

Aus dem Zentrum für interdisziplinäre Schlafmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der abendlichen
Melatoninsuppression durch warm-weißes Licht bei
gesunden Probanden**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Ortloff, geb. Nasert
aus Eisenhüttenstadt

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	11
Kurzzusammenfassung.....	13
Abstract.....	15
1.Einleitung.....	17
1.1. Problemstellung.....	17
1.2. Grundlagen.....	20
1.2.1. Innere Uhr und endogene Rhythmen.....	20
1.2.2. Licht und weitere Faktoren als Zeitgeber.....	23
1.2.3. Das Konzept der Chronotypen.....	26
1.2.4. Melatonin als chronobiologisches Signalmolekül.....	29
a) Entdeckung.....	29
b) Biosynthese und Metabolismus.....	29
c) Signalwege und Wirkung.....	32
d) Melatoninproduktion unter Lichteinfluss.....	35
e) Messung und analytische Methoden.....	36
1.2.5. Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus.....	37
1.2.6. Wirkung von Licht auf Befindlichkeit und kognitive Leistungsfähigkeit.....	40
1.3. Relevanz des Hauptthemas und momentaner Forschungsstand.....	42
1.3.1. Zur Frage der Geschlechtsabhängigkeit der lichtinduzierten Melatonin-suppression..	44
1.3.2. Zur Frage der Altersabhängigkeit der lichtinduzierten Melatonin-suppression.....	45
1.4. Fragestellung.....	46
2.Methoden.....	48
2.1. Abschätzung der benötigten Fallzahl für die Untersuchung.....	48
2.2. Studienprotokoll.....	49
2.2.1. Studiendesign.....	49
2.2.2. Studienpopulation.....	49
a) Screening der potentiellen Probanden in den Abendstunden.....	49
b) Ein- und Ausschlusskriterien.....	50
2.2.3. Psychologisches Assessment.....	51
a) Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ).....	51
b) Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	52

c) Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).....	52
d) Karolinska Sleepiness Scale (KSS).....	52
2.2.4. Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität.....	53
2.2.5. Experimenteller Teil der Studie und Studienablauf.....	53
2.2.6. Verhaltensrichtlinien.....	55
2.2.7. Gewinnung der Blutproben.....	55
2.3. Lichtquellen.....	55
2.4. Auswertung der Ergebnisse.....	56
2.4.1. Aufarbeitung der Blutproben und Bestimmung der Melatoninkonzentration.....	56
2.4.2. Berechnung der lichtinduzierten Melatoninsuppression und Suppressionsstärke	57
2.4.3. Statistische Datenanalyse.....	58
2.4.4. Bestimmung der Ausschlussquote.....	59
3. Ergebnisse.....	60
3.1. Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte.....	60
3.2. Auswertung des psychologischen Assessments.....	63
3.2.1. Auswertung des D-MEQ.....	64
3.2.2. Auswertung ESS.....	65
3.2.3. Auswertung SPAQ.....	65
3.2.4. Korrelation der Ergebnisse des psychologischen Assessments mit dem Alter innerhalb der beiden Geschlechtergruppen.....	65
3.3. Melatoninbildung in den Abendstunden	68
3.4. Melatoninsuppression.....	70
3.4.1. Beitrag des Alters zur Varianz in der Suppressionsstärke.....	71
3.4.2. Beitrag des Geschlechts zur Varianz der Suppressionsstärke.....	75
3.4.3. Beitrag äußerer Faktoren zur Varianz der Suppressionsstärke	78
a) Nikotinkonsum.....	78
b) Orale Kontrazeptiva.....	79
c) Körperliche Aktivität.....	80
3.5. Korrelation Suppressionsgruppen und Chronotypen.....	84
3.6. Veränderung der Vigilanz.....	87
4. Diskussion.....	89
4.1. Erklärungsansätze für die vorliegenden Ergebnisse.....	89
4.1.1. Interpretation der abendlichen Melatoninbildung bei weiblichen und männlichen Teilnehmern.....	89
4.1.2. Interpretation der abendlichen Melatoninbildung innerhalb der drei Altersstufen.....	90

4.1.3. Individuelle Unterschiede in der abendlichen Lichtempfindlichkeit des circadianen Schrittmachers.....	92
4.1.4. Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Melatoninsuppression.....	93
4.1.5. Interpretation äußerer Faktoren als möglicher Beitrag zur Varianz der gemessenen Melatoninsuppression.....	95
a) Nikotin.....	95
b) Orale Kontrazeptiva.....	95
c) Körperliche Aktivität.....	97
4.1.6. Veränderung der Schläfrigkeit durch Lichtexposition.....	99
4.2. Abschließende Wertung des Studienprotokolls.....	100
5.Zusammenfassung und Ausblick.....	102
6.Literaturverzeichnis.....	104
Anhang.....	115
Eidesstattliche Versicherung	124
Lebenslauf.....	126
Publikationsliste.....	127
Danksagung.....	128

Abkürzungsverzeichnis

(D-)MEQ	(Deutsche Version des) Morningness-Eveningness-Questionnaires
AANAT	Aralkylamin-N-Acetyltransferase (= Serotonin-N-Acetyltransferase)
BE	Blutentnahme
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CaMK	Calcium-/ Calmodulin-abhängige Kinasen
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CCT	Correlated Colour Temperature
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CK	Casein Kinase
CREB	cAMP response element-binding protein
Cry	Cryptochrom(-gen)
CRY	Cryptochrom(-protein)
CYP	Cytochrom P450
DMLO	Dim-light melatonin onset
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent-assay
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gr	Gruppe
h	Stunde
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase (= N-Acetylserotonin-O-Methyltransferase)
hnRNP Q	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q
J	Jahre
K	Kelvin
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
LED	Lichtemittierende Diode

LH	Luteinisierendes Hormon
LOX	5-Lipoxygenase
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire
Mel	Melatonin
ms	Millisekunden
MS	Melatoninsuppression
MSF _{sasc}	Mid-point of sleep on work-free days, sex, age and sleep-deficit corrected
MSF _{sc}	Mid-point of sleep on work-free days, sleep-corrected
MT1-3	Melatoninrezeptor 1-3
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	Neuronale Stickoxidsynthasen
OC	Chiasma opticum
PACAP	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
Per-	Period(-gen)
PER-	Period(-protein)
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
ipRGC	intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzelle
REM	Rapid Eye Movement
RHT	Tractus retinohypothalamicus
RIA	Radioimmunoassay
ROR	RAR-related Orphan-Rezeptor
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
s	Sekunden
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SD	Standardabweichung

SPAQ Seasonal Pattern Assessment Questionnaire
ZNS Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation zwischen Transkription und Translation wichtiger Uhrgene [11].....	20
Abbildung 2: a) Phototransduktion durch ipRGC (rote Linie) und aktivierte Signalwege im ventrolateralen Anteil des SCN. Nucleus suprachiasmaticus (SCN), Zapfen (C), Stäbchen (R), Amakrine Zellen (A), Bipolare Zellen (B), Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), Glutamat (Glu). b) Genexpression der Uhrgene bei Dunkelheit und Stimulation durch Licht. CLOCK (C), BMAL (B) [9].....	25
Abbildung 3: Abhängigkeit des Chronotyps - dargestellt durch den MSF - vom Alter, getrennt nach Geschlecht (● = ♀, ○ = ♂, - = Durchschnitt) [30].....	28
Abbildung 4: Molekulare Struktur von Melatonin [74].....	30
Abbildung 5: Synthese- und Abbauschritte von Melatonin.....	32
Abbildung 6: Signalwege von Melatonin, modifiziert nach [93].....	33
Abbildung 7: Wirkung der membranständigen Melatoninrezeptoren MT1, MT2 und MT3 [94]. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Prolaktin (PRL), Prostaglandin E (PGE), Interleukin 2 (IL-2), Keyhole Limpet Hämocyanin IgG (KLH IgG).....	34
Abbildung 8: Verschiedene Szenen, wie eine Veränderung des Hell-Dunkel-Rhythmus zur Phasenverschiebung beiträgt. A) Ursprünglicher circadianer Rhythmus, der sich ausschließlich am Tageslicht und der Nacht orientiert. B) Durch Lichtstimuli während der Nacht verzögern sich die Schlafenszeiten und später auch der circadiane Rhythmus. C, D) Durch kürzere oder längere Tages- oder Nachtzyklen kommt es zur Verschiebung der Schlafenszeiten und Circadianik [117].....	38

Abbildung 9: Empfindlichkeit der ipRGC, Stäbchen und Zapfen in Abhängigkeit zur Wellenlänge [40].....	39
Abbildung 10: Direkte und indirekte Wirkungen von Licht auf Stimmung und Kognition, modifiziert nach [124].....	41
Abbildung 11: Gesundheitliche Auswirkungen sowie verhaltensbedingte Veränderungen durch konstante nächtliche Lichteinwirkung [126].....	43
Abbildung 12: Aufnahme von künstlichem Licht und individuelle Einflussfaktoren für die Verarbeitung circadianer Stimuli [127].....	44
Abbildung 13: Übersicht über den zeitlichen Ablauf an den Messabenden. Blutentnahme (BE), Zeit (hh:mm), Karolinska Sleepiness Scale (KSS)..	54
Abbildung 14: Platzierung der Probanden vor den Lichtquellen während der Testmessungen.....	56
Abbildung 15: Mittlere Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der drei Altersgruppen (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	72
Abbildung 16: Mittlere Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der drei Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	73
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux und Alter in Jahren.....	74
Abbildung 18: Mittelwerte der Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der beiden Geschlechter (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	76

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux und Alter in Jahren, getrennt nach Geschlecht.....	78
Abbildung 20: Mittelwerte der Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei Nichtrauchern, leichten Rauchern und starken Rauchern. (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	79
Abbildung 21: Mittelwerte der Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei Frauen mit und ohne Kontrazeptiva-Einnahme sowie bei Frauen in der Menopause (Fehlerbalken: ± 1 SD). 80	
Abbildung 22: Mittelwerte der Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei unterschiedlich körperlicher Betätigung, getrennt nach Geschlecht (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	83
Abbildung 23: Mittelwerte der Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei den am häufigsten vertretenen Chronotypen (Fehlerbalken: ± 1 SD).....	86
Abbildung 24: Schwankungen der Melatoninkonzentration im Blut bei unterschiedlichen Altersgruppen [156].....	91
Abbildung 25: Melatoninkonzentrationen während des Tages und der Nacht bei verschiedenen Altersstufen [156].....	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte.....	62
Tabelle 2: Detaillierte Ergebnisse der chronotypologischen Fragebögen.....	63
Tabelle 3: Anzahl der Probanden des jeweiligen Chronotyps, getrennt nach Geschlecht.....	64
Tabelle 4: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman zwischen Alter, Punktzahl im D-MEQ und ESS sowie im SPAQ, getrennt nach Geschlecht.....	67
Tabelle 5: Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma in pg/ml im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Geschlecht.....	69
Tabelle 6: Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma in pg/ml im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Altersgruppe.....	69
Tabelle 7: Anzahl der Probanden in den vier Suppressionsgruppen.....	70
Tabelle 8: Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht.....	72
Tabelle 9: Anzahl der Probanden innerhalb der Suppressionsgruppen, getrennt nach Altersgruppe.....	75
Tabelle 10: Anzahl der Probanden innerhalb der vier Suppressionsgruppen, getrennt nach Geschlecht.....	77
Tabelle 11: Durchschnittliche Melatoninsuppression und Probandenanzahl bei unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Geschlecht.....	81
Tabelle 12: Durchschnittliche Melatoninsuppression und Probandenanzahl bei unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Geschlecht, Probanden ohne Melatoninsuppression ausgeschlossen.....	81

Tabelle 13: Durchschnittliche Melatoninsuppression und Probandenanzahl bei Frauen mit unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Verwendung oraler Kontrazeptiva bzw. dem Vorliegen der Menopause.....	84
Tabelle 14: Anzahl der Probanden in den Suppressionsgruppen innerhalb eines Chronotyps.....	85
Tabelle 15: Mittlere Punktzahlen der Karolinska Schläfrigkeitsskala zu drei Zeitpunkten im Testverlauf, getrennt nach Geschlecht.....	87

Kurzzusammenfassung

Hintergrund: Durch die industrielle Entwicklung und zunehmende Urbanisierung wächst der Anteil der Menschen, die in der Nacht künstlichem Licht ausgesetzt sind. Dies könnte zu einer anhaltenden Desynchronisation von circadianen Rhythmen und Reduktion der nächtlichen Melatoninsekretion führen. Die Lichtsensibilität des humanen circadianen Systems zeigt deutliche individuelle Unterschiede. Welche Faktoren zu dieser Variabilität beitragen, bleibt weiterhin unzureichend geklärt.

Zielsetzung: Es sollte die akute Wirkung von warm-weißem Licht (CCK = 2283 K, 500 Lux) auf die abendliche Melatoninkonzentration im Blutplasma gesunder Männer und Frauen untersucht werden. Eine Datenanalyse sollte klären, ob Alter und Geschlecht zur Varianz der gemessenen Melatonsuppression (MS) signifikant beitragen und ob es noch weitere Einflussfaktoren gibt.

Methoden: Gesunde Morgen- und Indifferenztypen (Alter: 18 bis 72 Jahre) erhielten nach einer zweistündigen Dunkelphase von 20:00 bis 22:00 Uhr eine 60-minütige Lichtexposition vor Ulbricht'schen-Kugeln. Im zeitlichen Verlauf wurden bei jedem Probanden sowohl Befindlichkeit und Schläfrigkeit evaluiert sowie 6 Blutproben zur Melatoninmessung im Plasma gewonnen. Daten zur MS konnten bei 104 Probanden (46 Männer, 58 Frauen) ausgewertet werden.

Ergebnisse: Die Dunkelphase führte zu einem Melatoninanstieg ($15,51 \pm 7,38$ pg/ml vs. $73,95 \pm 40,64$ pg/ml). Nach der Lichtexposition wurden Suppressionsstärken zwischen 0 und 63,7% beobachtet. 13 Probanden (12,5%) haben nicht mit einer MS reagiert. Die durchschnittlichen MS bei Männern ($32,3 \pm 20,2$ %) und Frauen ($31,9 \pm 17,5$ %) waren vergleichbar. Im Vergleich der 3 Altersgruppen (Gr. 1: 18-25 J.; Gr. 2: 26-39 J.; Gr. 3: 40-75 J.) zeigte sich, dass in der Gruppe 1 die MS ($25,9 \pm 18,8$ %) signifikant niedriger war als in der Gruppe 3 ($35,8 \pm 19,4$ %; MWU, $p = 0,039$), jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Gruppe 2 ($34,4 \pm 17,0$ %). Alle 7 Männer ohne messbare MS gehörten in die Altersgruppe 1. Männer, die nicht oder nur gering körperlich aktiv waren, zeigten signifikant ($p = 0,037$) höhere MS ($43,5 \pm 15,0$ %) als Männer, die ein moderates bis intensives regelmäßiges Training betrieben ($31,9 \pm 15,0$ %).

Schlussfolgerungen: Die hohe Variabilität der MS-Daten lässt sich nicht allein durch das Alter oder Geschlecht der Studienteilnehmer erklären. Die gängige pauschale Annahme, dass mit zunehmenden Alter die Lichtempfindlichkeit des circadianen Systems abnimmt, konnte für das warm-weiße Licht und die Altersspanne 18 bis 72 Jahre nicht bestätigt werden. Eine Einbeziehung der habituellen körperlichen Aktivität als weiteres individuelles Merkmal der Studienteilnehmer ergab Hinweise, dass ungenügende körperliche Aktivität nur beim männlichen Geschlecht mit höherer MS assoziiert sein könnte. Weitere gut konzipierte Studien zu diesem Thema wären notwendig.

Abstract

Background: Due to industrial development and increasing urbanization, the number of people exposed to artificial light at night is growing. This could lead to persistent desynchronization of circadian rhythms and reduction of nocturnal melatonin secretion. The light sensitivity of the human circadian system shows individual differences. The factors contributing to this variability remain poorly understood.

Objective: To examine the acute effect of warm-white light (CCK = 2283 K, 500 lux) on evening melatonin concentration in blood plasma of healthy men and women. Data analysis should clarify whether age and sex significantly contribute to the variance in measured melatonin suppression (MS) and whether there are other influencing factors.

Methods: Healthy morning and indifference subjects (age: 18 to 72 years) received a 60-minutes light exposure in front of integrating spheres after a two-hour dark period from 20:00 to 22:00. Both mood and sleepiness were evaluated in each subject and 6 blood samples were obtained for plasma melatonin measurement. Data on MS could be evaluated in 104 subjects (46 men, 58 women).

Results: The dark phase resulted in a melatonin increase (15.51 ± 7.38 pg/ml vs. 73.95 ± 40.64 pg/ml). Suppression levels ranging from 0 to 63.7% were observed after light exposure. Thirteen subjects (12.5%) did not respond with MS. Mean MS in men ($32.3 \pm 20.2\%$) and women ($31.9 \pm 17.5\%$) were comparable. Comparison of the 3 age groups (Gr. 1: 18-25 yr; Gr. 2: 26-39 yr; Gr. 3: 40-75 yr) showed that group 1 had significantly lower MS ($25.9 \pm 18.8\%$) than group 3 ($35.8 \pm 19.4\%$; MWU, $p = 0.039$), but no significant difference from group 2 ($34.4 \pm 17.0\%$). All 7 men without measurable MS belonged to age group 1. Men who were not physically active or only slightly physically active showed significantly ($p = 0.037$) higher MS ($43.5 \pm 15.0\%$) than men who performed moderate to intensive regular exercise ($31.9 \pm 15.0\%$).

Conclusion: The high variability in MS data cannot be solely explained by age or sex of study participants. The common assumption that light sensitivity of the circadian system decreases with increasing age could not be confirmed for warm-white

light and age ranging from 18 to 72 years. Inclusion of habitual physical activity as another individual characteristic of study participants provided evidence that insufficient physical activity may be associated with higher MS only in the male sex. Further well-designed studies on this topic are needed.

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Trifft Licht auf das Auge, wird bei den meisten Menschen eine Sehempfindung hervorgerufen. Dabei ist die Tageszeit für das Sehen nicht wichtig. Insbesondere in den letzten 25 Jahren entwickelten Produzenten von Lichtquellen neue Technologien und Anwendungen, die die klassische Glühbirne ersetzt haben. Basierend auf der spektralen Sensitivität des klassischen visuellen Systems wurden Standards für „gutes Licht“ in Innenräumen definiert [1].

So ist das künstliche Licht in den heutigen modernen Gesellschaften rund um die Uhr verfügbar und viele Menschen setzen sich diesem Licht in der Dunkelphase des natürlichen Licht-Dunkel-Zyklus der Erdrotation um die eigene Achse aus. Immer mehr Studien befassen sich mit möglichen gesundheitlichen Folgen für die Menschen, die regelmäßig nachts künstlichem Licht exponiert sind. Dies betrifft vorwiegend Personen im Schichtdienst, die im Gesundheitswesen, im Nah- und Fernverkehr und im produzierenden Gewerbe tätig sind [2]. Etwa 15 % der Erwerbstätigen im Alter von 15 bis 64 Jahren arbeiteten im Jahr 2019 ständig oder regelmäßig nachts, wobei der Anteil der Männer im mittleren Lebensalter über dem der Frauen liegt und ein steigender Trend beobachtet werden kann [2].

In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass zahlreiche physiologische Prozesse und Verhaltensmuster mit dem natürlichen periodischen Wechsel der Umweltbedingungen auf der Erde, wie dem Tag-Nacht-Wechsel und den Jahreszeiten, zeitlich organisiert werden. Um das Überleben zu sichern, hat sich im Laufe der Evolution eine *innere Uhr* entwickelt, die bei Vertebraten ihren Sitz im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) hat. Im SCN wird unabhängig von der Umwelt ein endogener, circa 24 Stunden dauernder Rhythmus in seiner elektrischen Aktivität generiert. Seit über 20 Jahren ist bekannt, dass die molekulare Basis für diese Oszillation ein komplexer Mechanismus in der rhythmischen Expression von Uhrgenen (Per1, Per2, Cry1, Cry2, Clock, und Bmal1) und ihren Proteinprodukten ist. Der SCN wirkt als circadianer Schrittmacher und hat die Funktion, das Timing von physiologischen Prozessen und

Verhalten zu koordinieren. Er ist an der Kontrolle weiterer circadianer Rhythmen in anderen Teilen des Gehirns beteiligt, wie beispielsweise in der Epiphyse und in peripheren Geweben.

Allgemein wird angenommen, dass die Unterdrückung der abendlichen bzw. nächtlichen Melatoninproduktion in der Epiphyse durch Licht – als Ausdruck der nicht-visuellen Lichtwirkung im circadianen System – im Wesentlichen von der Bestrahlungsstärke am Auge, dem Lichtspektrum, der Dauer und dem Zeitpunkt der Exposition sowie der Richtung des Lichteinfalls abhängig ist. Zunehmend werden wissenschaftliche Erkenntnisse zur nicht-visuellen Wirkung von Weißlicht-LEDs mit unterschiedlichen Blauanteilen unter artifiziellen Laborbedingungen gewonnen. Zu erwähnen wäre hierbei eine bereits ältere Untersuchung an jungen Probanden, die gezeigt hat, dass die gemessene Melatoninsuppression bei pharmakologisch erweiterten Pupillen signifikant stärker ausfällt als bei freier Pupillenadaptation [3]

In einer Übersichtsarbeit von 2019 [4] werden experimentelle Studien zur Wirkung verschiedenen Lichtquellen auf den circadianen Schrittmacher bei Menschen zusammengefasst, die zwischen 1980 und 2017 publiziert wurden. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass von den 122 erfassten Studien, die sich mit der lichtinduzierten Melatoninsuppression befassten, nur 13 die Qualitätskriterien der Autoren dieser Übersichtsarbeit (z.B. ein Minimum von 20 Testpersonen und spezifische Testcharakteristika des Lichtes angegeben) erfüllt haben. Außerdem lag das Alter der Testpersonen üblicherweise zwischen 20 und 30 Jahren und nur wenige Studien haben überhaupt ältere Personen mit einem Alter über 50 Jahren eingeschlossen.

