-205.
- Manz B, Seidel A, Alexander H, Wagner B, Vollrath L, Zimmermann G, Wiedemann K, Pollow K. Development and validation of a radioimmunoassay for serum melatonin. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:797-802.
- Martin SK, Eastman CI. Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset. *Chronobiol Int* 2002;19(4):695-707.
- Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;425):7-28.
- Marx H. Zur Klinik des Hypophysenzwischenhirnsystems. 2. Mitteilung "Hypophysäre Insuffizienz" bei Lichtmangel. *Klinische Wochenschrift* 1946;24/25:18-21.
- Matchock RL, Mordkoff JT. Chronotype and time-of-day influences on the alerting, orienting, and executive components of attention. *Exp Brain Res* 2009;192(2):189-98.
- Matthews G. Morningness-eveningness as a dimension of personality: Trait, state, and psychophysiological correlates. *European Journal of Personality*. 1988;2:277-293.
- McCord CP, Allen FP. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 1917;23:207-24.
- McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin response to light at different times of the night. *Psychoneuroendocrinology* 1989a;14(3):187-93
- McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res*. 1989b;6(2):149-56.
- McNair DM, Lorr M, Doppleman LF. EITS – Manual for Profile of Mood States. San Diego, California: Educational and Industrial Testing Service, 1971.
- Melyan Z, Tartelin EE, Bellingham J, Lucas RJ, Hankins MW. Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature* 2005;433(7027):741-5.
- Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999;53(1):35-48.
- Messner M, Hardeland R, Rodenbeck A, Huether G. Effect of continuous melatonin infusions on steady-state plasma melatonin levels, metabolic fate and tissue retention in rats under near physiological conditions. *Adv Exp Med Biol* 1999;467(303-13).
- Meyer-Bernstein EL, Morin LP. Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 1996;16(6):2097-111.
- Mills PR, Tomkins SC, Schlangen LJM. The effect of high correlated colour temperature office lighting on employee wellbeing and work performance. *J Circadian Rhythms* 2007;5:2.
- Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004;79(3):533-56.
- Molina TA, Burgess HJ. Calculating the dim light melatonin onset: the impact of threshold and sampling rate. *Chronobiol Int*. 2011 Oct;28(8):714-8. Epub 2011 Aug 8.
- Moller HJ, Devins GM, Shen J, Shapiro CM. Sleepiness is not the inverse of alertness: Evidence from four sleep disorder patient groups. *Experimental Brain Research* 2006;173: 258-266.
- Mollon JD. "Tho' she kneel'd in that place where they grew..." The uses and origins of primate colour vision. *J Exp Biol* 1989;146(21-38).
- Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *J Sleep Res* 2006;15(2):162-6.

- Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Difference in sleep regulation between morning and evening circadian types as indexed by antero-posterior analyses of the sleep EEG. *Eur J Neurosci* 2006;23(2):497-504.
- Mongrain V, Dumont M. Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types. *Sleep* 2007;30(6):773-80.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Berga SL, Jarrett DB, Begley AE, Kupfer DJ. Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J Sleep Res* 1997;6(1):9-18.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Jarrett DB, Kupfer DJ. Rhythmic vs homeostatic influences on mood, activation, and performance in young and old men. *J Gerontol* 1992;47(4):221-7.
- Monteleone P, Esposito G, La Rocca A, Maj M. Does bright light suppress nocturnal melatonin secretion more in women than men? *J Neural Transm Gen Sect* 1995;102(1):75-80.
- Moog R. Morning-evening types and shift work. A questionnaire study. In: Reinberg A, Vieux N, Andlauer P (eds): *night and shift work: Biological and social aspects*. Pergamon Press Oxford, 1981:481-488.
- Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972;42(1):201-6.
- Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol* 1972;146(1):1-14.
- Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004;1010(1-2):169-73.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1(4):455-73.
- Munoz E, Brewer M, Baler R. Modulation of BMAL/CLOCK/E-Box complex activity by a CT-rich cis-acting element. *Mol Cell Endocrinol* 2006;252(1-2):74-81.
- Murray G, Allen NB, Trinder J. Mood and the circadian system: investigation of a circadian component in positive affect. *Chronobiol Int* 2002;19(6):1151-69.
- Murray G, Nicholas CL, Kleiman J, Dwyer R, Carrington MJ, Allen NB, Trinder J. Nature's clocks and human mood: the circadian system modulates reward motivation. *Emotion*. 2009 Oct;9(5):705-16.
- Myers BL, Badia P. Immediate effects of different light intensities on body temperature and alertness. *Physiol Behav* 1993;54(1):199-202.
- Natale V, Cicogna P. Morningness-eveningness dimension: is it really a continuum? *Personality and Individual Differences*. 2002;32(5):809-816.
- Natale V, Adan A, Fabbri M. Season of birth, gender, and social-cultural effects on sleep timing preferences in humans. *Sleep* 2009;32(3):423-6.
- Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. The effect of dim light on suppression of nocturnal melatonin in healthy women and men. *J Neural Transm* 1997;104(6-7):643-8.
- Nathan PJ, Wyndham EL, Burrows GD, Norman TR. The effect of gender on the melatonin suppression by light: a dose response relationship. *J Neural Transm* 2000;107(3):271-9.
- Nezami. In: *Die sieben Geschichten der sieben Prinzessinnen*. Aus dem Persischen von Rudolf Gelpke, Zürich: Manesse Verlag, 1959.
- Nilssen O, Brenn T, Hoyer G, Lipton R, Boiko J, Tkatchev A. Self-reported seasonal variation in depression at 78 degree north. The Svalbard Study. *Int J Circumpolar Health* 1999;58(1):14-23.
- Obersteiner H. *Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane im gesunden und kranken Zustande*. Leipzig: F. Deuticke Verlag, 1888.
- Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal structure of the 14-3-3zeta:serotonin N-acetyltransferase complex. a role for scaffolding in enzyme regulation. *Cell* 2001;105(2):257-67.
- Ong JC, Huang JS, Kuo TF, Manber R. Characteristics of insomniacs with self-reported morning and evening chronotypes. *J Clin Sleep Med* 2007;3(3):289-94.
- Pagani L, Semenova EA, Moriggi E, Revell VL, Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ, Meier F, Izakovic J, Wirz-Justice A, Cajochen C, Sergeeva OJ, Cheresiz SV, Danilenko KV, Eckert A, Brown SA. The Physiological Period Length of the Human Circadian Clock *In Vivo* Is Directly Proportional to Period in Human Fibroblasts. *PLoS One* 2010;5(10):e13376.

- Paine SJ, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms* 2006;21(1):68-76.
- Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, Kayumov L. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):1-11. Epub 2006 Aug 1.
- Park YM, Matsumoto K, Seo YJ, Kang MJ, Nagashima H. Changes of sleep or waking habits by age and sex in Japanese. *Percept Mot Skills* 2002;94(3 Pt 2):1199-213.
- Partonen T, Lonnqvist J. Seasonal affective disorder. *Lancet* 1998;352(9137):1369-74.
- Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses*. 2004;63(4):588-96.
- Perez-Leon JA, Warren EJ, Allen CN, Robinson DW, Lane Brown R. Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Eur J Neurosci* 2006;24(4):1117-23.
- Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. Diurnal mood variation in major depressive disorder. *Emotion*. 2006 Aug;6(3):383-91.
- Phipps-Nelson J, Redman JR, Dijk DJ, Rajaratnam SM. Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep* 2003;26(6):695-700.
- Phipps-Nelson J, Redman JR, Schlangen LJ, Rajaratnam SM. Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing. *Chronobiol Int* 2009;26(5):891-912.
- Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 1996;19(4):318-26.
- Pittendrigh CS. The photoperiodic phenomena: seasonal modulation of the "day within". *J Biol Rhythms* 1988;3(2):173-88.
- Pomplun M, Silva EJ, Ronda JM, Cain SW, Münch MY, Czeisler CA, Duffy JF. The effects of circadian phase, time awake, and imposed sleep restriction on performing complex visual tasks: Evidence from comparative visual search. *J Vis* 2012;12(7):14,1-19.
- Potkin SG, Zetin M, Stamenkovic V, Kripke D, Bunney WE, Jr. Seasonal affective disorder: prevalence varies with latitude and climate. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(Suppl 4):181-3.
- Provencio I, Cooper HM, Foster RG. Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: implications for circadian photoentrainment. *J Comp Neurol* 1998;395(4):417-39.
- Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(1):340-5.
- Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 2000;20(2):600-5.
- Quay WB. Indole derivatives of pineal and related neural and retinal tissues. *Pharmacol Rev* 1965;17:321-45.
- Rea MS, Figueiro MG, Bullough JD, Bierman A. A model of phototransduction by the human circadian system. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;50(2):213-28.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12(2):151-80.
- Reiter RJ, Steinlechner S, Richardson BA, King TS. Differential response of pineal melatonin levels to light at night in laboratory-raised and wild-captured 13-lined ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*). *Life Sci* 1983;32(23):2625-9.
- Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D, Sainz RM, Mayo JC, Ramos S. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol Signals Recept* 1999;8(1-2):56-63.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod* 2009;81(3):445-56.
- Remé CE, Wenzel A, Grimm C, Iseli HP. Mechanisms of blue light induced retinal degeneration and the potential relevance for age-related macular degeneration. *Chronobiol Int* 2003;20:1186-1187.
- Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):528-31.