Künstliches Licht zur falschen Zeit hat jedoch das Potential, eine Störung in der Synchronisation zwischen dem endogenen circadianen Rhythmus und dem solaren Tag-Nacht-Wechsel zu erzeugen und den Schlaf-Wach-Rhythmus zu beeinflussen. Erholsamer und ausreichender Schlaf ist eine Voraussetzung für mehr Gesundheit, Wohlbefinden und Sicherheit in Berufsleben und Alltag. Deshalb können künstliche Beleuchtungen nicht nur durch normgerechte Beleuchtungsparameter zur Erfüllung von Sehaufgaben definiert werden. Zu bedenken wäre auch, dass es erhebliche individuelle Unterschiede in der Stärke der lichterzeugten Suppression der abendlichen/nächtlichen Melatoninsekretion aus der Epiphyse gibt, selbst bei definierten

Spektren und Bestrahlungsstärke, auf die in der Vergangenheit hin und wieder einige Studien hinwiesen ([5],[6]). Um diese Variabilität zu erfassen und besser verstehen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen an größeren Stichproben, als es bis jetzt üblich und möglich war.

Vor diesem Hintergrund hat das Interdisziplinäre Zentrum für Schlafmedizin der Charité ein Teilthema im BMBF-geförderten Verbundprojekt „Nichtvisuelle Lichtwirkung beim Menschen“ mit dem Titel „Einfluss von Lichtspektrum, Bestrahlungsstärke und Alter auf die Melatoninsuppression“ bearbeitet. Die umfangreichen experimentellen Untersuchungen an gesunden, gut charakterisierten Männern und Frauen fanden zwischen 2016 bis 2018 statt. In der vorliegenden Arbeit wurde aus den gesammelten Daten ein Teilthema dargestellt, bei dem es um die individuellen Unterschiede im akuten Ansprechen auf eine Lichtbedingung geht, die für das Alltagsleben im häuslichen Umfeld relevant ist (warm-weißes Licht, Correlated Colour Temperature (CCT) = 2883 K). Ziel der Datenanalyse war es, zu klären, ob Alter und Geschlecht signifikant zur individuellen Variabilität in den gesammelten Daten der Melatoninsuppression beitragen und ob es noch andere Charakteristika der Studienteilnehmer gibt, die zu dieser Variabilität beisteuern.

1.2. Grundlagen

1.2.1. Innere Uhr und endogene Rhythmen

Die innere Uhr des Menschen setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, deren zentraler Bestandteil der Nucleus suprachiasmaticus, ein paariges Kerngebiet über dem Chiasma opticum (OC) im anterioren Hypothalamus ist ([7],[8],[9],[10]). Der SCN kann in zwei funktionell unterschiedliche Regionen eingeteilt werden [11]. Das ventrolaterale Kerngebiet erhält Afferenzen aus den Raphekernen, dem retinohypothalamischen Trakt (RHT), dem Corpus geniculatum laterale und der Area pre-tectalis und ist an der lichtabhängigen Expression der Uhr gene beteiligt. Der dorso-mediale Anteil des SCN erhält Afferenzen aus den hypothalamischen Kerngebieten, dem Hirnstamm und dem ventrolateralen SCN-Gebiet. Der hintere Kern des SCN dient der autonomen, rhythmischen Expression der Uhr gene mit ihren entsprechenden Proteinen ([11],[12],[13]).

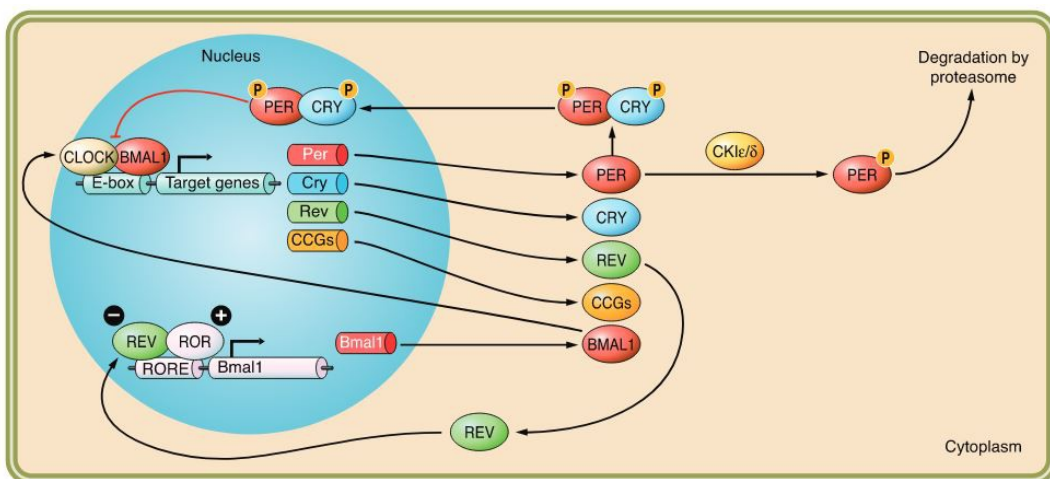


Abbildung 1: Regulation zwischen Transkription und Translation wichtiger Uhr gene [11].

In einem komplexen Zusammenspiel positiver und negativer Feedbackschleifen wird die rhythmische Transkription und Translation der Gene gesteuert (Abbildung 1). In den meisten Neuronen des SCN, der sich je nach Literaturquelle aus insgesamt 20.000 und 200.000 Nervenzellen zusammensetzt, werden periodisch zwei bestimmte Proteine synthetisiert: CLOCK und BMAL1 ([9],[12],[14],[15]). Diese bilden einen Komplex und binden im Zellkern als Transkriptionsfaktoren an eine spezi-

fische Promotorregion mit der Nukleotidsequenz CACGTG, welche als E-box bezeichnet wird. So wird die Expression von drei Period- (Per1, Per2, Per3) und zwei Cryptochrom (Cry1, Cry2) -Genen aktiviert. Diese werden später in die entsprechenden Proteine translatiert, wobei insbesondere PER- und CRY-Proteine Komplexe bilden ([9],[14],[15]). Durch posttranslationale Phosphorylierung wird sowohl die Aktivität als auch das Diffusionsvermögen der einzelnen intrazellulären Komponenten beeinflusst. Dabei spielen sowohl die Casein Kinase (CK) I ϵ als auch die stark homologe Casein Kinase I δ sowie wahrscheinlich weitere, bisher unbekannte Kinasen eine Rolle. Sie phosphorylieren entstandene PER- und CRY-Proteine, welche wiederum an den CLOCK/BMAL1-Komplex binden, ihn hyperphosphorylieren und somit inaktivieren. Somit hemmen die entstandenen Proteine ihre eigene Bildung. Dieses Prinzip entspricht einer regulatorischen negativen Feedbackschleife, verläuft rhythmisch und ähnelt daher einem endogenen Oszillator [9]. In einer weiteren regulatorischen Schleife aktiviert der Komplex aus CLOCK und BMAL1 die Expression der intrazellulären Transkriptionsfaktoren REV-ERB α und ROR α , die wiederum Einfluss auf die Entstehung des Proteins BMAL1 haben [12]. Sobald der PER/CRY-Komplex von Proteasomen degradiert wurde, kann BMAL1 mit CLOCK wieder komplexieren, an die entsprechenden Promotorregionen binden und ein neuer Expressionszyklus relevanter Uhrproteine beginnt [11].

Neben Neuronen des SCN konnten relevante Uhrgene auch in peripheren Geweben nachgewiesen werden ([9],[16]). Dennoch gilt der SCN als Kernstück des circadianen Rhythmus. Läsionen in dieser zentralen Region resultieren in einer Dyssynchronie des individuellen und übergeordneten Tag-Nacht-Rhythmus und haben sowohl Einfluss auf den Hormonhaushalt als auch auf Verhalten und Leistung von Individuen ([17],[18]). Der SCN besitzt neben Afferenzen auch zahlreiche Efferenzen zu umgebenden Hirnstrukturen, wobei diese sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch sein können ([17],[19],[20],[21]).

Als circadianer Rhythmus wird die innere, hauptsächlich genetisch determinierte und, wie aus dem Wort *circadian* ableitbar, etwa 24 Stunden dauernde Periode aus physiologischen Vorgängen innerhalb einer Zelle bezeichnet [7]. Er steuert das Verhalten und biologische Prozesse innerhalb uni- und multizellulärer Organismen

durch Aktivierung spezieller Signalkaskaden zur Sicherung des Überlebens ([12], [22],[23]). Reproduktion, Stoffwechsel, Nahrungsaufnahme oder Schlaf-Wach-Rhythmus sind eng mit der circadianen Rhythmik verbunden, wobei Erkenntnisse aus den letzten Jahren nicht nur uni- sondern auch bidirektionale Zusammenhänge vermuten lassen [24]. Evolutionär betrachtet entwickelte sich der circadiane Rhythmus als Antwort auf die wechselnden Umwelteinflüsse, die mit der Erdrotation und den somit verbundenen tages- als auch jahreszeitlichen Veränderungen von Lichteinfluss oder Umgebungstemperatur einhergehen [12].

1842 wurde erstmals die Veränderung der Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Tageszeit beschrieben ([25],[26]). Nachdem eine innere Uhr als Ursache für dieses Phänomen theoretisch angenommen wurde, führten unter anderem Aschoff 1965 [27] als auch Weaver 1979 [28] entscheidend dazu bei, die circadiane Rhythmik beim Menschen näher zu beschreiben. Hierbei wurden Experimente durchgeführt, bei denen sowohl Schlaf-Wach-Phase als auch Körpertemperatur und Ausscheidung von Stoffwechselmetaboliten bei Probanden in einem unterirdischen Apartment unter Ausschluss äußerer Faktoren erfasst wurden. Es zeigte sich eine erhaltene Gleichmäßigkeit in den gemessenen Parametern der Teilnehmer, welche lediglich um täglich wenige Minuten von der tatsächlichen Uhrzeit und 24-stündigen Tagesdauer abwichen. Somit konnte die Annahme einer ähnlichen Periodendauer zwischen endogenem Rhythmus und Umwelt unterstrichen werden. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass der circadiane Rhythmus unabhängig von äußeren Einflüssen als autonomer Oszillator funktioniert, anhand dessen biologische Prozesse koordiniert und an kommende Umstände, wie dem Tag-Nacht- oder Hell-Dunkel-Zyklus, angepasst werden können [23]. Über die vorhandenen Signalwege wird neben dem Schlaf-Wach-Rhythmus sowohl die Nahrungsaufnahme und Körpertemperatur als auch die Ausschüttung von Melatonin und Kortikosteroiden gesteuert [17].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass endogene Oszillatoren, die in der Vergangenheit sowohl beim Menschen als auch bei anderen uni- und multizellulären Organismen wie Bakterien, Pflanzen und Tieren nachgewiesen werden konnten, auf genetischer Prädisposition beruhen und den Schlaf-Wach-Rhythmus beim Menschen beeinflussen, der darüber hinaus Produkt komplexer Wechselspiele zen-

traler Kernregionen ist [22]. Unabhängig von äußeren Umwelteinflüssen dauert eine Periodenlänge des individuellen, autonomen circadianen Rhythmus 19 bis 28, im Durchschnitt 24 Stunden [29].

1.2.2. Licht und weitere Faktoren als Zeitgeber

Zur Anpassung von Stoffwechsel, Aktivität und Reproduktion an wechselnde Umweltbedingungen bedarf es einer Synchronisation, im Englischen *entrainment* genannt, zwischen der inneren Uhr und äußeren Einflussfaktoren, den sogenannten Zeitgebern ([7],[30],[31]). Die Beeinflussung des circadianen Rhythmus erfolgt hauptsächlich durch Licht. Dies wird als *photoc entrainment*, die lichtabhängige Synchronisation, bezeichnet. Außerdem existieren Hinweise auf Faktoren, die lichtunabhängig zur Synchronisation des endogenen circadianen Rhythmus an die Umwelt führen. So werden beispielsweise Nahrungsaufnahme, psychosoziale Interaktion oder körperliche Aktivität als Aspekte des *nonphotoc entrainment* definiert ([32],[33]).

Der potenteste Zeitgeber ist das Licht ([9],[29],[34]). Ein Lichtstimulus besteht aus Quanten und wird in Wellenform als „kleiner sichtbarer Teil der elektromagnetischen Strahlung“ [35] von einer Quelle übertragen. Beim Menschen werden diese Energieeinheiten von den primären Sinneszellen der Retina, den Zapfen und Stäbchen, sowie den ipRGC aufgenommen, nachdem sie Cornea, vordere Augenkammer, Linse und Corpus vitreum passiert haben. Hierbei ist die Differenzierung zwischen klassisch-visuellem System, das aus den genannten primären Sinneszellen besteht, und dem nicht-visuellen System, welches die Funktion der ipRGC beschreibt, bedeutsam.

Jede primäre Sinneszelle des klassisch-visuellen Systems hat eine spezifische Funktion: die farbwahrnehmenden Zapfen reagieren bei ausreichender Helligkeit und dienen daher dem Sehen am Tag (photopisches Sehen) ([36],[37]). Mit einer Anzahl von sechs Millionen sind sie weitaus weniger vertreten als die Stäbchen (120 Millionen), bieten jedoch die größte Sehschärfe [38]. Letztere haben ihre Funktion im skotopischen Sehen, dem Sehen bei Nacht [37]. Stäbchen und Zapfen gelten neurologisch betrachtet als das erste Neuron der Sehbahn (Tractus opticus)

[36]. Die aufgenommenen Informationen werden an das zweite Neuron, die bipolaren Zellen, weitergeleitet [36]. Über den Nervus opticus als drittes Neuron landen die elektrischen Impulse schließlich mithilfe des vierten Neurons im Corpus geniculatum des Thalamus, wo die Sehbahn endet und die Sehstrahlung (Radiatio optica) beginnt [36]. Sie leitet die visuellen Stimuli letztendlich zur Sehrinde im Okzipitallappen weiter, in der die Informationen modifiziert und zu einem Bild verarbeitet werden [36]. 10 % der Fasern des Tractus opticus finden ihr Ziel in anderen Gehirnarealen wie dem SCN, dem Corpus geniculatum laterale, der Area preteectalis, der Pedunculi cerebri oder den Colliculi superiores des Mittelhirnes [39]. Hierbei handelt um Signalwege des nicht-visuellen Sehsystems, dessen Funktion unter anderem in der Modulation des circadianen Rhythmus oder der Auslösung des Pupillenreflexes liegt. Ausgangspunkt dafür sind die ipRGC, die mit einer Anzahl von 3000 Zellen nur 1 bis 2 % des gesamten Zellanteils der Retina ausmachen ([40],[41]). Ihre Existenz wurde im Jahr 2002 von Berson et al. nachgewiesen ([40],[42]). Sie enthalten Melanopsin, ein Pigment, das besonders auf kurze Wellenlängen reagiert. Bisher konnten insgesamt fünf Subtypen (M1 bis M5) der ipRGC identifiziert werden, die mithilfe ihrer funktionellen und genetischen Charakteristika sowie ihrem Anteil an Melanopsin unterschieden werden [41]. Die Phototransduktion der ipRGC stellt die chronobiologisch wirksamste Lichtverarbeitung dar (*Abbildung 2a*) [7]. Licht wird über den RHT an das ventrolaterale Kerngebiet des SCN weitergegeben ([11],[43]). Der wohl bedeutendste Neurotransmitter aus dem RHT ist Glutamat [11]. Nach der Bindung dieses Signalmoleküles an die entsprechenden Rezeptoren, wie dem NMDA-Rezeptor, werden spannungsabhängige Calciumkanäle aktiviert und ein Calciumeinstrom von extra- nach intrazellulär ausgelöst ([11],[44]). Durch zelluläre Signalkaskaden wird der Transkriptionsfaktor *cAMP-response element binding protein* (CREB) aktiviert und die Genexpression von Uhrgenen in Gang gesetzt (*Abbildung 2b*) ([11],[45]). Insbesondere durch die Bindung von CREB an spezielle Promotorregionen wird auf genetischer Ebene die Entstehung von PER-Proteinen getriggert wird ([9],[11],[46],[47]).

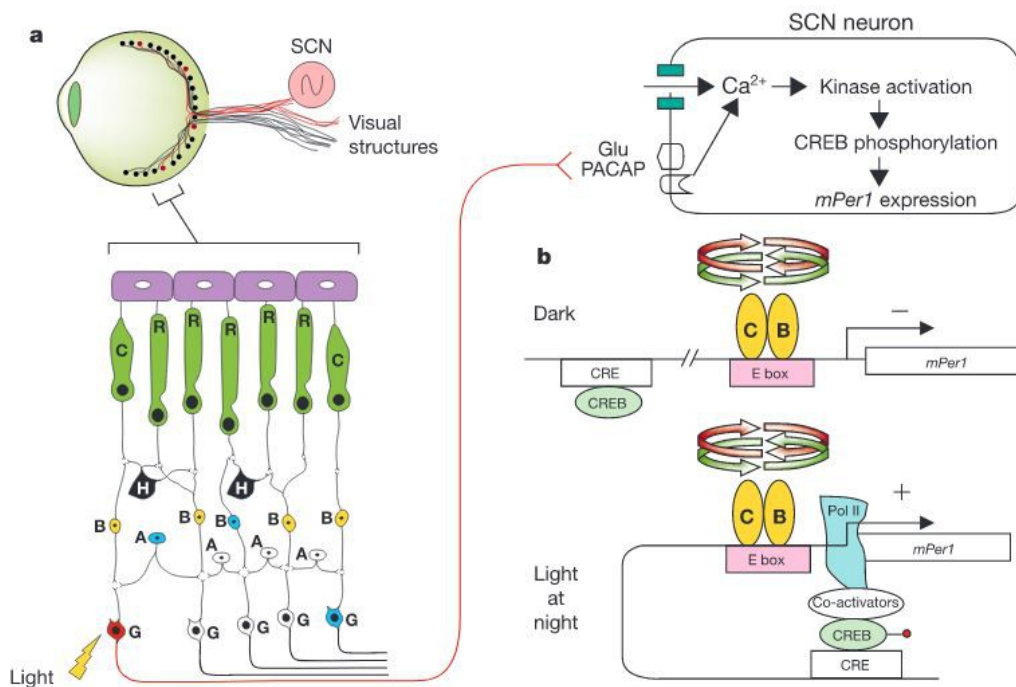


Abbildung 2: a) Phototransduktion durch ipRGC (rote Linie) und aktivierte Signalwege im ventrolateralen Anteil des SCN. Nucleus suprachiasmaticus (SCN), Zapfen (C), Stäbchen (R), Amakrine Zellen (A), Bipolare Zellen (B), Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), Glutamat (Glu). b) Genexpression der Uhrgene bei Dunkelheit und Stimulation durch Licht. CLOCK (C), BMAL (B) [9].

Während ursprünglich unklar war, ob für die circadian wirksame Lichtwirkung allein das nicht-visuelle System verantwortlich ist, liegen aktuell Hinweise vor, dass die Funktion des nicht-visuellen Systems durch die klassischen Photorezeptoren im Rahmen eines komplexen Netzwerkes ergänzt wird und die ipRGC einerseits Efferenzen zu höheren Hirnregionen besitzen als auch Afferenzen intraretinaler Strukturen aufweisen ([9],[39],[48]). Außerdem existieren Anhaltspunkte, nach denen die ipRGC auch zur visuellen Wahrnehmung beitragen könnten [48].

Neben dem Licht gelten psychosoziale Einflussfaktoren als mögliche Zeitgeber. Bereits 1971 führten Aschoff et al. [49] Experimente durch, in denen sich Hinweise auf eine Anpassung der circadianen Rhythmik durch psychosoziale Faktoren, wie Kommunikation und täglich wiederkehrende Alltagsroutine, ergaben. Allein die Kenntnis

der tatsächlichen Uhrzeit führt dazu, dass sich der Mensch in seinen Verhaltensweisen dem Tagesrhythmus anpasst. Wever et. al [50] konstatierten 1989, dass soziale und verhaltensabhängige Faktoren die bedeutendsten Zeitgeber in der Anpassung der circadianen Rhythmik darstellen [51]. Diese Aussage wurde in den folgenden Jahrzehnten jedoch stark diskutiert. Zahlreiche Studien, in denen Probandengruppen unter Ausschluss von Lichteinflüssen beobachtet wurden, wurden initiiert. So zeigten beispielsweise Middleton et al. ([52],[53]), dass psychosoziale Einflüsse auf die circadiane Rhythmik eher schwach ausgeprägt sind und weder die Kenntnis der Uhrzeit noch soziale Kontakte allein den endogenen Rhythmus beim Menschen erhalten können [51]. Soziale Pflichten, wie das Versorgen eigener Kinder oder Nachgehen einer beruflichen Tätigkeit, gehen häufig mit einer Veränderung der natürlichen und künstlichen Lichteinflüsse sowie der körperlichen Aktivität und Aufmerksamkeit einher. Daher gestaltet sich die Bewertung psychosozialer Faktoren als Zeitgeber schwierig und sollte im Kontext mit anderen Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Insgesamt spielen mehrere Faktoren bei der Synchronisation von endogenen und exogenen Rhythmen eine Rolle. Sowohl sich verändernde Umweltbedingungen als auch soziale Kontakte leisten ihren Beitrag zur Anpassung der inneren Uhr und zum Erhalt eines intakten circadianen Rhythmus.

1.2.3. Das Konzept der Chronotypen

Der allgemein bekannteste circadiane Rhythmus ist der Schlaf-Wach-Rhythmus. Jeder Mensch hat dabei sein individuelles Präferenzmuster für Ruhe und Aktivität [54]. Diese Muster werden als Chronotypen bezeichnet.

Die Morgentypen werden als *Lerchen* bezeichnet. Sie sind gute Frühaufsteher und erreichen bevorzugt in der ersten Tageshälfte die besten Leistungen. Im Gegensatz dazu sind sie in den späteren Tagesstunden kaum noch aktiv, gehen zeitig zu Bett und erreichen nach zügigem Einschlafen schnell die maximale Schlaftiefe ([55], [56]). Demgegenüber stehen die *Eulen*, die als Abendtypen am Morgen schlecht aus dem Bett kommen und erst im Laufe des Tages ihre persönlichen Aktivitäts-

maxima erzielen. Starke physische und psychische Leistungen sind hier bis in die Nachtstunden möglich. Dies bedingt abendliche Schlafenszeiten, die weit hinter denen der Morgentypen liegen [55]. *Eulen* erreichen ihre maximale Schlaftiefe erst in den frühen Morgenstunden [56]. Während sich die Zubettgeh- und Aufstehzeit bei den *Lerchen* und *Eulen* und dementsprechend auch die tägliche Lichtexposition deutlich unterscheidet, wurde bisher keine signifikante Abweichung in der Schlafdauer entdeckt [57]. Menschen, die weder den Morgen- noch Abendtypen zugeordnet werden können, werden als *neutrale Typen* oder *Indifferenztypen* bezeichnet ([55],[58]).

Es wird angenommen, dass der Chronotyp zu 50 % durch genetische Faktoren determiniert ist und nur zum Teil durch äußere Zeitgeber wie Licht oder soziale Kontakte moduliert wird ([59],[60]). Die Ausprägung der interindividuellen Uhrgene beeinflusst die Dauer des endogenen Rhythmus und infolgedessen die natürliche zeitliche Präferenz des Chronotyps ([30],[55]). Die Bestimmung der aktuellen Phasenlage und somit des Synchronisationsstatus eines circadianen Systems ist komplex, daher wird sich anhand messbarer biochemischer und physiologischer Parameter als Ausdruck des circadianen Rhythmus orientiert. Insbesondere die Erfassung des Beginns des nächtlichen Melatoninanstiegs (dim-light melatonin onset, DLMO) als auch die Messung der Körpertemperatur haben sich als zuverlässige Parameter bewährt ([61],[62],[63]). Neben einem früheren Beginn der Melatoninproduktion erreicht auch die Körpertemperatur bei den Morgentypen im Vergleich zu den Abendtypen zeitiger den Tiefpunkt ([7],[56],[61]).

Der Morningness-Eveningness-Questionnaire (MEQ) von Horne und Östberg aus dem Jahr 1976 war der erste Fragebogen, der es erlaubte, Individuen ohne aufwändige Diagnostik per Somnographie oder Bestimmung des DMLO einem Chronotypen zuzuordnen [64]. Dieser Fragebogen hat die Forschung zum Thema Chronotypen erheblich stimuliert. In der Studie von Turco et al. [58] konnte bestätigt werden, dass Erwachsene eine gute Wahrnehmung des eigenen Chronotyps haben und sich selbstständig anhand subjektiver Vorlieben bezüglich Tageszeiten zu alltäglichen Gewohnheiten und Aktivitätsmaxima in realen und hypothetischen Situationen einem Typus zuordnen können. Während der MEQ eher als psychologischer Frage-

bogen hinsichtlich Verhaltenspräferenzen gilt, berücksichtigt der Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) von Roenneberg et al. [65] die tatsächlichen Schlafgewohnheiten und unterscheidet dabei zwischen Präferenzen an Arbeitstagen und freien Tagen ([65],[66]). Daraus wird mithilfe einer komplexen Formel aus mittlerer Uhrzeit des Schlafintervalls und Schlafdauer an arbeitsfreien Tagen ein schlafkorrigierter Mittelwert ermittelt (mid-point of sleep on work-free days, sleep-corrected, MSF_{sc}), von dem ursprünglich angenommen wurde, dass er den Chronotyp eines Individuums exakter beschreiben würde [66]. Dabei sprechen MSF -Werte in den frühen Morgenstunden für einen Morgentypen und spätere Uhrzeiten für einen Abendtypen.

Unabhängig von der wissenschaftlichen Messmethode zur Bestimmung des individuellen Chronotyps existiert Einigkeit über die Tatsache, dass sich dieser im Laufe eines Lebens in Abhängigkeit vom Alter verändern kann (*Abbildung 3*).

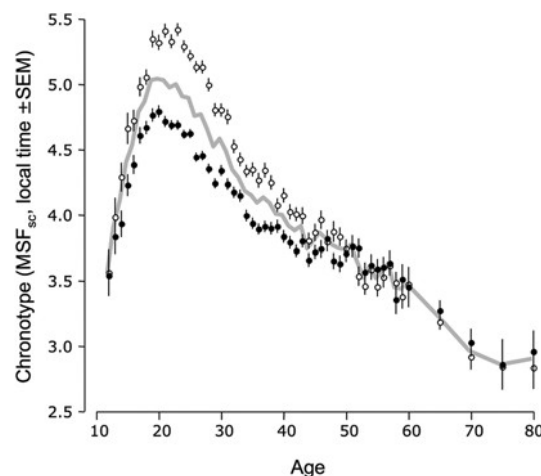


Abbildung 3: Abhängigkeit des Chronotyps - dargestellt durch den MSF - vom Alter, getrennt nach Geschlecht (● = ♀, ○ = ♂, - = Durchschnitt) [30].

Fischer et al. [67] berichten in ihrer Erhebung unter US-Amerikanern von einer kontinuierlichen Verzögerung des MSF mit zunehmendem Heranwachsen, wobei Jugendliche um das 19. bzw. 20. Lebensjahr ihre maximale Spätlage des Chronotyps erreichen. Danach verschiebt sich der Chronotyp wieder nach vorne, sodass bestätigt werden konnte, dass Kinder und Senioren ähnliche Chronotypen mit Tendenz zum Morgentyp aufweisen. Unterschiede in der Ausprägung der circadianen Lage

zwischen Frauen und Männern sind zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr am stärksten. Männer tendieren eher zu späten Chronotypen als Frauen, wobei sich diese Divergenz ebenfalls in Abhängigkeit vom Alter ändert. So sind Männer unter 40 Jahren eher Abendtypen, wohingegen für die Altersstufe der 41- bis 79-Jährigen die Frauen einen späteren Chronotyp als Männer aufweisen. Bei noch höherem Alter ist kein Unterschied mehr erkennbar [67]. Andere Forschungsergebnisse berichten von einer Relativierung der geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Ausprägung des Chronotyps mit zunehmendem Alter, sobald Frauen die Menopause erreichen ([30],[68]). Anhand der Arbeiten von Roenneberg et al. [30] lässt sich konstatieren, dass Frauen generell häufiger als Männer den *Lerchen* angehören und dass unter Beachtung des Alters Kinder und Senioren eher Morgentypen sind, wohingegen Jugendliche eher dem Abendtypen zugehörig sind ([30],[69]). Daher schlagen Roenneberg et al. [70] eine Korrektur des MSF_{sc} hinsichtlich Alter und Geschlecht vor (mid-point of sleep on work-free days, sex, age and sleep-deficit corrected, MSF_{sasc}), bei dem ein hypothetischer, normalisierter Chronotyp angenommen wird.

1.2.4. Melatonin als chronobiologisches Signalmolekül

a) Entdeckung

McCord et al. [71] beobachteten bereits 1917, dass aus der Epiphyse extrahiertes Konzentrat bei Kaulquappen eine Verfärbung der Haut bewirkt. Schließlich entdeckten Lerner et al. [72] 1958 explizit ein Hormon mit Einfluss auf die Hautpigmentierung bei Fröschen, welches seitdem als Melatonin bezeichnet wurde.

b) Biosynthese und Metabolismus

Melatonin konnte von Lerner et al. [73] als N-Acetyl-5-Methoxy-Tryptamin identifiziert werden (*Abbildung 4*). Es ist ein Indolamin mit amphiphilen Eigenschaften, das zur Vermittlung intrazellulärer Wirkungen sowohl Lipidschichten überwinden als auch in Körperflüssigkeiten abgegeben werden kann [74].

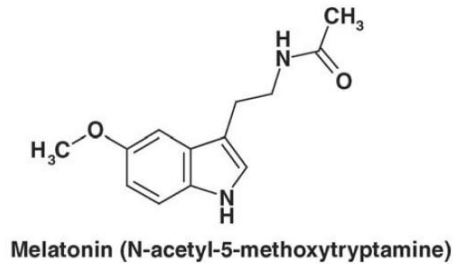


Abbildung 4: Molekulare Struktur von Melatonin [74].

Die Synthese von Melatonin beginnt, indem die mit der Nahrung aufgenommene essentielle Aminosäure Tryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxy-Tryptophan umgewandelt wird. Mithilfe der aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase entsteht aus 5-Hydroxy-Tryptophan Serotonin (5-Hydroxytryptamin), welches über die Aralkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) zu N-Acetylserotonin und schließlich durch die Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) zu Melatonin metabolisiert wird (Abbildung 5) ([75],[76]).

Ursprünglich wurde angenommen, dass die HIOMT nur in Pinealozyten vorkommt und Melatonin daher lediglich in der Epiphyse synthetisiert werden kann [75]. Jedoch lieferten ausführliche Untersuchungen in den darauffolgenden Jahren Beweise für das Vorkommen der HIOMT in anderen Geweben wie der Retina [77] oder der Harderschen Drüse am Auge [78]. In Experimenten mit Immunofluoreszenz wurde Melatonin bzw. dessen Vorstufen in der äußeren Körnerschicht der Retina, dem Cerebellum [79] oder den enterochromaffinen Zellen des Darms ([80],[81],[82]) lokalisiert. Mit der Erfindung der Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) konnten auf molekularer Ebene die für die Melatoninsynthese wichtigen Enzyme AANAT und HIOMT in zahlreichen anderen Körpergeweben und Organen wie Milz, Thymus, Thrombozyten, Lunge, Herz, Leber, Magen, Niere, Muskeln, Ovarien und Hoden ([83],[84]) nachgewiesen werden. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Gewebe ebenfalls Ursprungsorte von extrapinealem Melatonin sind. Das in der Epiphyse produzierte Hormon wird nicht in den Pinealozyten gespeichert, sondern direkt nach Synthese in den Blutkreislauf und in weitaus höherer Konzentration in den Liquor abgegeben [85]. Dies wird durch die starke Vaskularisation und die

Lokalisation der Zirbeldrüse am dritten Ventrikel begünstigt ([85],[86]). Darüber hinaus kommt Melatonin in weiteren Körperflüssigkeiten wie Speichel, Galle, Sperma oder Fruchtwasser vor [87]. Im Blut liegt Melatonin an Albumin oder an saurem Alpha-1-Glykoprotein gebunden vor ([86],[88]). Der Abbau des zirkulierenden Melatonins erfolgt überwiegend in der Leber durch eine 6-fache Hydroxylierung zu 6-Hydroxymelatonin. An dieser NADPH-abhängigen Reaktion ist im Wesentlichen das Enzym CYP1A2, aber auch CYP1A1 und CYP2C19, aus der Familie der Cytochrom P450-Isoformen beteiligt. Aus 6-Hydroxymelatonin entsteht nach Konjugation mit den entsprechenden chemischen Gruppen hauptsächlich 6-Hydroxymelatoninsulfat und zu geringen Anteilen 6-Hydroxymelatoninglucuronid, welche mit dem Urin ausgeschieden werden (*Abbildung 5*) ([87],[89],[90],[91]). In sehr geringen Anteilen wird Melatonin aus dem Blutkreislauf auch ohne weitere Verstoffwechslung mit dem Harn ausgeschieden [87].

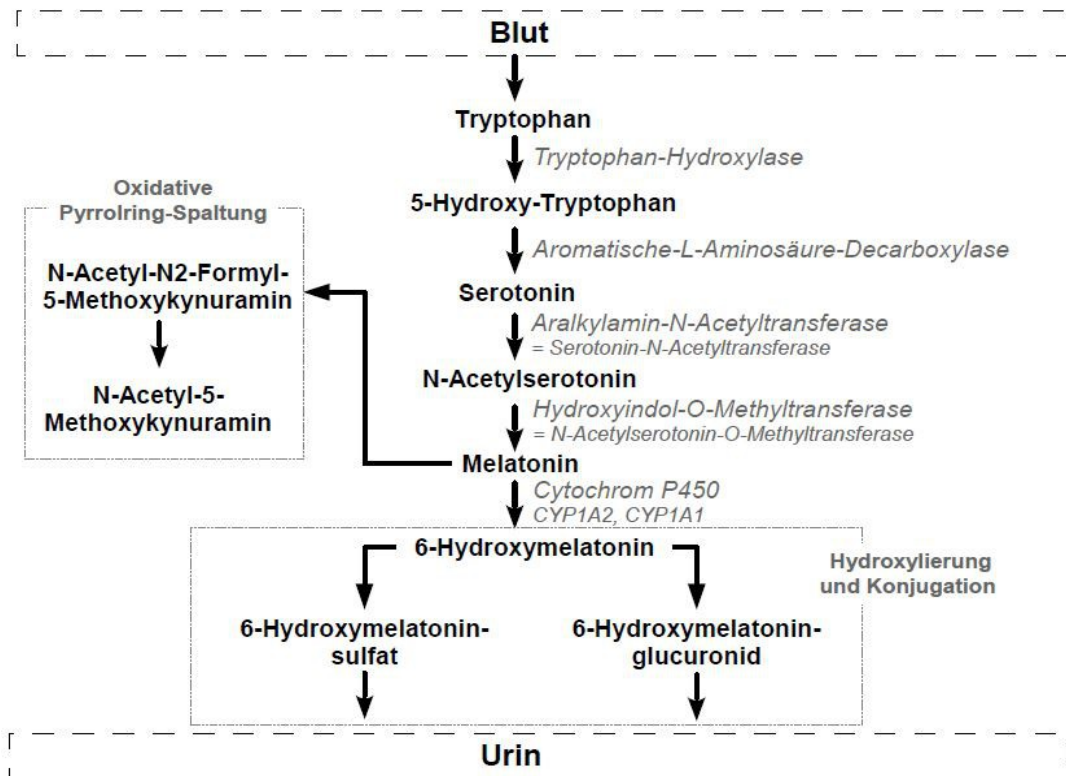


Abbildung 5: Synthese- und Abbauschritte von Melatonin.

c) Signalwege und Wirkung

Melatonin ist ein pleiotropes Hormon, dessen physiologische Effekte durch unterschiedliche Signalwege initiiert werden. Dabei spielen insbesondere die folgenden vier Mechanismen eine Rolle: die Bindung an Membranrezeptoren, nukleäre Hormonrezeptoren und intrazelluläre Proteine sowie die Wirkung des Hormons als rezeptorunabhängiger Radikalfänger (Abbildung 6) ([92],[93]).

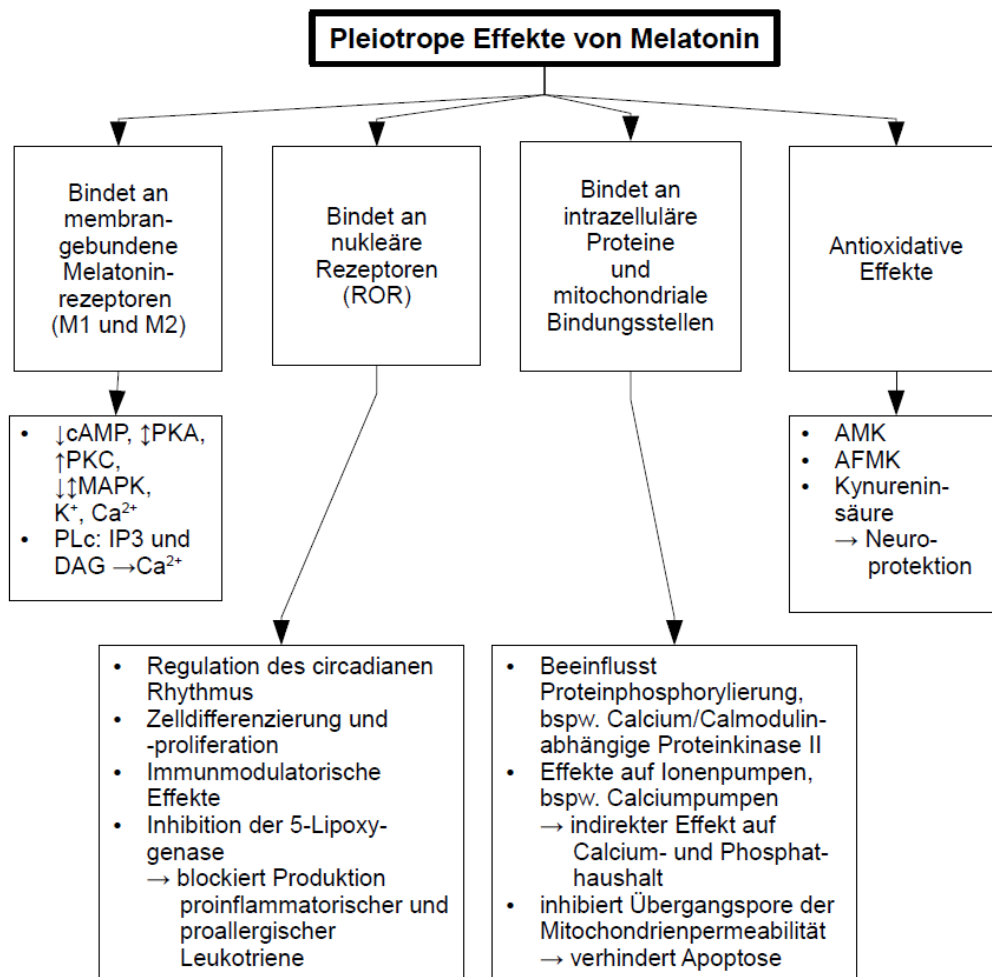


Abbildung 6: Signalwege von Melatonin, modifiziert nach [93].

Bei den Säugetieren sind die Melatoninrezeptoren MT1 und MT2 als G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren identifiziert worden ([84],[94],[95]). Die Wirkung des Hormons wird hierbei dosisabhängig über Gi-gekoppelte und Gq-gekoppelte Membranrezeptoren vermittelt ([84],[93]). Des Weiteren wurde im Jahr 2000 ein dritter Melatoninrezeptor MT3 entdeckt, der letztendlich als Quinon-Reduktase-2, einem bisher wenig untersuchtem zytosolischen Enzym, das an der Regulierung des Augeninnendrucks und der Leukozytenadhäsion beteiligt ist, identifiziert wurde ([87],[94],[95],[96]). Die Melatoninrezeptoren sind im ZNS und in peripheren Geweben lokalisiert, wobei die Expression der Rezeptoren und dementsprechend die Wirkung von Melatonin variiert (Abbildung 7). Dubovich et al. [94] schreiben dem Melatonin sogar eine zeitabhängige Wirkung aufgrund der im Tagesverlauf unterschiedlichen Sensitivität der Rezeptorexpression zu.

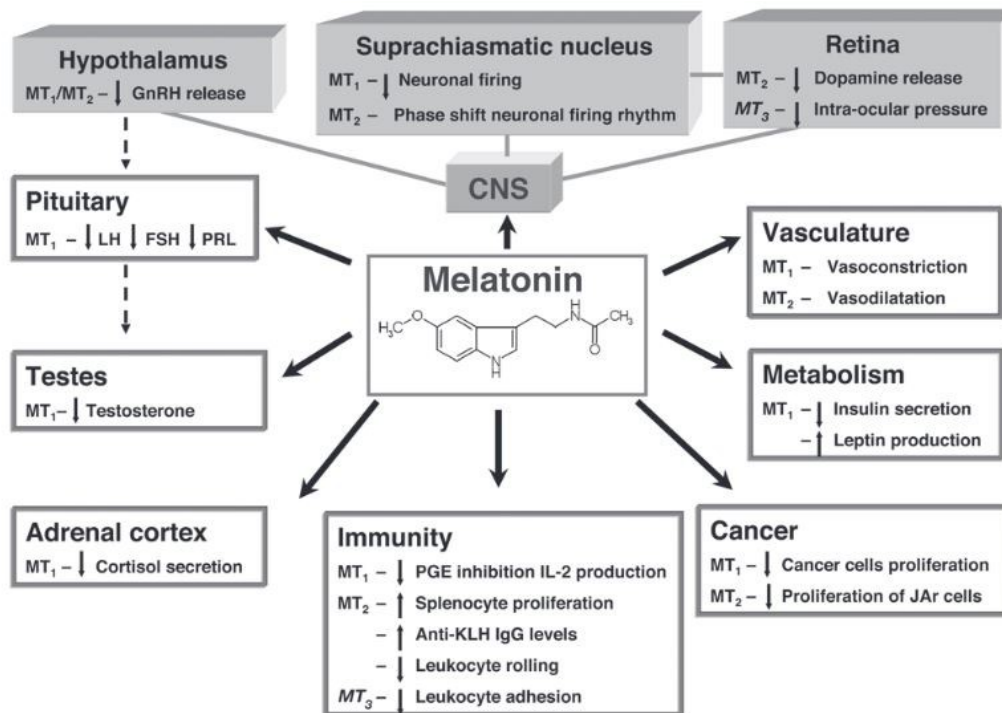


Abbildung 7: Wirkung der membranständigen Melatoninrezeptoren MT1, MT2 und MT3 [94]. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Prolaktin (PRL), Prostaglandin E (PGE), Interleukin 2 (IL-2), Keyhole Limpet Hämocyanin IgG (KLH IgG).

Während der MT1 eher an reproduktiven Funktionen sowie in der Regulierung von Hormonen des Stoffwechsels und Vasokonstriktion beteiligt ist, spielt der MT2 eher bei der Regulierung des circadianen Rhythmus und der Vasodilatation eine Rolle [84]. Beide Rezeptoren erfüllen außerdem wichtige Funktionen im Immunsystem durch die Koordination der Prostaglandinsynthese und Leukozytenfunktion [94]. Durch seine amphiphilen Eigenschaften kann Melatonin auch Zellmembranen durchdringen und somit direkt mit subzellulären (insbesondere mitochondrialen) Komponenten und nukleären Rezeptoren interagieren ([93],[95]). Letztere gehören zur Gruppe der RAR-related Orphan-Rezeptoren (ROR), die mit ihren drei Untergruppen ROR- α , ROR- β und ROR- γ als Transkriptionsfaktoren Schlüsselrollen in der ZNS-Entwicklung sowie in der Kontrolle des circadianen Rhythmus sowie Zelldifferenzierung und -proliferation des Immunsystems haben [93]. So konnte unter anderem von Carlberg et al. [97] festgestellt werden, dass die 5-Lipoxygenase (LOX), welche an der Leukotriensynthese für allergische und entzündliche Prozesse

beteiligt ist, durch die Bindung von Melatonin an nukleäre Rezeptoren inhibiert werden kann [93]. Darüber hinaus kann Melatonin an intrazelluläre Proteine (Calmodulin) und Ionenkanäle (Calciumkanäle) binden und somit rezeptorunabhängig zelluläre Signalwege beeinflussen und die Zellaktivität bis hin zur Zellteilung und -motilität steuern ([93],[95]). Des Weiteren besitzen Melatonin und seine Metabolite ein ausgeprägtes protektives Potenzial gegenüber oxidativem Zellstress und freien Radikalen wie den oxidativen Sauerstoffspezies (ROS) ([93],[98]). Insbesondere in den biochemischen Prozessen der Atmungskette, welche in den Mitochondrien stattfindet und hauptsächlich für die Entstehung von ROS verantwortlich ist, erfüllt Melatonin wichtige Funktionen als Reaktionspartner zur Elimination schädigender Radikale [98]. Außerdem kann Melatonin durch die Regulation des circadianen Rhythmus den metabolischen Zustand des Körpers und somit die Entstehung bzw. den Abbau toxischer Radikale steuern. Andererseits besitzt Melatonin antikonvulsive und neuroprotektive Eigenschaften, indem es oxidativen Zellstress durch exzitotoxische Neurotransmitter, wie beispielsweise Glutamat, reduziert ([99],[100],[101]).