- Revell VL, Arendt J, Fogg LF, Skene DJ. Alerting effects of light are sensitive to very short wavelengths. *Neurosci Lett* 2006;399(1-2):96-100.
- Rodenbeck A, Cohrs S, Jordan W, Wortelboer U, Eckart R. Zusammenhang zwischen Schlafqualität, Morgen- und Tagesbefindlichkeit bei schlafgestörten Patienten. *Somnologie* 2001;5(4):129.
- Roenneberg T, Mewes M. Life before the clock: modeling circadian evolution. *J Biol Rhythms* 2002;17(6):495-505.
- Roenneberg T, Daan S, Mewes M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18(3):183-94.
- Roenneberg T, Mewes M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol* 2003;13(5):198-207.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mewes M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18(1):80-90.
- Roenneberg T, Kuehne T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Mewes M. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol* 2004;14(24):1038-9.
- Roenneberg T, Kumar CJ, Mewes M. The human circadian clock entrains to sun time. *Curr Biol* 2007;17(2):44-5.
- Roenneberg T, Kuehne T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Mewes M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):429-38.
- Roenneberg T, Chua EJ, Bernardo R, Mendoza E. Modelling biological rhythms. *Curr Biol* 2008;18(17):R826-R35.
- Rollag MD, Berson DM, Provencio I. Melanopsin, ganglion-cell photoreceptors, and mammalian photoentrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18(3):227-34.
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990;31(2):131-44.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
- Rosenthal NE, Bradt GH, Wehr TA. Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. National Institute of Mental Health. Bethesda, MD. 1987.
- Rosenthal R, Rubin D. Interpersonal expectancy effects: The first 345 studies. *Behavioural and Brain Sciences* 1978;1:377-415.
- Rozanowska M, Jarvis-Evans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. In vitro generation of oxygen-reactive species. *J Biol Chem* 1995;270(32):18825-30.
- Rüger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B, and Daan S. Bright light effects at night and day on various measures of sleepiness. In: *Sleep-Wake Research in the Netherlands*, edited by Van Bommel AL, Beersma DG, Hofman WF, Ruijt GSF, and Vos PJE. Maastricht, The Netherlands: Maastricht Dutch Society for Sleep-Wake Research 2002:95-99.
- Rüger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B, Daan S. Weak relationships between suppression of melatonin and suppression of sleepiness/fatigue in response to light exposure. *J Sleep Res* 2005;14(3):221-7.
- Rüger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B, Daan S. Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290(5):1413-20.
- Sakowski SA, Geddes TJ, Thomas DM, Levi E, Hatfield JS, Kuhn DM. Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies. *Brain Res* 2006;1085(1):11-8.
- Santhi N, Thorne HC, van der Veen DR, Johnsen S, Mills SL, Hommes V, Schlangen LJ, Archer SN, Dijk DJ. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *J Pineal Res*. 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00970.x. [Epub ahead of print]
- Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005;493(1):92-8.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(12):726-31.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437(7063):1257-63.