Die zahlreichen dargestellten Wirkungen von Melatonin unterstreichen die Rolle dieses Hormons als wichtiger Regulator im circadianen Rhythmus, in unterschiedlichen Stoffwechselwegen sowie im Immunsystem. Abweichungen von der physiologischen Melatonin synthese sind daher mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen sowie endokrinen Fehlfunktionen assoziiert und sogar an der Tumorentstehung beteiligt [94].

d) Melatoninproduktion unter Lichteinfluss

Die Menge des im menschlichen Körper hergestellten Melatonins variiert erheblich. So wurde festgestellt, dass die Melatoninkonzentration allein im Gastrointestinaltrakt etwa 400-mal höher als die in der Epiphyse und 10- bis 100-fach ausgeprägter als im Plasma ist ([82],[84],[102]). Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Biosynthese von humanem Melatonin ist die AANAT ([74],[84],[102]). Die Aktivität der AANAT variiert und sorgt so für die Rhythmizität der Melatoninproduktion [103]. Der SCN ist über sympathische Nervenfasern mit der Epiphyse verbunden. Dunkelheit sowie endogene rhythmische Katecholaminfreisetzungen fördern die Ausschüttung von Noradrenalin aus Neuronen [104]. Dieses bindet an oberflächlich auf der

Epiphyse gelegene α - und β -Adrenozeptoren und stimuliert durch intrazelluläre Calcium- und cAMP-Erhöhung die Phosphorylierung von CREB, der die Expression der AANAT steuert, wodurch die Melatoninproduktion stark zunimmt ([102],[104],[105],[106]). In diesem Zusammenhang ist das Protein hnRNP Q (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q) zu nennen, welchem eine Schlüsselrolle in der rhythmischen Translation der AANAT-mRNA zugeschrieben wird [107]. Außerdem existieren Hinweise für die Bedeutung der HIOMT als weiteres regulierendes Enzym in der Melatoninproduktion ([102],[108]). Durch McIntyre et al. [109] konnte erstmals belegt werden, dass eine höhere Beleuchtungsstärke mit einer ausgeprägteren Melatonin-suppression einhergeht. Diesem Sachverhalt liegt vermutlich folgender Mechanismus zugrunde: unter Lichteinfluss erfolgt eine rasche Abnahme der AANAT, die einerseits durch den schnellen Zerfall des instabilen Enzyms bei Licht und andererseits durch den allmählichen Umsatz bei gestoppter Proteinsynthese erklärt wird ([104],[110]). Frühere Studien verweisen auf ähnliche lichtinduzierte Effekte, die allerdings die Aktivität der HIOMT unterdrücken [111].

e) Messung und analytische Methoden

Seit Mitte der 1970er Jahre entstand die Notwendigkeit, einfache und sensible analytische Verfahren zu entwickeln, um Melatonin in biologischen Flüssigkeiten wie Blut, Urin und Speichel messen zu können [112]. Insbesondere die Messung im Speichel ist eine scheinbar einfache und nicht-invasive Methode, die gerne in Studien verwendet wird, in denen Änderungen der Melatoninkonzentration über längere Zeiträume verfolgt werden sollen. Die Analyse von Melatonin im Speichel spiegelt am ehesten die Konzentration des freien Melatonin wider [113]. Die Hormonkonzentrationen im Speichel sind daher wesentlich geringer und machen maximal 30% der Konzentration im Blutplasma aus. Die Werte können jedoch durch Medikamente oder Abweichungen im physiologischen Vorgang der Speichelbildung beeinflusst werden [114]. Melatonin aus dem Blut zu bestimmen ist die momentan präziseste Methode. Die Abnahmen erfolgen in verschiedenen zeitlichen Abständen unter Verwendung venöser Verweilkatheter. Es ist eine invasive Methode und stellt daher eine mögliche Infektionsquelle dar [112].

Eine aktuelle kritische Übersicht [114], wie diese Verfahren über die Jahre entwickelt wurden, zeigt auch auf, wie problematisch die Quantifizierung des Melatonins sein kann. Die analytischen Methoden zur Bestimmung von Melatonin reichen von Bioassays über die Verwendung von Flüssigchromatographie, Massenspektrometrie bis hin zu Enzymimmunoassays (ELISA, Enzyme-linked immunosorbent-assay) und Radioimmunoassays (RIA) [114]. Die Unterschiede der Methoden sind insbesondere bei der Bewertung der Qualität von Studienergebnissen bedeutsam. Während Techniken der Massenspektrometrie die zuverlässigsten Resultate liefern, verwenden viele Forscher kommerzielle Assay Kits unter Inkaufnahme zweifelhafter Messergebnisse [114]. Gute Methoden zur Melatoninanalyse sollten bereits geringe Hormonkonzentrationen unter 2 pg/ml erkennen und beispielsweise Kreuzreaktionen aufgrund von von Melatoninvorstufen vermeiden. Extraktionsbasierte Techniken sind den direkten Immunoassays überlegen [114].

1.2.5. Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus

Die Untersuchungen von Duffy et al. [34] bestätigen die Annahme, dass Lichteinwirkungen zu Beginn der gewohnten Nachtzeiten eine Verzögerung des inneren Taktes verursachen, die Schlafenszeit wird um circa eine Stunde nach hinten geschoben. Im Gegensatz dazu führt Licht innerhalb der Nachtzeit zu einer Vorverschiebung der eigenen Rhythmik, der vorzeitige Lichtstimulus sorgt für eine um diese Uhrzeit unübliche Wachheit und die Vorziehung des nächsten Schlafabschnittes. Determiniert durch den zeitlichen Beginn, die Lichtintensität, Bestrahlungsdauer und Anzahl der Bestrahlungszyklen, resultiert daraus innerhalb ein bis drei Tagen die Entstehung eines neuen circadianen Rhythmus ([34],[115]). Messbar ist dies an abgewandelten Parametern der inneren Periodik wie beispielsweise der Körpertemperatur oder Glucocorticoidausschüttung [116]. Der Hell-Dunkel-Rhythmus ist der entscheidende Faktor der Melatoninsekretion und der Anpassung des endogenen circadianen Rhythmus an die Umwelt (*Abbildung 8*) [117]. Verhaltensabhängige Einflüsse wie soziale Kontakte und körperliche Aktivität sind diesem Faktor untergeordnet [34].

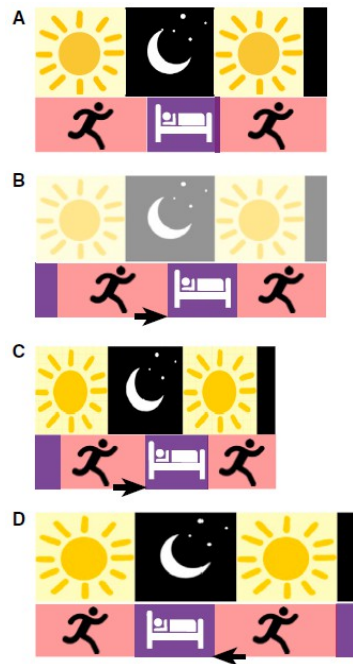


Abbildung 8: Verschiedene Szenen, wie eine Veränderung des Hell-Dunkel-Rhythmus zur Phasenverschiebung beiträgt. A) Ursprünglicher circadianer Rhythmus, der sich ausschließlich am Tageslicht und der Nacht orientiert. B) Durch Lichtstimuli während der Nacht verzögern sich die Schlafenszeiten und später auch der circadiane Rhythmus. C, D) Durch kürzere oder längere Tages- oder Nachtzyklen kommt es zur Verschiebung der Schlafenszeiten und Circadianik [117].

Bevor es künstliche Lichtquellen gab, zählte natürliches Tageslicht als stärkster Zeitgeber und der endogene circadiane Rhythmus orientierte sich am Sonnenauf- und Sonnenuntergang. Durch die voranschreitende Etablierung von Schichtarbeit müssen sich immer mehr Menschen an veränderte Arbeitszeiten unabhängig vom natürlichen Hell-Dunkel-Rhythmus und den Tageszeiten anpassen. Während 1992 lediglich 11,2 % der 15- bis 64-Jährigen Arbeitnehmer in Schichten arbeiteten, waren es 2019 bereits rund 15,6 % [2]. Eine Phasenverschiebung des individuellen endogenen Rhythmus zugunsten von körperlicher Leistungsfähigkeit, Wachheit und Kognition trotz nächtlicher Uhrzeiten ist hierbei erwünscht, obwohl es grundlegend betrachtet einer natürlichen Synchronisation von endo- und exogenem Rhythmus widerspricht und circadiane Störungen auf zellulärer und organischer Ebene hervorrufen kann.

Die Unterdrückung physiologischer circadianer Prozesse wird durch das künstliche Licht verursacht. Während bei den Zapfen und Stäbchen entweder Rhodopsin oder

Scotopsin als Sehpigmente vorliegen, handelt es sich bei den ipRGC um Melanopsin. Diese Moleküle sind opsinbasierte Pigmente, die ihre Signale als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermitteln [118]. Während das sichtbare Licht Wellenlängen von 380 Nanometer (nm) bis 780 nm aufweist, zeigen die visuellen Pigmente der Photorezeptoren eine unterschiedliche Empfindlichkeit in Abhängigkeit zur Wellenlänge (*Abbildung 9*) ([40],[48]).

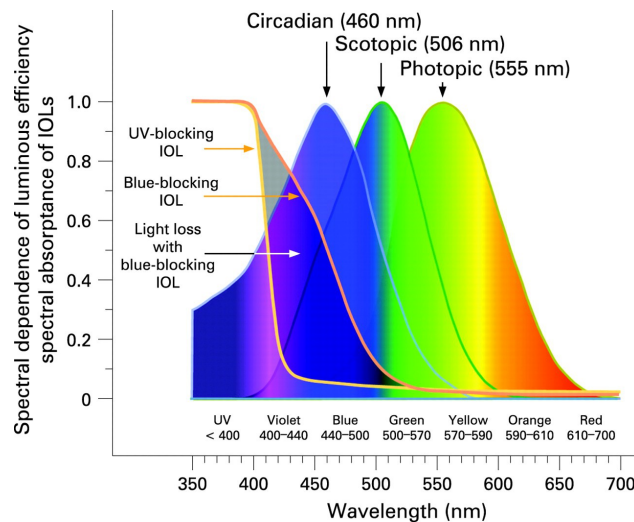


Abbildung 9: Empfindlichkeit der ipRGC, Stäbchen und Zapfen in Abhängigkeit zur Wellenlänge [40].

Die ipRGC-vermittelte Phototransduktion zeigt ihren Höhepunkt bei etwa 460 bis 480 nm und unterscheidet sich damit deutlich von dem der Zapfen und Stäbchen, deren Sensitivität bei mindestens 20 nm höheren Wellenlängen liegt [48]. Daraus resultiert der bei einer Wellenlänge von 460 bis 480 nm befindliche Höhepunkt der circadian wirksamen Bestrahlung (*Abbildung 9*) [40]. Es kann also geschlussfolgert werden, dass blaues Licht den stärksten Effekt auf die circadiane Rhythmik hat und zu ausgeprägter Melatoninsuppression sowie zu Veränderungen subjektiver Parameter wie Wachheit, Reaktionszeit und Kognition führt und diese durch besonders lange Exposition und helle Lichtreize aus diesem Wellenbereich verstärkt werden [40]. Außerdem ist der Effekt des blauen Lichts besonders ausgeprägt während abendlicher oder nächtlicher Applikation [119]. Dabei reichen bereits geringe Lichtmengen, wie sie von elektronischen Geräten wie Smartphones oder Tablets emittiert

werden, aus, um phasenrelevante Wirkungen über ipRGC zu vermitteln. Demgegenüber steht jedoch die Annahme, dass insbesondere der blaue Anteil des Tageslichts eine nächtliche Melatoninsuppression durch künstliches Licht verhindert. Es wird vermutet, dass die Empfindlichkeit der melanopsinhalten Ganglienzellen auf die Abend- und Nachtstunden begrenzt ist und dass ein Zusammenhang zwischen vorherrschenden niedrigen Melatoninspiegeln während des Tages und der Lichtwirkung besteht [119]. Außerdem konnten Revell et al. [120] nachweisen, dass die Zusammensetzung des Lichts einen Einfluss auf die Melatoninsuppression hat. So erzielt polychromatisches weißes Licht, wie beispielsweise das Tageslicht mit seiner kontinuierlichen Verteilung verschiedener Wellenlängen, eine bessere Unterdrückung von Melatonin als monochromatisches blaues Licht [120].

1.2.6. Wirkung von Licht auf Befindlichkeit und kognitive Leistungsfähigkeit

Licht hat direkte und indirekte Auswirkungen auf die Gefühlslage von Individuen (*Abbildung 10*). Aufgrund von Verbindungen zwischen ipRGCs und zentralen Hirnstrukturen beeinflusst es die Verfügbarkeit von Hormonen wie Serotonin ([121], [122]). Dieses spielt eine wichtige Rolle in der Befindlichkeit bei Menschen. Veränderungen dieser Hormonachse resultieren häufig in psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen oder affektiven Störungen. Aufgrund direkter Aktivierung kortikaler und thalamischer Regionen moduliert Licht Wachsamkeit und Aufmerksamkeit sowie Emotionen ([123],[124]). Außerdem wurde in Tiermodellen kürzlich ein Signalweg zwischen Retina und Habenula, der Verbindung zwischen Epiphyse und Thalamus, entdeckt, von dem angenommen wird, dass er an der Modulation von Stimmung und Kognition durch Licht beteiligt ist [121].

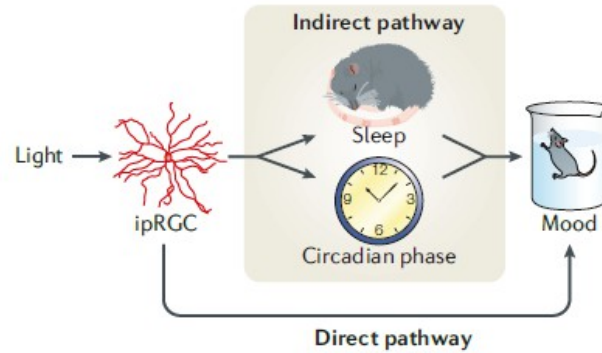


Abbildung 10: Direkte und indirekte Wirkungen von Licht auf Stimmung und Kognition, modifiziert nach [124].

Des Weiteren trägt Licht, in angepasster Intensität zu den richtigen Zeiten appliziert, zur Stabilisierung circadianer Rhythmen bei. Somit können Desynchronisationen und daraus resultierende Abweichungen des individuellen Schlaf-Wach-Rhythmus vermieden und die Stimmungslage positiv gestärkt werden [121]. Die indirekte Beeinflussung der Stimmung durch Licht erfolgt also aufgrund der Kontinuität circadianer Rhythmen sowie der Schlafqualität [124]. Eine Maladaptation des eigenen circadianen Rhythmus an die Umwelt, wie sie beispielsweise bei Schichtarbeit oder nach Reisen im Rahmen des Jetlags auftreten, führt zu einer Prädisposition, an Schlafstörungen zu erkranken. Damit einher gehen extreme Müdigkeit und ein höheres Risiko, Unfälle zu verursachen [125]. Die beschriebenen Effekte bezüglich einer Veränderung in Stimmung und Kognition durch Licht können auch bei blinden Personen nachgewiesen werden, sodass diese Reaktionen zur den nicht-visuellen Lichtwirkungen zählen. Somit lässt sich zusammenfassen, dass Sehen und bewusste Wahrnehmung von Licht keinen Einfluss auf stimmungsbasierte Verhaltensweisen hat [124].

1.3. Relevanz des Hauptthemas und momentaner Forschungsstand

In einer Übersichtsarbeit von Navara et al. [126] wurde verdeutlicht, dass sich Organismen zur Sicherung des Überlebens und der Fortpflanzung im Verlauf der Evolution an zeitliche Umstände ihrer Umgebung anpassen mussten. Eine Hauptursache für die Unterbrechung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus ist die Zunahme von künstlichem Licht in der Nacht. Dies wird einerseits durch die industrielle Entwicklung und die durch Straßen- oder Gebäudebeleuchtung hervorgerufene Lichtverschmutzung verursacht und andererseits durch den zunehmenden Anteil der Menschen, der einer mit Nachtdiensten verbundenen Schichtarbeit nachgeht [126].

Es wird vermutet, dass die natürlichen circadianen Rhythmen durch das ständig einwirkende künstliche Licht außer Takt geraten und sich ganze Hormonachsen verschieben. Neben der Fehlsteuerung der Melatoninproduktion und den damit verbundenen Veränderungen seiner pleiotropen, vorrangig protektiven Effekte kommt es zu Veränderungen in der Freisetzung anderer Hormone wie Prolaktin, Glucocorticoiden oder Serotonin. Gesundheitliche Nebenwirkungen in Form von Stoffwechselstörungen, Immundefizite, zellulärer oxidativer Stress bis hin zu Krebserkrankungen können resultieren (*Abbildung 11*) [126]. Außerdem führt die urbane Lichtverschmutzung zu nächtlichen Verhaltensänderungen im Tierreich, beispielsweise die Nahrungsaufnahme, Fortpflanzung, Migration oder das Jagdverhalten betreffend (*Abbildung 11*) [126].

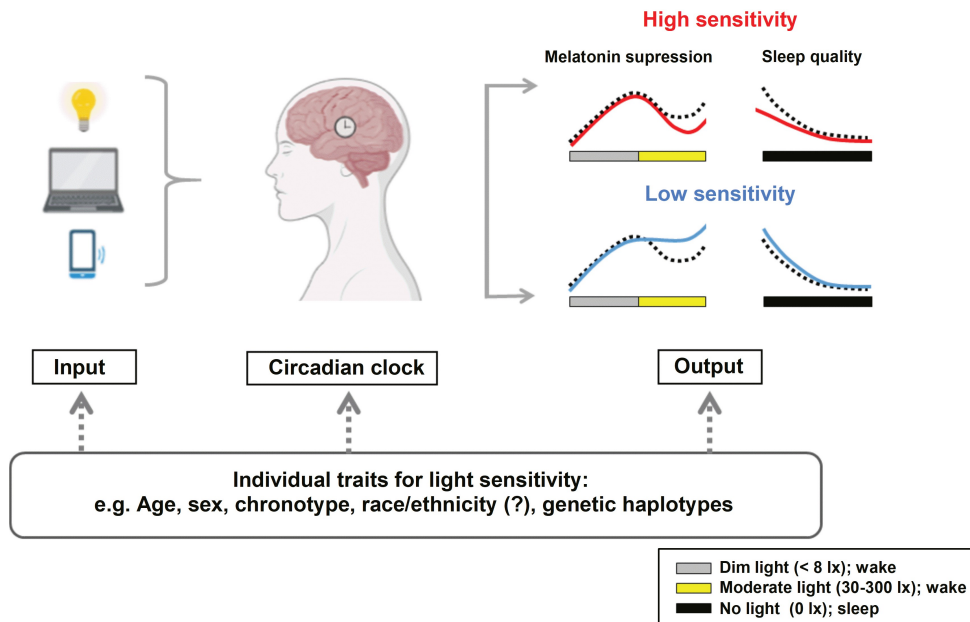


Abbildung 12: Aufnahme von künstlichem Licht und individuelle Einflussfaktoren für die Verarbeitung circadianer Stimuli [127].

1.3.1. Zur Frage der Geschlechtsabhängigkeit der lichtinduzierten Melatoninsuppression

Die wenigen Untersuchungen zu dieser Frage zeichnen sich dadurch aus, dass die Anzahl der untersuchten Männer und Frauen äußerst gering war.

1987 konnten Boyce und Kennaway [128] keinen Einfluss des Geschlechts (5 Männer, 5 Frauen) auf die Melatoninsuppression bei polychromatischem Licht (4 Beleuchtungsstärken zwischen 1000 und 2500 Lux) feststellen. In die Studie von Monteleone et al. [129] Wurden wieder lediglich 6 Männer und 6 Frauen eingeschlossen, wobei Frauen eine höhere Melatoninsuppression nach zweistündiger Exposition mit polychromatischem Licht bei 2000 Lux beobachtet wurde. 1997 gab es die erste Studie mit mehr als 20 Probanden je Geschlecht von Nathan et al. [130], wobei polychromatisches Licht geringer Intensität (200 Lux) getestet wurde und keine eindeutigen Melatoninsuppressionen nachzuweisen war. Auch bei Durchführung einer ähnlichen Studie mit stärkerer Beleuchtungsstärke konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden [131] Eine Studie aus dem Jahr 2017, die sich mit der Lichtsensitivität beschäftigt, zeigt anhand von EEG-Untersuchungen und Vigilanz-

tests eine höhere Empfindlichkeit für blaues Licht (6500 K, 40 Lux) bei Männern als bei Frauen ([127],[132]). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine frühere Untersuchung von Hedera et al. [133], die in MRT-Sequenzen eine stärkere Aktivierung des primärvisuellen Kortex bei männlichen Probanden nach Applikation blauen Lichts feststellte.

Um die Unterdrückung eines Hormons zu interpretieren, sind auch die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Melatoninbildung mit Beachtung der Maximalkonzentrationen interessant. Hier zeigten sich in verschiedenen Studien signifikant höhere Melatoninspiegel beim weiblichen Geschlecht ([134],[135],[136]).

1.3.2. Zur Frage der Altersabhängigkeit der lichtinduzierten Melatoninsuppression

Zum Thema der Altersabhängigkeit gibt es vor allem Studien, die den Lichteffekt bei Kindern und Erwachsenen vergleichen. Insgesamt gibt es aber wenige Studien, die sich explizit mit altersabhängigen Unterschieden in der Melatoninsuppression beschäftigen.

Turner et al. [40] untersuchten die Melatoninsuppression bei Bestrahlung mit blauem Licht (460 bis 480 nm) und stellten fest, dass 10-jährige Kinder im Vergleich zu Menschen der 9. Lebensdekade noch 10-mal besser auf circadiane Stimuli reagieren. Higuchi et al. [137] fanden 2014 heraus, dass Kinder im Alter von 9 bis 10 Jahren sensitiver auf Licht reagieren, indem sie etwa doppelt so stark Melatonin nach nächtlicher Applikation von 580 Lux hellem Licht aus weißen Leuchtstoffröhren supprimierten als Erwachsene (88,2 % vs. 46,3 %) [137]. Außerdem zeigen sich die relevanten Effekte auf den Melatoninspiegel auch schon bei Raumlicht (120 Lux) mit einer Melatoninsuppression von 51,6 % im Vergleich zu Erwachsenen (26,7 %) [137]. Lee et al. [138] führten ebenfalls Untersuchungen an Kindern zwischen 8 und 10 Jahren und Erwachsenen zwischen 36 und 45 Jahren durch und kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder auch bei Verwendung von Lichtquellen unterschiedlicher Farbtemperaturen (3000 K vs. 6200 K) eine signifikante Melatoninsuppression zeigten, die bei 6200 K deutlich stärker ausfiel als bei niedrigerer Farbtemperatur, und

signifikant höher war als bei Erwachsenen. Auch in den Versuchen von Gabel et al. [139] wurden Hinweise auf eine geringere Melatoninsuppression bei Individuen in höherem Alter als bei Jugendlichen gefunden. Die neueren Untersuchungen von Nagare et al. [140] hingegen wiesen darauf hin, dass Jugendliche in der Adoleszenz keine höhere Sensitivität als ältere Menschen haben. Zwischen den zwei Altersgruppen der Studie (13- bis 18-Jährige vs. 24- bis 55-Jährige) konnte kein signifikanter Unterschied in der Melatoninsuppression festgestellt werden. Najjar et al. [141] konnten ebenfalls keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede in der Melatoninsuppression feststellen. Allerdings konnten sie aus ihren Experimenten schlussfolgern, dass sich der Höhepunkt der Wellenlängen für eine maximale Melatoninunterdrückung in den Altersgruppen verändert: so sind 484 nm für die jüngere und 494 nm für die ältere Generation berechnet worden [141]. Mögliche altersspezifische Unterschiede in der Melatoninsuppression konnten auch in den Versuchen von Kim et al. [142] oder Benloucif et al. [143] nicht bestätigt werden. Auch in den unveröffentlichten Ergebnissen von Nathan et al. [130] konnte kein altersabhängiger Effekt nachgewiesen werden.

1.4. Fragestellung

Eine Treffersuche auf PubMed bestätigt mit 12.691 Arbeiten das Interesse zum Thema Melatonin und seiner Rolle im menschlichen Organismus – sowohl die physiologischen Effekte als auch den Stellenwert des Hormons bei speziellen Erkrankungen (Stand: 21. Dezember 2021). An dieser Stelle ist auf einen hohen Anteil von Studien zu verweisen, die sich ausschließlich mit männlichen Teilnehmern beschäftigen. Ein weiterer Kritikpunkt an den vorliegenden Studien zur Geschlechts- oder Altersabhängigkeit der Melatoninsuppression ist die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund begrenzter Teilnehmerzahlen (siehe Übersichtsarbeit von Tähkämö et al. [4]). Die lichtinduzierte Melatoninsuppression wurde bisher kaum im Rahmen standardisierter Versuche auf eine mögliche Geschlechtsabhängigkeit untersucht [132].

Daher ergeben sich aus der zugrundeliegenden Problematik und den bisherigen Forschungsergebnissen drei Hauptfragen:

- 1) Gibt es altersspezifische Unterschiede in der Stärke der abendlichen lichtinduzierten Melatoninsuppression?
- 2) Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Stärke der abendlichen lichtinduzierten Melatoninsuppression?
- 3) Gibt es andere mögliche Faktoren, die einen Beitrag zur Varianz der Melatoninsuppression leisten und zur Variabilität der individuellen Reaktionen auf das Licht beisteuern?

Als Nebenpunkte soll auch verglichen werden,

- 1) ob sich die abendlichen Melatoninproduktion unter *dim-light*-Bedingung bei weiblichen und männlichen Teilnehmern signifikant unterscheidet und
- 2) ob die selbstbewertete Schläfrigkeit im Verlauf des Experiments bei Männern und Frauen ähnlich oder unterschiedlich ist.

Um diese Fragen zu beantworten, sollten 100 gesunde, gut charakterisierte Männer und Frauen untersucht werden, die in drei Altersstufen eingeteilt werden:

- Junge Erwachsene zwischen 18 und 25 Jahren
- Erwachsene mittleren Alters zwischen 26 und 39 Jahren
- Ältere Erwachsene zwischen 40 und 75 Jahren

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

- 1) Aufgrund altersbedingter organischer Veränderungen nimmt die Stärke der lichtinduzierten Melatoninsuppression mit dem Alter ab.
- 2) Es gibt einen mäßigen negativen Effekt ($r = - 0,3$) auf die Stärke der Melatoninsuppression (multiple Regressionsanalyse mit Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen).

2. Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen eines Forschungsprojektes mit dem Titel *Nicht-visuelle Lichtwirkung* am Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité durchgeführt. Das Verbundprojekt wurde mit Mitteln des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Förderprogramm *Photonik Forschung Deutschland*). Ein Interessenkonflikt wird ausgeschlossen.

Ein Teilthema aus diesem Forschungsprojekt wurde in der vorliegenden Dissertation bearbeitet. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein Votum der Ethikkommission für dieses Projekt lag vor (EA1/244/16). Gemäß den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes wurden alle im Verlauf der Untersuchung erhobenen Daten vertraulich behandelt und gingen anonymisiert in die statistischen Auswertungen ein.

2.1. Abschätzung der benötigten Fallzahl für die Untersuchung

Als Ausgangshypothese wurde formuliert: Aufgrund altersbedingter organischer Veränderungen nimmt die Stärke der lichtinduzierten Melatoninsuppression mit dem Alter ab. Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind wahrscheinlich.

Zur Fallzahlabeschätzung im Rahmen der multiplen Regressionsanalyse mussten zwei unabhängige Variablen, Alter und Geschlecht der Probanden, berücksichtigt werden. Es wird ein mäßig negativer Zusammenhang erwartet (Multipler Korrelationskoeffizient $R = - 0,30$). Bei einer statistischen Power von 80 % (β -Fehler-Niveau = 0,02) und einem Signifikanzniveau von 5 % (Wahrscheinlichkeit α -Fehler = 0,05) ergibt sich eine benötigte Stichprobe von 100 Versuchspersonen (50 Männer und 50 Frauen).

2.2. Studienprotokoll

2.2.1. Studiendesign

Diese Dissertation beschreibt eine experimentelle Studie an gesunden Probanden mit einer Altersspanne zwischen 18 bis 75 Jahren. Dabei wurde in den Abendstunden eines üblichen Wochentages (Dienstag, Mittwoch oder Donnerstag) die Wirkung des Lichts auf die bereits eingesetzte Melatoninsekretion aus der Epiphyse untersucht. Primäre Zielgröße war die Bestimmung der Melatoninsuppression, die nach einer Stunde Lichtexposition entstand. Zusätzlich sollte die Änderung der selbstbewerteten Schläfrigkeit im Verlauf des Experiments verfolgt werden. Als Lichtquelle wurden LEDs mit einer Farbtemperatur von 2883 K verwendet (warm-weißes Licht).

2.2.2. Studienpopulation

Die Suche nach geeigneten Probanden begann durch öffentliche Aushänge, vorrangig in den studentischen Einrichtungen Berlins, Kleinanzeigen im Internet sowie durch aktive Kommunikation und Werbung bei Studenten und Mitarbeitern der Berliner Hochschulen. Interessierte Testpersonen nahmen telefonischen Kontakt mit dem Prüfarzt auf. Sie wurden zu einem Screening am schlafmedizinischen Zentrum eingeladen, wenn im Erstgespräch zunächst formal eine Eignung festgestellt wurde.

a) Screening der potentiellen Probanden in den Abendstunden

Die für das Screening eingeladenen Probanden hatten eine Reihe von Fragebögen zur Gesundheit, Schlaf-Wach-Verhalten, Tagesschläfrigkeit, sportliche Aktivitäten und mögliche saisonale Abhängigkeiten bei Schlaflänge, soziale Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energieniveau zu beantworten. Die chronotypologische Ausprägung wurde mithilfe der deutschen Version des Morningness-Eveningness-Questionnaires erfasst. Zusätzlich wurde ihre Bereitschaft zur Melatoninbildung getestet, indem sich die Probanden von 20:00 bis 22:00 Uhr in einem abgedunkeltem Raum (< 30 Lux) aufhielten und zwei Blutproben um 20:00 Uhr und 22:00 Uhr für die Melatoninbestimmung gewonnen wurden.

b) Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien kennzeichneten geeignete Probanden:

- Männliches bzw. weibliches Geschlecht
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Aufklärung und schriftliche Einwilligung zur Teilnahme
- Stabiles tägliches Schlafmuster
- idealerweise Morgen- und Indifferenztypen als Chronotyp
- Psychische und somatische Gesundheit
- Gesundheit der Augen und altersentsprechende Sehkraft
- Zwischen 20:00 und 22:00 Uhr einsetzende Melatoninbildung

Folgende Ausschlusskriterien kennzeichneten geeignete Probanden:

- Schichtarbeit
- Effekte von Jetlag
- Schwerwiegende Augenleiden wie Katarakt oder Glaukom
- Urticaria solaris
- Epilepsie
- Farbenblindheit
- Vorliegen von Kontraindikationen einer Lichttherapie
- Medikamentöse Vergrößerung der Photosensibilität und Pupillendurchmesser der Augen
- Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten, generelle Blutungsneigung
- Medikamente wie α -Blocker, β -Blocker, Ca-Antagonisten, Psychopharmaka und anderen Medikamente, die die Melatoninsynthese beeinflussen könnten
- Drogen-, Hypnotika- und Alkoholmissbrauch

2.2.3. Psychologisches Assessment

Zur Erfassung der Studieneignung kamen während des Screenings Fragebögen wie die deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaires (D-MEQ), der Epworth Sleepiness Scale (ESS) sowie der Globale Saisonalitätsfragebogen (SPAQ) zum Einsatz. Am Tag des eigentlichen Experiments erfolgten Befragungen mithilfe der Karolina Sleepiness Scale (KSS), um Veränderungen in der Schläfrigkeit der Probanden im Abendverlauf zu bewerten. Die Probanden beantworteten außerdem einen Fragebogen zur sportlichen Aktivität in der Freizeit.

a) Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ)

Mit der deutschen Version des Morningness-Eveningness-Questionnaires (D-MEQ) wurde der Chronotyp ermittelt (*Material M1*). Die ursprünglich englischsprachige Variante des Fragebogens wurde 1976 von Horne und Östberg publiziert [64]. Nachdem Griefahn et al. 2001 [144] die Übertragbarkeit der deutschen Ausführung dieses Dokuments durch Messung der Körperkerntemperatur ($p < 0,014$) und des Melatoninspiegels ($p < 0,001$) als hochsignifikant ermittelt haben, konnte jener als anerkanntes Instrument zur Einteilung der Teilnehmer in Morgen-, Neutral- oder Indifferenz- und Abendtypen verwendet werden. Dabei werden 19 Fragen zum zeitlichen Ablauf der Schlafgewohnheiten sowie dem Zeitpunkt der vermeintlich besten mentalen und physikalischen Eigenleistung gestellt und mit Punktzahlen von minimal 0 bis maximal 6 bewertet. Die Abendtypen gehen hier mit geringeren Bewertungseinheiten einher als die Morgentypen, was sich auch in der Auswertung des D-MEQ widerspiegelt: Zwischen 16 und 30 Punkten liegt der definitive Abendtyp, zwischen 31 und 41 Einheiten der moderate Abendtyp. Diese entsprechen chronobiologisch den *Eulen*, bei ihnen liegt die Präferenz der Schlafens- und Aufstehzeit zeitlich weit hinter den Morgentypen. Bewertungen zwischen 42 und 58 Einheiten geben Hinweise auf einen neutralen bzw. indifferenten Typus, der seinen Rhythmus in beide Richtungen verschieben kann und keine genau zuordenbaren Präferenzen festgestellt werden können. 59 bis 69 Punkte geben Aufschluss auf einen moderaten, 70 bis 86 Punkte Hinweise auf einen definitiven Morgentypen. Letzterer ist bereits früh am Tag am aktivsten.

b) Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) dient der Erfassung der Tagesmüdigkeit und der Neigung, bei ausgewählten Aktivitäten einzuschlafen (*Material M2*). Diese wurde von Murray W. Johns [145] eingeführt und zeigt eine signifikante Korrelation zur mithilfe des Multiplen-Schlaf-Latenz-Tests und der Polysomnographie ermittelten Schlaflatenz des Ausfüllenden. Je niedriger die Punktzahl, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Tester einschläft (unbedeutende Tagesschläfrigkeit, normal). Hohe Werte über 16 zeigen eine starke Tagesschläfrigkeit an und sind richtungsweisend für Erkrankungen wie Narkolepsie oder die obstruktive Schlafapnoe [145].

c) Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)

Der Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ), im deutschsprachigen Gebrauch als Globaler Saisonalitätsfragebogen bekannt, ist ein Fragebogen zur Erfassung von Schwankungen in Schlaflänge, sozialer Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energieniveau zwischen den vier Jahreszeiten und wurde in den 1980er Jahren von Rosenthal et al. [146] und Kasper et al. [147] entwickelt (*Material M3*). Die Antworten sind in der Originalfassung auf einer fünfstufigen Ausprägungsskala einzuordnen (Punktzahl zwischen 0 und 4). Es können also minimal 0 Punkte und maximal 24 Punkte erreicht werden.

Die geringste Punktzahl (0 Punkte) wird vergeben, wenn keine saisonalitätsbedingten Veränderungen angegeben werden. Sind die Schwankungen in den genannten Kategorien extrem, so werden dem Item 4 Punkte zugeordnet. Bei einer Skalierung zwischen 0 und 4 Punkten wird ein Gesamtpunktwert von ≥ 11 als klinisch relevant eingestuft. Für die in dieser Studie verwendete Skalierung der Items zwischen 1 und 6 Punkten wird entsprechend ein Gesamtpunktwert von ≥ 17 als Hinweis auf mögliche saisonal auftretende psychische und physische Beschwerde eingestuft.

d) Karolinska Sleepiness Scale (KSS)

Die Karolinska Sleepiness Scale (KSS) dient der Erfassung des aktuellen Schläfrigkeitsgrades (*Material M4*). Diese wurde erstmals 1990 von Akerstedt et al. [148] be-

schrieben und in mehreren Studien hinsichtlich ihrer Aussagekräftigkeit durch korrelierende EEG-Werte bestätigt ([149],[150]). Zur Beantwortung des Bogens hat der Teilnehmer 9 Beschreibungen bezüglich der Wachheit zur Auswahl, die von „Extrem wach“ (1 Punkt) über „Weder wach noch schläfrig“ (5 Punkte) bis hin zu „Sehr schläfrig, gegen den Schlaf ankämpfend“ (9 Punkte) reichen. Niedrige Punktzahlen weisen auf eine geringe, hohe Punktzahlen auf eine ausgeprägte Schlafbereitschaft hin.

2.2.4. Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität

Zur Erfassung der körperlichen Aktivität wurde ein Fragebogen entworfen (*Material M5*), der evaluieren sollte, ob die Studienteilnehmer keinen oder nur gelegentlich leichten Sport treiben (Gruppe 1) oder ob sie regelmäßig – mindestens zweimal wöchentlich – sportlich aktiv sind (Gruppe 2). Es wurden sowohl Häufigkeit, Intensität Dauer als auch Art der körperlichen Betätigung erfragt. In Zusammenschau der einzelnen Antworten wurden die Probanden in eine der beiden Gruppen bezüglich der körperlichen Aktivität eingeteilt.

2.2.5. Experimenteller Teil der Studie und Studienablauf

107 der durch das Screening vorgetesteten Probanden nahmen im Zeitraum Januar 2016 bis Mai 2017 an dem experimentellen Teil der Studie teil. Die Messungen fanden analog zum Screening an in der Wochenmitte gelegenen Tagen in einem speziell eingerichteten Labor des schlafmedizinischen Zentrums statt. Die Probanden erschienen um 18:30 Uhr in diesem Labor. Maximal vier Probanden konnten pro Testabend untersucht werden. Die Testung dauerte bis 22:30 Uhr.

Es waren insgesamt drei Phasen voneinander abgrenzbar (*Abbildung 13*):

- 1) 19:00 bis 20:00 Uhr: Vorbereitung der Probanden auf die Messungen mit einer leichten Standardbeköstigung sowie Erfassung der aktuellen Schläfrigkeit mithilfe der KSS und Anlegen der Venenverweilkanüle, Blutentnahme zur Erfassung des Ausgangs-Melatoninniveaus.

- 2) 20:00 bis 22:00 Uhr: Zweistündige Dunkelphase, in der es zum Einsetzen der Melatoninsekretion kommen sollte. Stündliche Blutentnahmen und Beantwortung der KSS am Ende der Dunkelphase.
- 3) 22:00 bis 23:00 Uhr: Einstündige Lichtexposition mithilfe der Ulbrichtschen Kugeln zur Melatoninsuppression. Blutentnahmen im 20-Minuten-Takt. Anschließend Nachbereitung der Probanden mit Entfernung der Venenverweilkanüle und Beantwortung des KSS.

Insgesamt lieferte jeder Teilnehmer eine aus sechs Blutproben bestehende Messreihe. Abweichungen im zeitlichen Ablauf der Probengewinnung, die mehr als fünf Minuten ausmachten, wurden protokolliert.

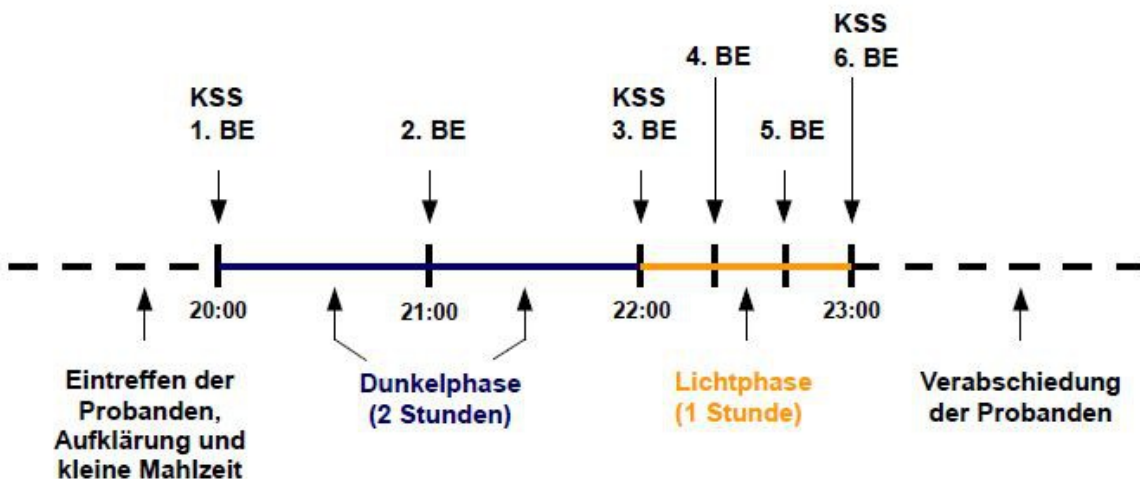


Abbildung 13: Übersicht über den zeitlichen Ablauf an den Messabenden. Blutentnahme (BE), Zeit (hh:mm), Karolinska Sleepiness Scale (KSS)

Die Untersuchungen erfolgten in einer ruhigen Umgebung bei Raumtemperatur. Der Raum wurde ab 20:00 Uhr abgedunkelt, sodass die Beleuchtungsstärke bei maximal 30 Lux lag. Während der einzelnen Abschnitte war es den Versuchsteilnehmern gestattet, leise miteinander zu kommunizieren, ohne sich dabei mit mental anspruchsvollen oder stressauslösenden Themen auseinanderzusetzen, die die Melatoninproduktion beeinflussen könnten. Mindestens zwei und maximal vier Teilnehmer bildeten je Termin eine Gruppe.

2.2.6. Verhaltensrichtlinien

Um trotz individueller Tagesabläufe möglichst ähnliche Rahmenbedingungen zu schaffen, erhielten die Probanden Verhaltensrichtlinien, an deren Einhaltung sie instruiert wurden. Dazu zählte eine Maßgabe über Menge und Zeitpunkt des Konsums von koffeinhaltigen Getränken, Zigaretten, Alkohol und Nahrungsmitteln. Es gab jedoch keine Reglementierung bezüglich der Schlafenszeiten. Die Probanden sollten ihre übliche Schlaf-Wach-Rhythmen in der Arbeitswoche beibehalten. Der Aufenthalt im Freien sowie die Zu-Bett- und Aufstehzeiten sollten drei Tage vor Testung dokumentiert werden.

2.2.7. Gewinnung der Blutproben

Als für den Probanden angenehmere Alternative zur wiederholten Venenpunktion erfolgte sowohl zu Beginn des Screenings als auch der Experimente die Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters, der einen unkomplizierten und schnellen Zugang zur Probenentnahme darstellte.

Als Blutbehältnisse wurden EDTA-Plasma-Monovetten der Firma Saarstädt verwendet, um später daraus Plasmaproben zu gewinnen.

Während der Experimente wurden insgesamt sechs Blutentnahmen (BE) durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt: Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration von Melatonin unter Bedingungen der natürlichen Raumbelichtung um 20:00 Uhr, danach stündlich während der Dunkelphase zur Quantifizierung des Hormonanstiegs (21:00 Uhr und 22:00 Uhr), anschließend im 20-Minuten-Takt zur Bestimmung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Hormonabfalls (22:20 Uhr, 22:40 Uhr, 23:00 Uhr).

2.3. Lichtquellen

Im Testraum gab es vier Bestrahlungsplätze, bestehend aus *Ulbricht'schen Kugeln* mit homogenem Lichtaustritt in fünf untereinander frei mischbaren Lichtfarben, die

durch LED-Module mit Stromregelung erzeugt wurden (*Abbildung 14*). In der vorliegenden Untersuchung wurden LEDs mit CCT von 2883 K, also warm-weißem Licht, genutzt. Die spektrale Bestrahlungsstärke der verwendeten Lichtquelle wurde in Abhängigkeit von der Wellenlänge am Ausgang der *Ulbricht'schen Kugel* mithilfe eines kalibrierten Doppelmonochromator-Spektralradiometers (Typ: L 756, Optonic Inc, Orlando Fl, USA) vermessen. Mittels der Stromregelung wurde eine Beleuchtungsstärke von 500 Lux eingestellt (das entspricht einer Bestrahlungsstärke E von $1,72 \text{ Wm}^{-2}$ bzw. einer circadian wirksamen Bestrahlungsstärke E_c von $0,264 \text{ Wm}^{-2}$). Im Verlauf der Testungen wurde die Konstanz der Beleuchtungsstärke im Augenbereich der Probanden mit einem Luxmessgerät (Typ: Mini-Lux, Marx Elektronik, Berlin) kontrolliert.