- Sato TK, Yamada RG, Ukai H, Baggs JE, Miraglia LJ, Kobayashi TJ, Welsh DK, Kay SA, Ueda HR, Hogenesch JB. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat Genet* 2006;38(3):312-9.
- SBU. Light Therapy for Depression, and Other Treatment of Seasonal Affective Disorder. Revision of Chapter 9 in SBU Report 2004 - Treatment of Depression 2007;186:4-11.
- Schimmack U. Strukturmodelle der Stimmungen: Rückschau, Rundschau und Ausschau. *Psychologische Rundschau* 1999;50:90-97.
- Schmidt C, Colette F, Cajochen C, Peigneux P. A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol*. 2007 Oct;24(7):755-89.
- Schomerus C, Korf HW, Laedtke E, Weller JL, Klein DC. Selective adrenergic/cyclic AMP-dependent switch-off of proteasomal proteolysis alone switches on neural signal transduction: an example from the pineal gland. *J Neurochem* 2000;75(5):2123-32.
- Schuth D. Die Farbe Blau: Versuch einer Charakteristik. In: *Theorie der Gegenwartskunst*. Band 5, Münster: Lit Verlag, 1995:40.
- Scott JP, McNaughton LR, Polman RC. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Physiol Behav* 2006;87(2):396-408.
- Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L. Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 2007;16(3):241-4.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271(5246):216-9.
- Skou Nielsen L, Hansen V, Olstad R. Improvement in mental health over time in northern Norway- a prospective study of a general population followed for 9 years, with special emphasis on the influence of darkness in winter. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39(4):273-9.
- Smith KA, Schoen MW, Czeisler CA. Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3610-4.
- St Hilaire MA, Gronfier C, Zeitzer JM, Klerman EB. A physiologically based mathematical model of melatonin including ocular light suppression and interactions with the circadian pacemaker. *J Pineal Res* 2007;43(3):294-304.
- Stehle JH, von Gall C, Korf HW. Organisation of the circadian system in melatonin-proficient C3H and melatonin-deficient C57BL mice: a comparative investigation. *Cell Tissue Res* 2002;309(1):173-82.
- Stephan FK, Zucker I. Rat drinking rhythms: central visual pathways and endocrine factors mediating responsiveness to environmental illumination. *Physiol Behav* 1972;8(2):315-26.
- Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health* (Fisher S, Reason J, eds). New York, NY: J. Wiley & Sons. 1988:629-649.
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe, 1997.
- Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001;291(5503):490-3.
- Stone AA, Smyth JM, Pickering T, Schwartz J. Daily Mood Variability: Form of Diurnal Patterns and Determinants of Diurnal Patterns. *J Applied Soc Psychol* 26;1996:1286.
- Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Coglian V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1065-6.
- Strong RE, Marchant BK, Reimherr FW, Williams E, Soni P, Mestas R. Narrow-band blue-light treatment of seasonal affective disorder in adults and the influence of additional nonseasonal symptoms. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):273-8.
- Sturm W, Willmes K, Orgass B, Hartje W. Do specific attention deficits need specific training? *Neuropsychological Rehabilitation*. 1997;7:81-103.
- Sugden D. Comparison of circadian expression of tryptophan hydroxylase isoform mRNAs in the rat pineal gland using real-time PCR. *J Neurochem* 2003;86(5):1308-11.
- Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res* 1999;8(4):291-5.

- Taillard J, Philip P, Chastang JF, Bioulac B. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms* 2004;19(1):76-86.
- Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res* 2003;12(4):275-82.
- Tankova I, Adan AA, Buela-Casal G. Circadian typology and individual differences: a review. *Personality and Individual Differences*. 1994;16: 671–684.
- Taub JM, Berger RJ. Performance and mood following variations in the length and timing of sleep. *Psychophysiology* 1973;10(6):559-70.
- Tenner K, Walther D, Bader M. Influence of human tryptophan hydroxylase 2 N- and C-terminus on enzymatic activity and oligomerization. *J Neurochem* 2007;102(6):1887-94.
- Terazono H, Mutoh T, Yamaguchi S, Kobayashi M, Akiyama M, Udo R, Ohdo S, Okamura H, Shibata S. Adrenergic regulation of clock gene expression in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(11):6795-800.
- Terman M, Terman J. A circadian pacemaker for visual sensitivity? *Ann N Y Acad Sci* 1985;453(147-61).
- Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005;10(8):647-63.
- Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol* 2001;535(Pt 1):261-7.
- Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Sex difference in sleep-time preference and sleep need: a cross-sectional survey among Italian pre-adolescents, adolescents, and adults. *Chronobiol Int*. 2008 Sep;25(5):745-59.
- Tonetti L, Adan A, Caci H, De Pascalis V, Fabbri M, Natale V. Morningness-eveningness preference and sensation seeking. *Eur Psychiatry* 2009;
- Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Relationship between circadian typology and big five personality domains. *Chronobiol Int* 2009;26(2):337-47.
- Tu DC, Zhang D, Demas J, Slutsky EB, Provencio I, Holy TE, Van Gelder RN. Physiologic diversity and development of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron* 2005;48(6):987-99.
- Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004050. DOI: 10.1002/14651858.CD004050.pub2
- Vandewalle G, Balteau E, Phillips C, Degueldre C, Moreau V, Sterpenich V, Albouy G, Darsaud A, Deseilles M, Dang-Vu TT, Peigneux P, Luxen A, Dijk DJ, Maquet P. Daytime light exposure dynamically enhances brain responses. *Curr Biol*. 2006 Aug 22;16(16):1616-21.
- Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Sterpenich V, Darsaud A, Rauchs G, Berken PY, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Dijk DJ. Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem. *PLoS One* 2007;2(11):e1247.
- Van Dongen HP, Kerkhof GA, Soverijn JH. Absence of seasonal variation in the phase of the endogenous circadian rhythm in humans. *Chronobiol Int* 1998;15(6):623-32.
- Van Someren EJ. Circadian rhythms and sleep in human aging. *Chronobiol Int* 2000;17(3):233-43.
- Vetting MW, LP SdC, Yu M, Hegde SS, Magnet S, Roderick SL, Blanchard JS. Structure and functions of the GNAT superfamily of acetyltransferases. *Arch Biochem Biophys* 2005;433(1):212-26.
- Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms*. 1997;12(5):457-66.
- Wade AG. Sleep problems in depression: how do they impact treatment and recovery? *Int J Psychiatry in Clin Pract* 2006;10(Suppl 1): 38-44.
- Waldhauser F, Weissenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Mar;66(3):648-52.
- Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB, Shahar E, Bootzin RR, Rosenberg CE, O'Connor G, Nieto FJ. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004;27(2):293-8.
- Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 2003;66(9):1673-80.

- Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003;299(5603):76.
- Wang L, Erlandsen H, Haavik J, Knappskog PM, Stevens RC. Three-dimensional structure of human tryptophan hydroxylase and its implications for the biosynthesis of the neurotransmitters serotonin and melatonin. *Biochemistry* 2002;41(42):12569-74.
- Warman VL, Dijk DJ, Warman GR, Arendt J, Skene DJ. Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neurosci Lett* 2003;342(1-2):37-40.
- Watson D, Wiese D, Vaidya J, Tellegen A. The two general activation systems of affect: Structural findings, evolutionary considerations, and psychobiological evidence. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1999;76:820-838.
- Watts AG, Swanson LW, Sanchez-Watts G. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. *J Comp Neurol* 1987;258(2):204-29.
- Webb WB, Agnew HW, Jr. The effects of a chronic limitation of sleep length. *Psychophysiology* 1974;11(3):265-74.
- Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C, Bender C. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 1993;265:846-857.
- Wehr TA, Aeschbach D, Duncan WC, Jr. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J Physiol* 2001;535(Pt 3):937-51.
- Wehr TA, Duncan WC, Jr., Sher L, Aeschbach D, Schwartz PJ, Turner EH, Postolache TT, Rosenthal NE. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1108-14.
- Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiol Int* 2000;17(3):261-83.
- Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995;14(4):697-706.
- West KE, Jablonski MR, Warfield B, Cecil KS, James M, Ayers MA, Maida J, Bowen C, Sliney DH, Rollag MD, Hanifin JP, Brainard GC. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol*. 2011 Mar;110(3):619-26. Epub 2010 Dec 16.
- Wever RA. Sex differences in human circadian rhythms: intrinsic periods and sleep fractions. *Experientia* 1984;40(11):1226-34.
- Wever RA. Internal interactions within the human circadian system: the masking effect. *Experientia* 1985;41(3):332-42.
- Whitfield TW, Wiltshire TJ. Color psychology: a critical review. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1990;116(4):385-411.
- Wilson G. Personality, time of day and arousal. *Personality & Individual Differences*. 1990;11(2):153-168.
- Winkler D, Praschak-Rieder N, Willeit M, Lucht MJ, Hilger E, Konstantinidis A, Stastny J, Thierry N, Pjrek E, Neumeister A, Moller HJ, Kasper S. [Seasonal affective depression in 2 German speaking university centers: Bonn, Vienna. Clinical and demographic characteristics]. *Nervenarzt* 2002;73(7):637-43.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, Fisch HU, Buddeberg C, Poldinger W. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):929-37.
- Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006;23(1-2):497-509.
- Wood C, Magnello ME. Diurnal changes in perceptions of energy and mood. *J R Soc Med* 1992;85(4):191-4.
- Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, Turkin S, Kupfer DJ, Brent D, Monk TH, Nimgainkar VL. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res* 2009;166(2-3):201-9.
- Wright HR, Lack LC. Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int* 2001;18(5):801-8.
- Wright HR, Lack LC, Partridge KJ. Light emitting diodes can be used to phase delay the melatonin rhythm. *J Pineal Res* 2001;31(4):350-5.
- Wright KP, Jr., Hull JT, Czeisler CA. Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283(6):1370-7.