Abbildung 14: Platzierung der Probanden vor den Lichtquellen während der Testmessungen.

2.4. Auswertung der Ergebnisse

2.4.1. Aufarbeitung der Blutproben und Bestimmung der Melatoninkonzentration

Aufgrund der hohen Stabilität des Melatonins in den Blutröhrchen war eine sofortige Weiterverarbeitung der Blutproben nicht notwendig. Die Blutproben wurden über Nacht in einem Ständer bei Raumtemperatur aufbewahrt und am nächsten Morgen im Labor weiterverarbeitet. Zur Gewinnung des Blutplasmas wurden die Blutröhrchen bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$ bei 4500 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten zentrifugiert. Das Blutplasma wurde in Portionen zu je 1 ml bei -20°C eingefroren. Wenn Blutproben eventuell lipämisch oder hämolytisch waren, wurde dies dokumentiert.

Die quantitative Bestimmung von Melatonin im Blutplasma erfolgte mit dem Melatonin direct serum/plasma/saliva RIA Kit (RE 29301) der Firma IBL International GmbH (Hamburg, Deutschland). Der Hersteller gibt eine analytischen Sensitivität (Nachweisgrenze) des Testverfahrens von 0,9 pg/ml Plasma an. Alle Messungen erfolgten als Doppelbestimmungen. Blutproben mit hohen Konzentrationen, die außerhalb des linearen Bereiches der Eichkurve lagen, wurde nach Verdünnung mit dem Kit-Diluenten erneut gemessen.

2.4.2. Berechnung der lichtinduzierten Melatoninsuppression und Suppressionsstärke

Die Suppression des Melatonins (Mel) wurde mit folgender Formel in Prozent [%] berechnet:

$$(\text{Mel}_{2\text{h Dunkelheit}} - \text{Mel}_{1\text{h Licht}}) : \text{Mel}_{2\text{h Dunkelheit}} \times 100$$

Hier wurde die Höhe des Melatonins nach einer Stunde Lichtapplikation bei 500 Lux mit dem Melatoninwert nach zwei Stunden Dunkelheit ins Verhältnis gesetzt. Somit konnte die prozentuale Reduktion der Melatoninkonzentration, die unmittelbar vor der Lichtexposition gemessen wurde, ermittelt werden. Ein Ergebnis im positiven Wertebereich gibt an, dass das Hormon im Laufe der einstündigen Lichtexposition im Blut gesunken ist, eine Suppression wurde erreicht. Aus einem Ergebnis mit negativem Vorzeichen kann abgeleitet werden, dass die Menge an Melatonin in der Blutzirkulation nicht geringer geworden, sondern weiter angestiegen ist. Hier wurde das Ergebnis gleich null gesetzt, eine Suppression der Melatoninkonzentration unterhalb des 22:00 Uhr-Wertes wurde nicht erreicht.

Die Probanden wurden anhand des Ausmaßes der Suppression (Suppressionsstärke) nach einer Stunde bei warm-weißem Licht in vier Gruppen, die Suppressionsgruppen, unterteilt:

- Suppressionsgruppe 1: Probanden mit fehlender Melatoninsuppression (0 %)
- Suppressionsgruppe 2: Probanden mit geringer Melatoninsuppression (> 0 % bis ≤ 20 %)
- Suppressionsgruppe 3: Probanden mit moderater Melatoninsuppression (> 20 % bis ≤ 50 %)
- Suppressionsgruppe 4: Probanden mit starker Melatoninsuppression (> 50 %)

2.4.3. Statistische Datenanalyse

Die explorative Analyse der erhobenen Daten wurde mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie prozentualen Häufigkeiten für definierte Merkmale in verschiedenen Subgruppen dargestellt.

Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft (Smirnof-Anpassungstest). Bei nicht-normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests, wie der Mann-Whitney-U-Test (MWU) für zwei unabhängige Gruppen oder der Kruskal-Wallis-Test für mehr als zwei unabhängige Gruppen, verwendet. Bei zwei verbundenen (abhängigen) Stichproben kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen (z.B. Melatonin-Suppression und Alter) wurden mithilfe der linearen Regression oder des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (*Spearman's rho*) ermittelt.

Als signifikante Zusammenhänge wurden statistische Ergebnisse mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ bezeichnet.

Bei jeweils signifikanten Mittelwertsunterschieden wurde die Effektstärke d nach Cohen berechnet. Dazu wurde folgende Formel genutzt: $d = \text{Mittelwert 2} - \text{Mittelwert 1} / \text{Standardabweichung 1}$. So gelten Beträge unter 0,5 als kleine, Betragswerte zwischen 0,5 und 0,8 als mittlere und über 0,8 als starke Effekte. Zur Berechnung der Effektstärke bei signifikanten Ergebnissen wurde folgende Internetseite genutzt: https://www.psychometrica.de/effect_size.html [151].

2.4.4. Bestimmung der Ausschlussquote

Ausschlüsse von Probanden ergaben sich durch fehlenden oder zu geringen Anstieg der Melatoninkonzentration im Plasma während der Dunkelphase oder zu niedrige Punktzahlen im D-MEQ.

Insgesamt nahmen an den experimentellen Abenden 107 Probanden teil. Anhand der Melatoninwerte nach zwei Stunden Dunkelheit wurden drei Teilnehmer (zwei Frauen, ein Mann) ohne einen Melatoninanstieg als Drop-out definiert. Somit wurden in der Auswertung der Melatoninkonzentrationen im Blutplasma 104 Probanden berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte

An der Studie nahmen insgesamt 107 Probanden teil. Dabei waren Frauen mit einem Anteil von knapp 56 % (n = 60) insgesamt stärker vertreten als das männliche Geschlecht (43,9 %, n = 47). Das durchschnittliche Alter der beiden Gruppen war vergleichbar. Die Altersspanne reichte von minimal 18 Jahren bis maximal 72 Jahren (*Tabelle 1*).

Der Body-Mass-Index (BMI) lag mit durchschnittlich 24 kg/m² im Normbereich, wobei Frauen einen etwas geringeren Wert als die Männer aufwiesen. Erwartungsgemäß war der durchschnittliche BMI signifikant höher in der männlichen Gruppe (MWU: Z = - 2,65, p = 0,008). Insgesamt konnten hierbei Daten von insgesamt 101 Probanden berücksichtigt werden.

Als häufiger, externer Einflussfaktor auf die Gesundheit wurde der Raucherstatus registriert. 21,5 % (n = 23) der Teilnehmer rauchten, wobei der Großteil der Raucher weiblich waren. Die meisten Raucher konnten als „leichte Raucher“ mit einem Zigarettenkonsum von unter 10 Zigaretten pro Tag klassifiziert werden. Nur zwei der neun Raucher und eine der 14 Raucherinnen konsumierten zehn und mehr Zigaretten pro Tag und wurden daher als „starke Raucher“ eingestuft. Der Anteil von Nichtrauchern war in beiden Gruppen hoch. Ehemalige Raucher (je sechs Probanden) wurden zu den Nichtrauchern gezählt. Zur Auswertung des Nikotinkonsums konnten 103 vollständige Datensätze berücksichtigen werden.

Bei den Frauen wurde außerdem die Einnahme von oralen Ovulationshemmern – kurz: Antibabypille oder Pille – als hormonelles Kontrazeptivum und somit möglicher Einflussfaktor auf die Melatoninkonzentration evaluiert. Die meisten weiblichen Probanden verwendeten kein orales Kontrazeptivum (46,6 %, n = 28). 17 Frauen nahmen regelmäßig die Pille ein (28,3 %). 25 % aller teilnehmenden Frauen befanden sich bereits in der Menopause (n = 15).

Zur Erfassung der körperlichen Fitness wurde der Parameter „Körperliche Aktivität“ eingeführt. Die Studienteilnehmer beantworteten Fragen, anhand derer Ergebnisse

sie in Kategorie 1 (keine bis geringe körperliche Aktivität) und 2 (moderate bis starke körperliche Aktivität) eingeteilt wurden. 63 % der Männer und Frauen trieben regelmäßig Sport. Etwa ein Fünftel der Frauen war kaum körperlich aktiv, während bei den Männern nur jeder Zwölfte unregelmäßig Sport trieb.

Die Schlafgewohnheiten waren bei Männern und Frauen vergleichbar. Die durchschnittliche Uhrzeit, an der die Probanden wochentags ins Bett gingen, lag bei 22:49 Uhr unter den Männern und bei 22:40 Uhr unter den Frauen. Die Probanden standen im Durchschnitt um 6:30 Uhr auf. Die Schlafgewohnheiten waren unter beiden Geschlechtern annähernd gleich, sodass auch hier eine annähernd gleiche Schlafdauer als Vergleichsgrundlage anzunehmen ist.

Allgemeine Charakteristika der Versuchsteilnehmer sind in der folgenden *Tabelle 1* dargestellt.

		Männer	Frauen	Gesamt
	Probandenanzahl	47 (43,9 %)	60 (56,1 %)	107 (100 %)
Daten zur Person				
	Alter (in Jahren)	34,1 ± 13,3	35,8 ± 16,0	35,0 ± 14,8
	BMI (kg/m²)	25,2 ± 5,0	23,4 ± 5,1	24,2 ± 5,1
	Nikotinkonsum			
	Nichtraucher	34 (72,3 %)	46 (76,6 %)	80 (74,8 %)
	Raucher	9 (19,1 %)	14 (23,3 %)	23 (21,5 %)
	Leichte Raucher	7 (14,9 %)	13 (21,6 %)	20 (18,7 %)
	Starke Raucher	2 (4,3 %)	1 (1,6 %)	3 (2,8 %)
	Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen			
	ja	-	17 (28,3 %)	
	nein	-	28 (46,6 %)	
	Menopause	-	15 (25,0 %)	
	Regelmäßige körperliche Aktivität			
	ja	30 (63,8 %)	38 (63,3 %)	68 (63,6 %)
	nein	4 (8,5 %)	11 (18,3 %)	15 (14,0 %)
Schlafbezogene Parameter				
	Übliche Bettzeit (hh:mm)	22:49 ± 00:49	22:40 ± 00:47	22:44 ± 00:48
	Übliche Aufstehzeit (hh:mm)	06:30 ± 01:02	06:45 ± 01:01	06:38 ± 01:02
	Tagesschläfrigkeit (Punktzahl ESS)	6,4 ± 3,7	6,2 ± 3,5	6,3 ± 3,6
	Chronotyp (Punktzahl MEQ)	58,3 ± 7,8	57,8 ± 7,2	58,0 ± 7,4
Saisonalitätsbedingte Veränderungen				
	Saisonalitätsfaktor (Punktzahl SPAQ)	13,5 ± 4,9	14,1 ± 3,8	13,9 ± 4,3

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika der Probandenkohorte.

3.2. Auswertung des psychologischen Assessments

Für eine Einordnung der Probanden hinsichtlich Schlafmuster und Chronotypen wurden die Ergebnisse der Fragebögen D-MEQ, ESS und SPAQ betrachtet. Die chronotypologische Ausprägung der zu untersuchenden Probanden wurde im Screening-Verfahren mithilfe des D-MEQ erfasst. Es wurden vorrangig Teilnehmer für den experimentellen Teil der Studie ausgewählt, deren Punktzahl einen Hinweis auf einen Morgen- oder Indifferenztyp nach Kriterien von Horne und Ostberg gab. Eine Selbstbewertung der Tagesschläfrigkeit im ESS und mögliche saisonale Abhängigkeiten bei Schlaflänge, sozialer Aktivität, Stimmung, Gewicht, Appetit und Energieniveau wurde ebenfalls beim Screening der potentiellen Studienteilnehmer berücksichtigt.

Wie in *Tabelle 1* und *2* ersichtlich, sind die mittleren Punktzahlen der chronotypologischen Fragebögen unter den männlichen und weiblichen Versuchsteilnehmern fast identisch. Das spricht für eine annähernde Gleichverteilung unter den Geschlechtern und stellt die Grundlage für gute Vergleichsbedingungen dar.

	Männer	Frauen	Gesamt
Auswertung D-MEQ			
Anzahl ausgefüllter Fragebögen	45 (95,7 %)	60 (100,0 %)	105 (97,1 %)
Mittelwert ± Standardabweichung	58,2 ± 7,8	57,8 ± 7,2	57,8 ± 7,4
Minimum	42	41	41
Maximum	78	73	78
Auswertung ESS			
Anzahl ausgefüllter Fragebögen	42 (89,4 %)	56 (93,3 %)	98 (91,6 %)
Mittelwert ± Standardabweichung	6,4 ± 3,7	6,2 ± 3,5	6,3 ± 3,6
Minimum	1	0	0
Maximum	18	19	19
Auswertung SPAQ			
Anzahl ausgefüllter Fragebögen	39 (83,0 %)	52 (86,6 %)	91 (85,0 %)
Mittelwert ± Standardabweichung	13,5 ± 4,9	14,1 ± 3,8	13,9 ± 4,3
Minimum	6	7	6
Maximum	28	21	28

Tabelle 2: Detaillierte Ergebnisse der chronotypologischen Fragebögen.

3.2.1. Auswertung des D-MEQ

Für die Auswertung des D-MEQ konnten 105 Datensätze herangezogen werden. Für knapp 3 % aller Teilnehmer lagen keine ausgefüllten Fragebögen vor. Der durchschnittliche Summenscore unter beiden Geschlechtern betrug 58 und war somit vergleichbar (*Tabelle 1, 2*). Die meisten Teilnehmer erzielten Werte zwischen 51 und 65 Punkten.

Wie in *Tabelle 3* dargestellt, gab es Unterschiede in der Verteilung der Chronotypen bei beiden Geschlechtern. Hier sind jedoch die unterschiedlichen Teilnehmerstärken von Frauen und Männern an der Studie zu bedenken.

	Männer	Frauen	Gesamt
Zuordnung Chronotypen anhand D-MEQ			
Chronotyp			
Definitiver Morgentyp	3 (6,7 %)	3 (5,0 %)	6 (5,7 %)
Moderater Morgentyp	19 (45,2 %)	20 (33,3 %)	39 (37,1 %)
Indifferenztyp	23 (51,1 %)	36 (60,0 %)	59 (56,2 %)
Moderater Abendtyp	0	1 (1,7 %)	1 (1,0 %)
Definitiver Abendtyp	0	0	0
Gesamt	45 (100 %)	60 (100 %)	105 (100 %)

Tabelle 3: Anzahl der Probanden des jeweiligen Chronotyps, getrennt nach Geschlecht.

Der häufigste Chronotyp stellte der Indifferenztyp dar ($n = 59$). Unter diesem waren mit 61 % deutlich mehr Frauen ($n = 36$) als Männer vertreten ($n = 23$). Der moderate Morgentyp war der zweithäufigste Chronotyp, hier waren die Geschlechterverhältnisse zwischen den männlichen ($n = 19$) und weiblichen ($n = 20$) Teilnehmern nahezu ausgeglichen. Nur je drei Probanden pro Geschlecht wurden als definitive Morgentypen identifiziert. Eine Frau erzielte im D-MEQ den Grenzwert von 41 Punkten und gehörte somit zum moderaten Abendtyp, was eigentlich ein Ausschlusskriterium wäre. Da sie im Screening jedoch eine gute Melatoninbildung von 20:00 bis 22:00 Uhr zeigte, nahm sie an der eigentlichen Testung teil und ihre Daten gingen in die Auswertung ein.

3.2.2. Auswertung ESS

Für die Auswertung lagen 98 ausgefüllte Fragebögen vor. 91,6 % der 107 Teilnehmer haben den ESS wie gewünscht bearbeitet. Neun Probanden haben den Fragebogen nicht ausgefüllt. Zwischen den Geschlechtern zeigt sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwerte. Dieser beträgt bei den männlichen Probanden 6,4 Punkte, bei den weiblichen Teilnehmern 6,2 Punkte. Auch die erreichten Maxima des Fragebogens sind ähnlich. Lediglich zwei Probanden zeigten erhöhte Punktwerte. Ein Mann erreichte eine Punktzahl von 18, eine Frau sogar 19. Ab einer Gesamtpunktzahl von 16 fällt der Test pathologisch aus.

3.2.3. Auswertung SPAQ

85 % der getesteten Probanden haben den Globalen Saisonalitätsfragebogen beim Screening beantwortet, bei 16 Probanden fehlten die entsprechenden Angaben. Die Mittelwerte des Globalen Saisonalitätsfragebogens für Frauen und Männer (*Tabelle 1, 2*) weisen keine signifikanten Unterschiede auf. In der untersuchten Kohorte hatten 30,4 % ($n = 16$) der Frauen und 23 % ($n = 6$) der Männer, die den Fragebogen ausgefüllt haben, Punktwerte ≥ 17 , die als klinisch relevant eingestuft werden, erreicht.

3.2.4. Korrelation der Ergebnisse des psychologischen Assessments mit dem Alter innerhalb der beiden Geschlechtergruppen

Die Ergebnisse des psychologischen Assessments wurden innerhalb der Geschlechtergruppen mit dem Alter sowie mit den einzelnen Fragebögen untereinander einer Korrelationsanalyse nach Spearman unterzogen.

In der Gesamtgruppe der Probanden korrelierte das Alter unabhängig vom Geschlecht schwach positiv und signifikant mit den Ergebnissen im D-MEQ ($\rho = 0,213$, $p = 0,029$), jedoch nicht mit den Ergebnissen des ESS und Saisonalitätsfragebogen. Außerdem korrelierten D-MEQ und Saisonalitätsfaktor schwach negativ und signifikant miteinander ($\rho = - 0,312$, $p = 0,003$). Dieses Ergebnis deutet

darauf hin, dass in der untersuchten Gesamtstichprobe mit zunehmenden Alter eine schwache Tendenz zu höheren D-MEQ Punktwerten bestand und dass bei Morgentypen (höhere D-MEQ Punktwerte) eine schwächere Ausprägung der saisonalen Abhängigkeit angenommen werden kann.

Werden die Geschlechter getrennt betrachtet, so war beim männlichen Geschlecht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den Ergebnissen im D-MEQ mehr erkennbar (*Tabelle 4*). Zwischen D-MEQ und dem Saisonalitätsfaktor blieb die schwach negative Korrelation jedoch erhalten ($\rho = -0,367$, $p = 0,022$). Chronotyp und Saisonalitätsfaktor scheinen hier negativ miteinander verknüpft zu sein.

Beim weiblichen Geschlecht hingegen blieb der signifikante Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im D-MEQ und dem Alter der Teilnehmerinnen mit einer Tendenz zur statistischen Signifikanz bestehen ($\rho = 0,253$, $p = 0,051$). Chronotyp und Saisonalitätsfaktor korrelierten ebenso wie bei den männlichen Probanden signifikant negativ ($\rho = -0,279$, $p = 0,045$).

Erwartungsgemäß wurde weder für die Gesamtstichprobe gesunder Probanden noch bei der geschlechtsgetrennten Datenanalyse ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Punktzahlen im ESS zur Erfassung der Tagesmüdigkeit feststellbar. Die Tagesmüdigkeit korrelierte darüber hinaus weder mit dem Chronotyp noch mit dem Saisonalitätsfaktor.

	Alter	D-MEQ	ESS	SPAQ
Männer				
Alter		rho = 0,164 p = 0,281 n = 45	rho = 0,052 p = 0,0742 n = 42	rho = 0,017 p = 0,916 n = 39
D-MEQ	rho = 0,164 p = 0,281 n = 45		rho = - 0,248 p = 0,114 n = 42	rho = - 0,367 p = 0,022 n = 39
ESS	rho = 0,052 p = 0,742 n = 42	rho = - 0,248 p = 0,114 n = 42		rho = - 0,115 p = 0,491 n = 38
SPAQ	rho = 0,017 p = 0,916 n = 39	rho = - 0,367 p = 0,022 n = 39	rho = - 0,115 p = 0,491 n = 38	
Frauen				
Alter		rho = 0,253 p = 0,051 n = 60	rho = - 0,223 p = 0,099 n = 56	rho = 0,002 p = 0,987 n = 52
D-MEQ	rho = 0,253 p = 0,051 n = 60		rho = - 0,171 p = 0,208 n = 56	rho = - 0,279 p = 0,045 n = 52
ESS	rho = - 0,223 p = 0,099 n = 56	rho = - 0,171 p = 0,208 n = 56		rho = 0,106 p = 0,462 n = 51
SPAQ	rho = 0,002 p = 0,987 n = 52	rho = -0,279 p = 0,045 n = 52	rho = 0,106 p = 0,462 n = 51	
Gesamt				
Alter		rho = 0,213 p = 0,029 n = 105	rho = - 0,114 p = 0,265 n = 98	rho = 0,000 p = 0,996 n = 91
D-MEQ	rho = 0,213 p = 0,029 n = 105		rho = -0,191 p = 0,060 n = 98	rho = - 0,312 p = 0,003 n = 91
ESS	rho = - 0,114 p = 0,265 n = 98	rho = - 0,191 p = 0,060 n = 98		rho = 0,001 p = 0,994 n = 89
SPAQ	rho = 0,000 p = 0,996 n = 91	rho = - 0,312 p = 0,003 n = 91	rho = 0,001 p = 0,994 n = 89	

Tabelle 4: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman zwischen Alter, Punktzahl im D-MEQ und ESS sowie im SPAQ, getrennt nach Geschlecht.

3.3. Melatoninbildung in den Abendstunden

Drei der 107 Probanden wurden, wie in der Methodik beschrieben, von der Auswertung ausgeschlossen, da sie im Abendverlauf zum Zeitpunkt der Testung kein Einsetzen der Melatoninsekretion zeigten. Insgesamt konnten somit die Daten von 46 Männern und 58 Frauen ausgewertet werden.

Die 104 Probanden zeigten im Verlauf der zweistündigen Dunkelphase einen Melatoninanstieg (*Tabelle 5*). Bezogen auf den Ausgangswert um 20:00 Uhr (erste Blutabnahme bei Raumbelichtung) verdoppelten sich die Melatoninkonzentrationen im Blutplasma stündlich im Dunkeln bis 22:00 Uhr. Bei den männlichen Teilnehmern stieg die Konzentration im Durchschnitt um 116 % in der ersten Stunde Dunkelheit. Um 22:00 Uhr erreichte der Melatoninspiegel das 4-fache des Ausgangswertes. Bei den Frauen war der Verlauf der Melatoninbildung ähnlich: Nach einer Stunde Dunkelheit konnte ein Anstieg der Konzentration von 118 % gesehen werden. Nach zwei Stunden Dunkelheit verfünffachte sich das Schlafhormon sogar. Im Durchschnitt stieg das Melatonin bei den Männern um 51,7 pg/ml, bei den Frauen um 63,8 pg/ml innerhalb der Dunkelphase. Nach zwei Stunden Dunkelheit erreichten Frauen im Durchschnitt höhere Melatoninkonzentrationen als Männer (*Tabelle 5*). Aufgrund der hohen Varianz der Mittelwerte war der Unterschied jedoch nicht signifikant (MWU: $Z = -1,77$, $p = 0,77$).