- Wright KP Jr, Gronfier C, Duffy JF et al. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans. *J Biol Rhythms* 2005;20:168–177.
- Wurtman RJ, Axelrod J, Fischer JE. Melatonin Synthesis in the Pineal Gland: Effect of Light Mediated by the Sympathetic Nervous System. *Science* 1964;143(3612):1328-9.
- Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications. *J Pineal Res* 1999;26(3):190-1.
- Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol* 2006;494(5):845-61.
- Young IM, Leone RM, Francis P, Stovell P, Silman RE. Melatonin is metabolized to N-acetyl serotonin and 6-hydroxymelatonin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(1):114-9.
- Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Ostberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int* 2005;22(2):267-78.
- Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000;526(Pt 3):695-702.
- Zerssen D.v. Die Befindlichkeits-Skala: Manual. Weinheim: Beltz Test, 1976.
- Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Bondy B, Ackenheil M. Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(4):282-4.
- Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007;41(1-2):168-73.

Erklärung

„Ich, David Sülflow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Zur Wirkung von kurzwelligem Licht auf Befindlichkeit und Melatoninsynthese bei gesunden Probanden in den Abendstunden unter Berücksichtigung des Chronotypus und des Geschlechtes“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Kongressbeiträge / Poster:

25th Symposium of the AGNP, Munich, October 3rd - 6th 2007
Abstracts published in Pharmacopsychiatry 2007;40:205-255.

Melatonin and serotonin related characteristics in morning-type and evening-type individuals

Sülflow D, Franke L, Stark K, Piazena H, Uebelhack R

Melatonin suppression by blue narrow-band light emitting diodes in healthy subjects – comparison with bright white light

Franke L, Sülflow D, Stark K, Uebelhack R

Danksagung

Ich möchte mich im Folgenden bei all jenen Menschen bedanken, ohne deren Unterstützung die Durchführung der Versuche und vor allem die Vollendung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Einen besonderen Dank richte ich an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack, der mir die Bearbeitung dieses hochinteressanten Dissertationsthemas ermöglichte.

Danken möchte ich in besonderem Maße Frau Dr. rer. nat. Leonora Franke, ohne ihre Betreuung wäre die gesamte Studie nicht möglich gewesen. Ihre stets konstruktive Kritik hat wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen. Ihr hoher wissenschaftlicher Anspruch wird mir auch zukünftig ein Vorbild sein.

Vielen Dank überdies an die Laborfachkräfte, namentlich sei hier vor allem Frau Ilona Kamenzky erwähnt.

Posthum möchte ich ebenfalls Prof. em. Dr. Dr. h.c. mult. Günter Tembrock meinen Dank aussprechen. Er inspirierte und lehrte mich während meiner schulischen und universitären Laufbahn das menschliche Individuum als biopsychosoziale Einheit zu betrachten sowie sich stets auf einige Grundfragen der Biologie zu besinnen.

Des Weiteren spreche ich meinen Freunden und insbesondere meiner Familie meinen herzlichen Dank aus. Sie standen mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite und gaben mir dadurch die Möglichkeit, mich auf die Arbeit an der Dissertation zu konzentrieren. Ohne sie wäre die Bewältigung der vielen Stunden, die für die vorliegende Arbeit aufzubringen waren, nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Probanden und Probandinnen bedanken, ohne die diese Studie nicht hätte stattfinden können.