Wie in *Tabelle 5* ersichtlich, kann für die zukünftige Auswertung ein einzelner Messwert nicht berücksichtigt werden, da das Blut der entsprechenden Probandin im Abnahmemedium geronnen war. Hierbei handelt es sich um die Melatoninkonzentration 20 Minuten nach Beginn der Lichtapplikation. Daher liegen für diese Testreihe nur 103 Werte der 104 Teilnehmer vor. Dieser eine Wert ist in der Gesamtauswertung der Melatoninsuppression nach einer Stunde Lichteinwirkung jedoch zu vernachlässigen, sodass die Anmerkung eher informativen Charakter bei Auswertung der *Tabelle 5* hat.

		Männer		Frauen		Gesamt	
		Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n
Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma [pg/ml]							
Uhrzeit							
	20:00	14,87 ± 5,68	46	16,01 ± 8,51	58	15,51 ± 7,38	104
	21:00	32,26 ± 21,92	46	34,98 ± 24,46	58	33,78 ± 23,30	104
	22:00	66,61 ± 35,93	46	79,76 ± 43,45	58	73,95 ± 40,64	104
	22:20	56,23 ± 29,24	46	71,57 ± 39,61	57	64,72 ± 36,01	103
	22:40	47,12 ± 26,32	46	60,62 ± 33,77	58	54,65 ± 31,29	104
	23:00	44,90 ± 27,13	46	54,52 ± 32,17	58	50,27 ± 30,29	104

Tabelle 5: Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma in pg/ml im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Geschlecht.

		Junge Probanden		Probanden mittleren Alters		Ältere Probanden		Gesamt
		Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	n
Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma [pg/ml]								
Uhrzeit								
	20:00	13,53 ± 5,24	33	15,48 ± 8,04	40	17,63 ± 8,04	31	104
	21:00	28,47 ± 18,76	33	36,38 ± 26,35	40	36,06 ± 23,24	31	104
	22:00	72,07 ± 43,47	33	78,97 ± 39,72	40	69,46 ± 39,32	31	104
	22:20	69,62 ± 44,49	33	66,49 ± 32,46	39	57,28 ± 29,61	31	103
	22:40	56,74 ± 36,25	33	58,52 ± 32,08	40	47,43 ± 23,32	31	104
	23:00	54,88 ± 35,99	33	53,11 ± 29,89	40	41,68 ± 22,26	31	104

Tabelle 6: Durchschnittliche Melatoninkonzentration im Blutplasma in pg/ml im zeitlichen Verlauf, getrennt nach Altersgruppe.

Tabelle 6 zeigt den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Melatoninkonzentration im Blut anhand der drei Altersgruppen. Alle Altersgruppen bildeten innerhalb der Dunkelphase deutlich Melatonin. Nach einer Stunde Dunkelheit verdoppelte sich in jeder Gruppe der Ausgangswert des Schlafhormons, nach zwei Stunden Dunkelheit

erreichten die jungen Probanden und die des mittleren Alters Melatoninkonzentrationen, die 5-mal so hoch waren als zu Beginn des Messversuches. Die ältesten Probanden vervierfachten ihren Ausgangswert. Werden die absoluten Zahlen betrachtet, so ist ersichtlich, dass die mittlere Altersgruppe über die höchsten Melatoninspiegel nach zwei Stunden Dunkelheit verfügt (78,97 pg/ml vs. 72,07 pg/ml vs. 69,46 pg/ml). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die jeweiligen Standardabweichungen recht hoch sind. Im Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben ergeben sich Signifikanzniveaus von 0,273 bei den durchschnittlichen Melatoninwerten nach einstündiger Dunkelphase und 0,390 nach zweistündiger Dunkelphase. Es ist also zu schlussfolgern, dass sich die Hormonkonzentrationen zwischen den Altersgruppen nicht signifikant unterscheiden und keine Altersgruppe über eine besonders starke Melatoninproduktion verfügt.

3.4. Melatoninsuppression

Es gab erhebliche individuelle Unterschiede in der Stärke der Suppression, die durch eine Exposition mit warm-weißem Licht zwischen 22:00 und 23:00 Uhr erzeugt wurde. Die Spannweite lag bei 0 % bis 63,76 %, der Mittelwert geschlechtsunabhängig bei 32,1 % (SD ± 18,6 %).

Anzahl der Probanden innerhalb der Suppressionsgruppen	
Suppressionsgruppe	
Geringe Suppression (> 0 % bis ≤ 20 %)	14
Moderate Suppression (> 20 % bis ≤ 50 %)	58
Starke Suppression (> 50 %)	19
Fehlende Suppression (0 %)	13
Gesamt	104

Tabelle 7: Anzahl der Probanden in den vier Suppressionsgruppen.

Zur einfacheren Auswertung wurde das Ausmaß der Melatoninsuppression anhand von Suppressionsgruppen eingeteilt.

Bemerkenswerte 12,5 % (n = 13) der untersuchten Probanden reagierten nicht mit einer Suppression von Melatonin auf die Lichtexposition (*Tabelle 7*). Die Melatoninkonzentration stagnierte auf dem Niveau der Werte nach zwei Stunden Dunkelheit oder stieg weiter an. Die meisten Teilnehmer (55,8 %, n = 58) zeigten eine moderate Suppression, nur 13,5 % (n = 14) zeigten geringere, etwa 18,3 % (n = 19) stärkere Veränderungen.

3.4.1. Beitrag des Alters zur Varianz in der Suppressionsstärke

Um die hohe Variabilität bei den individuellen Suppressionsstärken besser zu verstehen, wurde in der weiteren Datenanalyse zunächst geprüft, ob das Alter einen signifikanten Beitrag zu dieser Variabilität leistet.

In der untersuchten Stichprobe lag der Altersdurchschnitt bei etwa 35 Jahren und wich auch unter den beiden Geschlechtern nicht stark voneinander ab. Um den Einfluss des Alters auf die Melatoninsuppression genauer zu beschreiben, wurden die Probanden formal in drei Altersgruppen aufgeteilt. Die Abgrenzung der einzelnen Teilgruppen richtete sich nach dem vollendeten Lebensjahr und wurde, wie in der Konzipierung der Studie geplant, wie folgt vorgenommen:

- Gruppe 1: Junge Probanden zwischen 18 und 25 Jahren (n = 33).
- Gruppe 2: Probanden mittleren Alters zwischen 26 und 39 Jahren (n = 40).
- Gruppe 3: Ältere Probanden zwischen 40 und 75 Jahren (n = 31).

Aus Gruppe 1 nahmen insgesamt 33 Probanden teil (31,7 %). Die größte Gruppe stellten mit 40 Teilnehmern die Probanden mittleren Alters dar (38,5 %). Mit 31 Personen war Gruppe 3 die zahlenmäßig am schwächsten vertretene Gruppe (29,8 %). Innerhalb der einzelnen Altersgruppen variierte der Anteil der Geschlechter mitunter stark. Dies ist in der folgenden *Tabelle 8* ersichtlich. Wie bereits festgestellt, waren in der Auswertung der Melatoninsuppression mehr Frauen als Männer vertreten (58 vs. 46). Das macht sich in der Verteilung der Geschlechter innerhalb der drei Altersgruppen bemerkbar: Während die am stärksten vertretene mittlere Altersgruppe ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis zeigt, so sind die jungen und älteren Pro-

banden überwiegend durch Frauen repräsentiert. Die Anzahl der Männer in der jungen Altersgruppe war identisch mit der aus der älteren Probandengruppe.

		Männer	Frauen	Gesamt
Anzahl der Probanden innerhalb der Altersgruppen				
Altersgruppe				
	Junge Probanden	13 (39,4 %)	20 (60,6 %)	33 (100 %)
	Probanden mittleren Alters	20 (50,0 %)	20 (50,0 %)	40 (100 %)
	Ältere Probanden	13 (41,9 %)	18 (58,1 %)	31 (100 %)
Gesamt		46 (44,2 %)	58 (55,8 %)	104 (100 %)

Tabelle 8: Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht.

Werden sich nun in *Abbildung 15* die Ergebnisse innerhalb der drei Altersgruppen geschlechterunabhängig angeschaut, so lag der durchschnittliche Wert der Melatonin-suppression innerhalb der jungen Probandengruppe bei 25,9 % (SD \pm 18,8 %), innerhalb der mittleren Altersgruppe bei 34,4 % (SD \pm 17,0 %) und innerhalb der älteren Teilnehmergruppe bei 35,8 % (SD \pm 19,4 %).

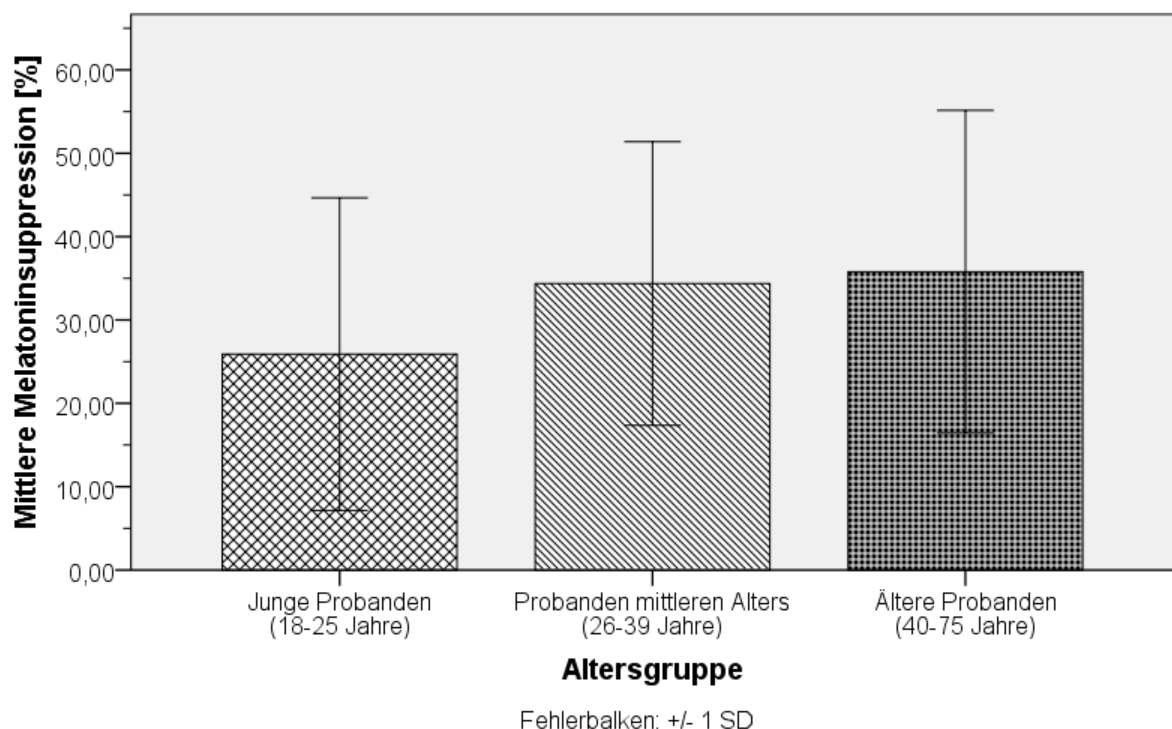


Abbildung 15: Mittlere Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der drei Altersgruppen (Fehlerbalken: \pm 1 SD).

Abbildung 16 vermittelt einen Überblick über die mittleren Suppressionen nach einer Stunde Lichtapplikation innerhalb der Altersgruppen, unterteilt nach Geschlecht. Hier fallen kaum Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern innerhalb der Altersgruppen auf.

Im Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung der zentralen Tendenz ist ein Trend zur statistischen Signifikanz hinsichtlich des Unterschieds in der Melatoninsuppression zwischen den drei Altersgruppen erkennbar, ohne dabei eindeutig zu sein (Chi-Quadrat = 5,3, $p = 0,068$).

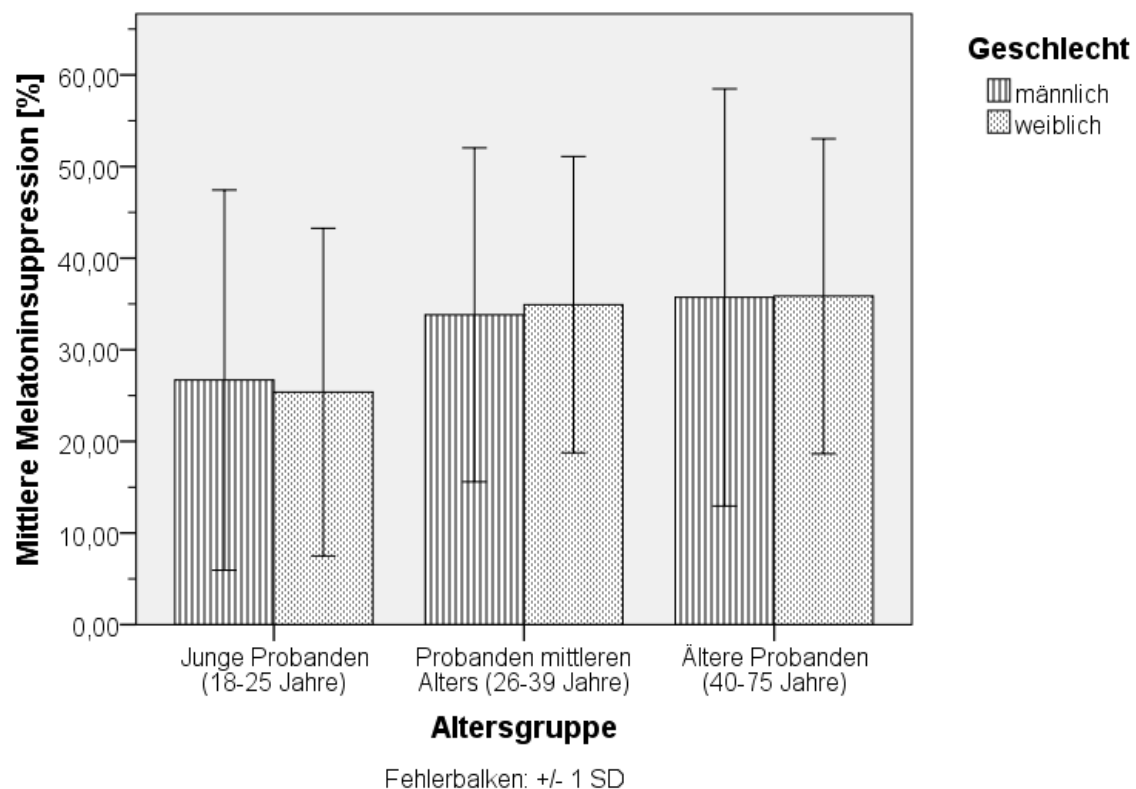


Abbildung 16: Mittlere Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der drei Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht (Fehlerbalken: ± 1 SD).

Im Vergleich der Suppressionsstärke zwischen jeweils zwei Altersgruppen zeigten sich lediglich zwischen jüngster und ältester Probandengruppe signifikante Unterschiede (MWU: $Z = -2,06$, $p = 0,039$). Ältere Probanden zeigen mit 35,8 % (SD $\pm 19,4$ %) eine höhere durchschnittliche Melatoninsuppression als die jüngste

Altersgruppe mit 25,9 % (SD \pm 18,8 %). Dieser Unterschied entspricht einer mittleren Effektstärke nach Cohen mit einem sehr breiten Konfidenzintervall (CI) ($d = 0,519$, CI = 0,02 - 1,017). Im Vergleich jüngste versus mittlere Altersgruppe war der Unterschied in der Melatoninsuppression nur tendenziell signifikant (MWU: $Z = -1,9$, $p = 0,057$). Die mittlere und höchste Altersgruppe unterscheiden sich nicht im Suppressionsausmaß (MWU: $Z = -0,50$, $p = 0,614$).

Werden die Ergebnisse der Melatoninsuppression anhand des kontinuierlichen Alters angeschaut (*Abbildung 17*) statt anhand der Einteilung der Probanden in Altersgruppen, so war der Zusammenhang zwischen Alter und Suppression äußerst schwach positiv ($\rho = 0,14$), jedoch signifikant aufgrund der Stichprobengröße von 104 Studienteilnehmern ($p = 0,043$).

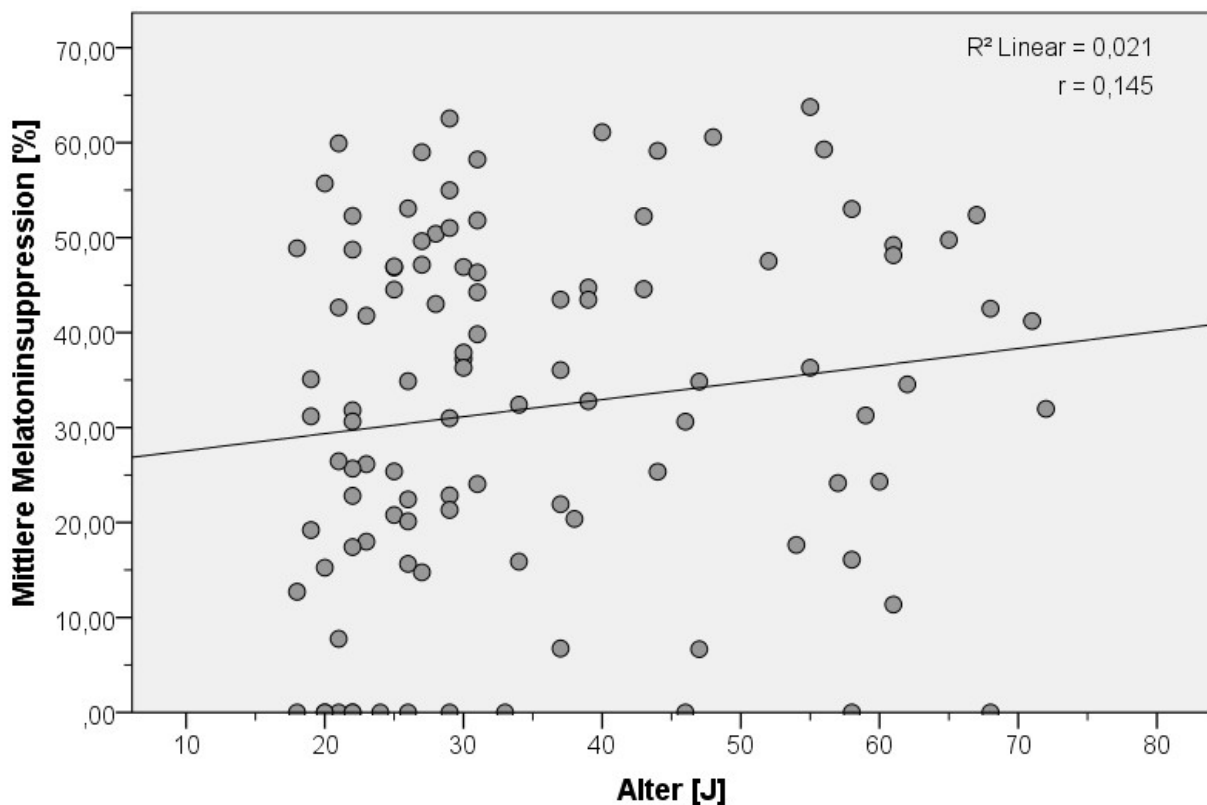


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux und Alter in Jahren.

Wird bei diesem Ergebnis auch die Häufigkeitsverteilung der Suppressionsgruppen in den drei gebildeten Altersgruppen berücksichtigt (*Tabelle 9*), so ist ersichtlich, dass die meisten Teilnehmer moderate Suppressionswerte erzielten ($n = 58$). Etwa 43 % davon waren Probanden der mittleren Altersgruppe. Nur 13 der 104 Probanden reagierten nicht auf das Licht, wobei mehr als die Hälfte dieser Teilnehmer mit fehlender Reaktion der jungen Altersgruppe entstammen ($n = 7$; 53,8 %). Nur jeweils drei Probanden der mittleren und höchsten Altersgruppe zeigten keine Unterdrückung der Melatoninkonzentration (27,3 %). Ähnlich verhält es sich bei der Verteilung der Teilnehmer mit geringer Melatoninsuppression. Dahingegen supprimierten Probanden der mittleren und älteren Altersgruppe jeweils doppelt so häufig wie die jungen Probanden mehr als 50 % des Melatonins im Vergleich zum Ausgangswert nach zwei Stunden Dunkelheit und zählten somit zu den Personen mit starker Reaktion auf das Licht.

	Junge Probanden	Probanden mittleren Alters	Ältere Probanden	Gesamt	
Anzahl der Probanden innerhalb der Suppressionsgruppen					
Supressionsgruppe					
	Fehlende Suppression	7 (53,8 %)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	13 (100 %)
	Geringe Suppression	6 (42,9 %)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	14 (100 %)
	Moderate Suppression	17 (29,3 %)	25 (43,1 %)	16 (27,6 %)	58 (100 %)
	Starke Suppression	3 (15,8 %)	8 (42,1 %)	8 (42,1 %)	19 (100 %)

Tabelle 9: Anzahl der Probanden innerhalb der Suppressionsgruppen, getrennt nach Altersgruppe.

3.4.2. Beitrag des Geschlechts zur Varianz der Suppressionsstärke

Die durchschnittlichen Werte für die Melatoninsuppression bei Männern ($32,3\% \pm 20,2\%$) und Frauen ($31,9\% \pm 17,5\%$) zeigten keine signifikanten Unterschiede (MWU: $Z = -0,138$, $p = 0,891$) (*Abbildung 18*).

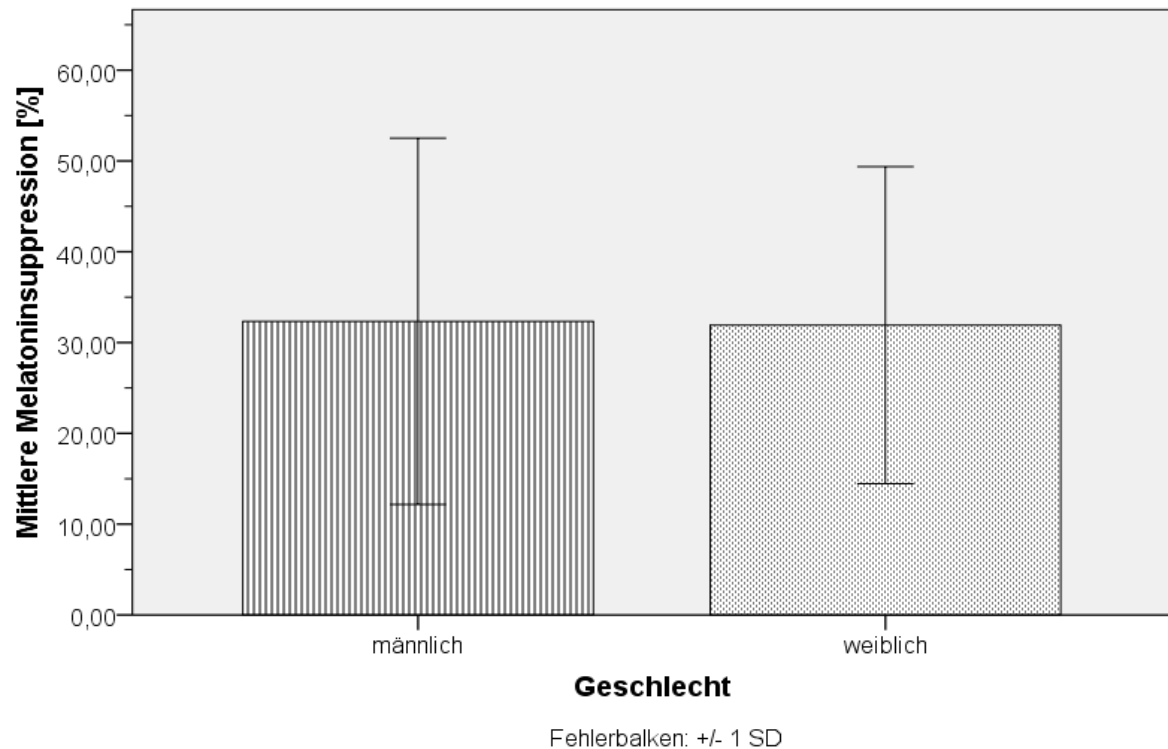


Abbildung 18: Mittelwerte der Melatonininsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux innerhalb der beiden Geschlechter (Fehlerbalken: ± 1 SD).

Wird die Häufigkeitsverteilung der Suppressionsgruppen bei Frauen und Männern getrennt betrachtet (Tabelle 10), so fällt auf, dass es mehr weibliche Probanden gab, die eine moderate Melatonininsuppression zwischen 20 und 50 % erzielten (63,8 % vs. 36,2 % bei den Männern). Allerdings ist hier zu erwähnen, dass generell mehr Frauen als Männer an der Studie teilnahmen. Auf die Gesamtzahl der männlichen Teilnehmer bezogen, zeigten 45,6 % ($n = 21$) von ihnen eine moderate Suppression. 58 % der Personen mit starker Melatonininsuppression waren männlich. In den Suppressionsgruppen mit fehlender oder nur geringer Reaktion auf das Licht gab es kaum Unterschiede in der Verteilung unter den Geschlechtern.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Häufigkeitsverteilung zu den Suppressionsgruppen (Chi-Quadrat = 3,6, $p = 0,305$).

	Männer	Frauen	Gesamt
Anzahl der Probanden innerhalb der Suppressionsgruppen			
Suppressionsgruppe			
Fehlende Suppression	7 (53,8 %)	6 (46,2 %)	13 (100 %)
Geringe Suppression	7 (50,0 %)	7 (50,0 %)	14 (100 %)
Moderate Suppression	21 (36,2 %)	37 (63,8 %)	58 (100 %)
Starke Suppression	11 (57,9 %)	8 (42,1 %)	19 (100 %)

Tabelle 10: Anzahl der Probanden innerhalb der vier Suppressionsgruppen, getrennt nach Geschlecht.

Wird nun die Melatoninsuppression in Abhängigkeit vom Alter für beide Geschlechter getrennt bewertet, so kann – wie bereits für die Gesamtgruppe der Probanden erkennbar war (*Abbildung 16*) – festgestellt werden, dass bei gesunden Probanden das Alter keinen wesentlichen Beitrag zur Stärke der Melatoninunterdrückung durch warm-weißes Licht leistet (*Abbildung 19*). Der schwach positive Korrelationskoeffizient für die Gesamtgruppe war signifikant aufgrund der Stichprobengröße (Korrelationsanalyse nach Spearman: $\rho = 0,199$, $p = 0,043$). Eine geschlechtsgetrennte Korrelationsanalyse (Männer $\rho = 0,11$, Frauen $\rho = 0,18$) weist darauf hin, dass die Effekte des warm-weißen Lichts auf die abendliche Melatoninbildung weder bei Frauen noch bei Männern allein vom Alter beeinflusst wird.

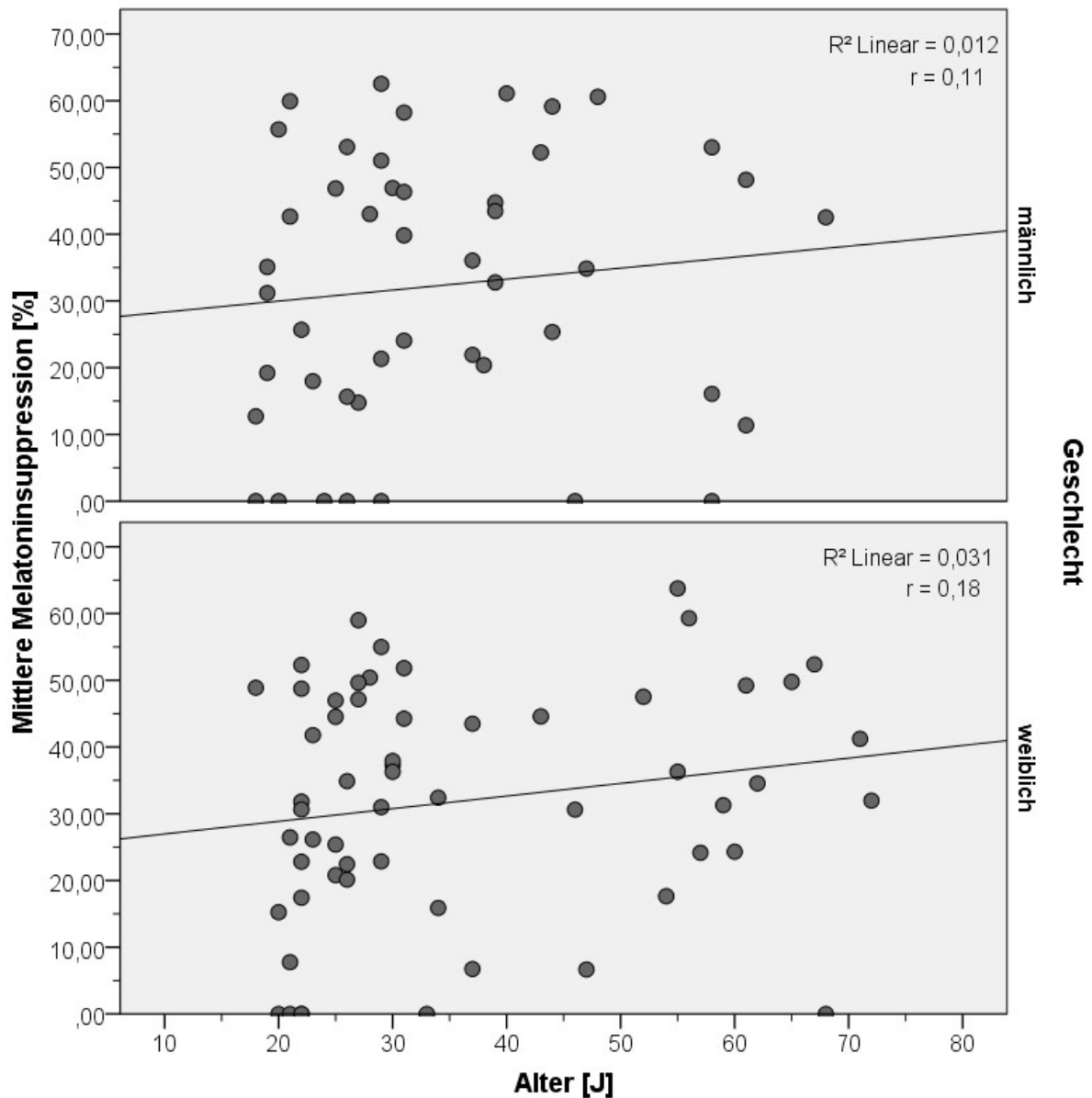


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux und Alter in Jahren, getrennt nach Geschlecht.

3.4.3. Beitrag äußerer Faktoren zur Varianz der Suppressionsstärke

a) Nikotinkonsum

Wird die Melatoninsuppression unter Berücksichtigung des Nikotinkonsums betrachtet, so ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 20): Unter den deutlich häufiger vertretenen Nichtrauchern ($n = 79$) lag die mittlere Melatoninsuppression bei 30,6 % ($SD \pm 17,6$ %). 19 Probanden waren leichte Raucher, unter denen eine mittlere Me-

latoninsuppression von 38,4 % verzeichnen werden konnte (SD \pm 19,8 %). Die nicht repräsentativen drei Probanden, die einen Nikotinkonsum von über 10 Zigaretten pro Tag aufwiesen und als starke Raucher definiert wurden, zeigten eine mittlere Melatoninsuppression von 26,3 % (SD \pm 23,9 %). Laut Kruskal-Wallis-Test gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Melatoninsuppression bei diesen drei Gruppen (Chi-Quadrat = 2,4, $p = 0,182$).

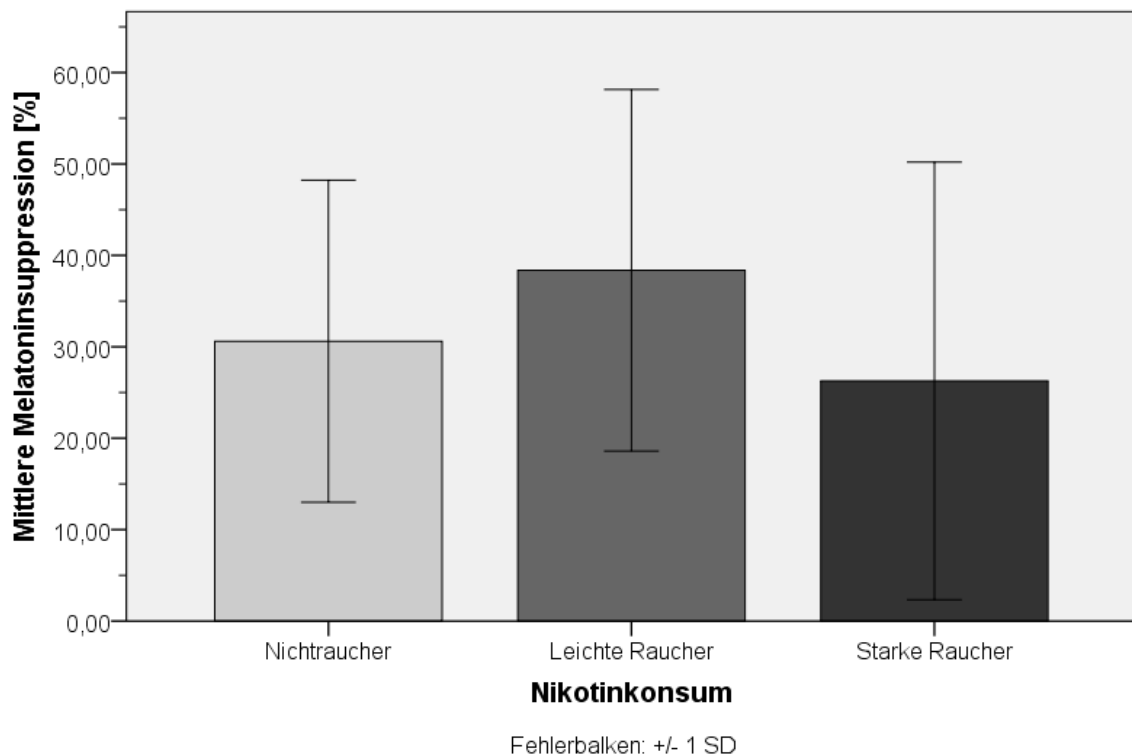


Abbildung 20: Mittelwerte der Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei Nichtrauchern, leichten Rauchern und starken Rauchern. (Fehlerbalken: \pm 1 SD)

b) Orale Kontrazeptiva

In *Abbildung 21* ist die mittlere Melatoninsuppression unter Berücksichtigung des hormonellen Status ersichtlich. Von 58 Teilnehmerinnen verwendeten 16 Frauen orale Kontrazeptiva. Unter ihnen lag die durchschnittliche Melatoninsuppression bei 28,6 % (SD \pm 18,4 %). 27 Frauen nahmen kein orales Kontrazeptivum ein. Diese Gruppe supprimierte im Schnitt 30,8 % (SD \pm 17,1 %) des Schlafhormons im Vergleich zum Ausgangswert. 15 Frauen befanden sich bereits in der Menopause. Die durchschnittliche Melatoninsuppression unter diesen beziffert sich auf 37,6 % (SD \pm 17,0 %).

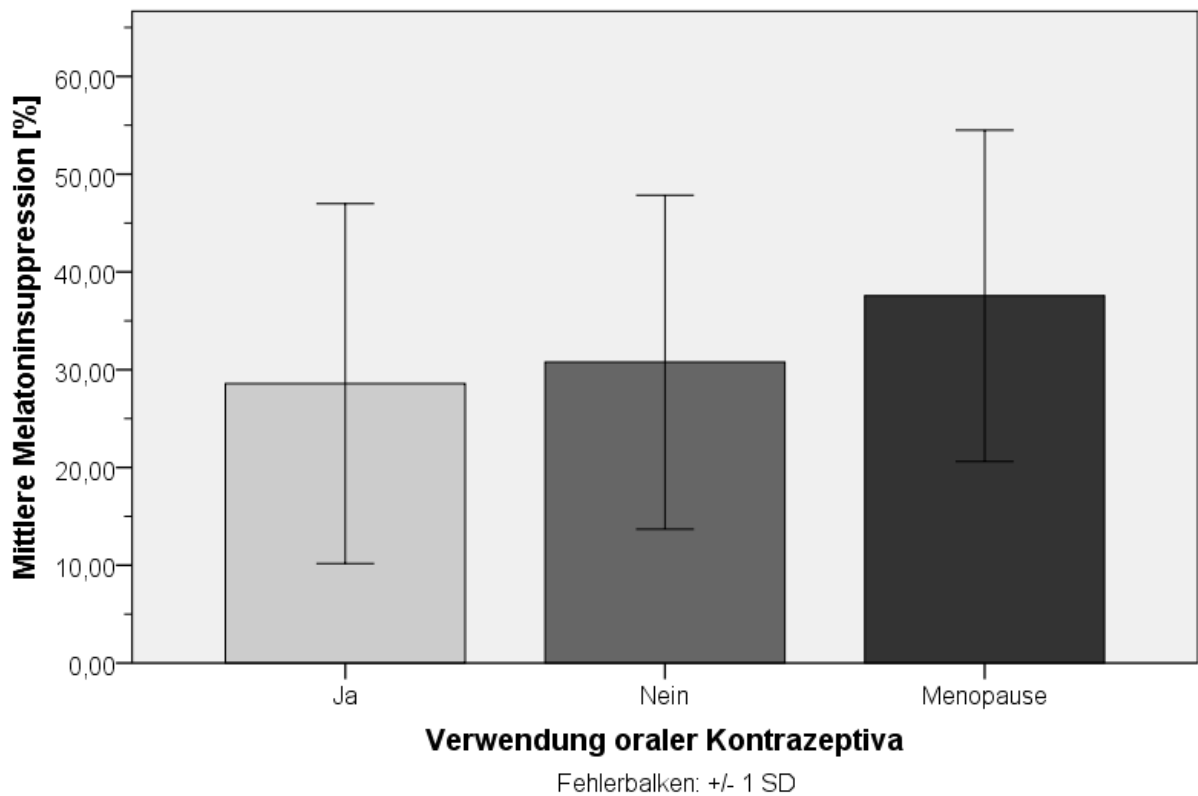


Abbildung 21: Mittelwerte der Melatonininsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei Frauen mit und ohne Kontrazeptiva-Einnahme sowie bei Frauen in der Menopause (Fehlerbalken: ± 1 SD).

Im Kruskal-Wallis-Test gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Melatonininsuppression bei Frauen mit unterschiedlichem hormonellem Einfluss von oralen Kontrazeptiva bzw. Frauen in der Menopause (Chi-Quadrat = 2,2, $p = 0,334$).

c) Körperliche Aktivität

Zur Erfassung der körperlichen Aktivität wurde ein Fragebogen verwendet, der sowohl Häufigkeit und Dauer als auch Art des physischen Trainings evaluierte. Somit konnten 65 Probanden in die Kategorie „Kein oder gelegentlich leichtes Training“ und 39 Probanden in die Kategorie „Regelmäßig moderates bis starkes Training“ eingeteilt werden (*Tabelle 11*).

Geschlechtsunabhängig lag die mittlere Melatonininsuppression bei den Probanden mit keiner oder leichter körperlicher Aktivität bei 31,8 % (SD $\pm 19,3$ %), die der Probanden mit regelmäßiger und starker körperlicher Aktivität bei 32,7 %

(SD \pm 17,8 %). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten (Z = - 0,104, p = 0,917).

		Männer		Frauen		Gesamt	
		Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n
Durchschnittliche Melatoninsuppression [%]							
Körperliche Aktivität							
	Kein bis gelegentlich leichtes Training	36,6 \pm 21,3	25	28,8 \pm 17,5	40	31,8 \pm 19,3	65
	Regelmäßig moderates bis intensives Training	27,3 \pm 18,0	21	38,9 \pm 15,7	18	32,7 \pm 17,8	39
Gesamt		32,3 \pm 20,2	46	32,0 \pm 17,5	58	32,1 \pm 18,6	104

Tabelle 11: Durchschnittliche Melatoninsuppression und Probandenanzahl bei unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Geschlecht.

Wurden nur die 91 Probanden betrachtet, die auf das Licht mit einer Hormonunterdrückung reagierten, so ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden unterschiedlich sportlichen Gruppen (MWU: Z = - 0,245, p = 0,807, *Tabelle 12*).

		Männer		Frauen		Gesamt	
		Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n
Durchschnittliche Melatoninsuppression [%]							
Körperliche Aktivität							
	Kein bis gelegentlich leichtes Training	43,5 \pm 15,0	21	32,9 \pm 14,5	35	37,9 \pm 15,5	56
	Regelmäßig moderates bis intensives Training	31,9 \pm 15,0	18	41,2 \pm 12,7	17	36,4 \pm 14,5	35
Gesamt		38,2 \pm 16,0	39	35,6 \pm 14,4	52	36,7 \pm 15,0	91

Tabelle 12: Durchschnittliche Melatoninsuppression und Probandenanzahl bei unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Geschlecht, Probanden ohne Melatoninsuppression ausgeschlossen.

Wurden die Ergebnisse innerhalb der Geschlechtergruppen betrachtet, so zeigte sich, dass die durchschnittliche Melatoninsuppression bei Männern mit regelmäßigem moderaten bis starken Training geringer ausfiel als bei Männern mit keinem oder gelegentlichem Training (*Tabelle 11*). Der Unterschied zeigte einen Trend zur statistischen Signifikanz (MWU: $Z = - 1,778$, $p = 0,075$). Werden die sieben Männer, die auf das warm-weiße Licht nicht mit einer Suppression reagiert hatten, aus der Datenanalyse ausgeschlossen, so wird der Effekt der regelmäßigen sportlichen Aktivität auf die Melatoninsuppression sehr deutlich (*Tabelle 12*). Männer mit geringer körperlicher Aktivität supprimierten ihr Melatonin signifikant stärker als Männer mit moderatem bis intensivem Training (MWU: $Z = - 2,395$, $p = 0,017$).

In der Frauengruppe zeigten die sportlichen Teilnehmerinnen höhere Werte in der Melatoninunterdrückung als die körperlich inaktiven (*Tabelle 11*). Der Unterschied war nahezu signifikant (MWU: $Z = - 1,925$, $p = 0,054$). Nach Ausschluss der sechs Frauen, bei denen das warm-weiße Licht keine Wirkung auf die Melatoninbildung zeigte, hat die Datenanalyse belegt, dass sportlich aktive Frauen im Durchschnitt stärker Melatonin supprimierten als sportlich inaktive Frauen (*Tabelle 12*). Dieser Unterschied zeigte ebenfalls einen Trend zur statistischen Signifikanz (MWU: $Z = - 1,746$, $p = 0,081$).

Wurde innerhalb der beiden Aktivitätsgruppen zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht differenziert (*Tabelle 11*), so zeigte sich, dass die Männer mit geringer körperlicher Aktivität im Durchschnitt mehr Melatonin unterdrückten als die Frauen desselben Aktivitätsgrades. Ein genau gegenteiliges Bild ergab sich bei der sportlich aktiven Gruppe: hier waren es die Frauen, die deutlich stärker auf das Licht mit einer Melatoninsuppression reagierten als die Männer. Der geschlechtsabhängige Unterschied in der mittleren Melatoninsuppression war bei den sportlich inaktiven Probanden nicht signifikant (MWU: $Z = - 1,661$, $p = 0,097$), wohl aber bei den körperlich aktiven Studienteilnehmern (MWU: $Z = - 2,015$, $p = 0,044$). Wurden erneut die Probanden ohne Lichtreaktion aus der Datenanalyse ausgeschlossen (*Tabelle 12*), so war der Hang der sportlichen inaktiven Männer zur stärkeren Melatoninsuppression deutlich signifikant (MWU: $Z = - 2,378$, $p = 0,017$). In der sportlich

aktiven Gruppe zeigten Frauen weiterhin höhere Werte in der Lichtreaktion, der Unterschied war jedoch nur noch tendenziell signifikant (MWU: $Z = -1,815$, $p = 0,069$).

Zur Darstellung der geschlechtsabhängigen, unterschiedlichen Reaktion der Gesamtgruppe auf warm-weißes Licht in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität eignet sich *Abbildung 22*. Das entgegengesetzte Verhalten der höheren Melatonin-suppression bei sportlich inaktiven Männer sowie sportlich aktiven Frauen zum jeweils anderen Geschlecht innerhalb der sportlichen Gruppierung wird hier veranschaulicht.

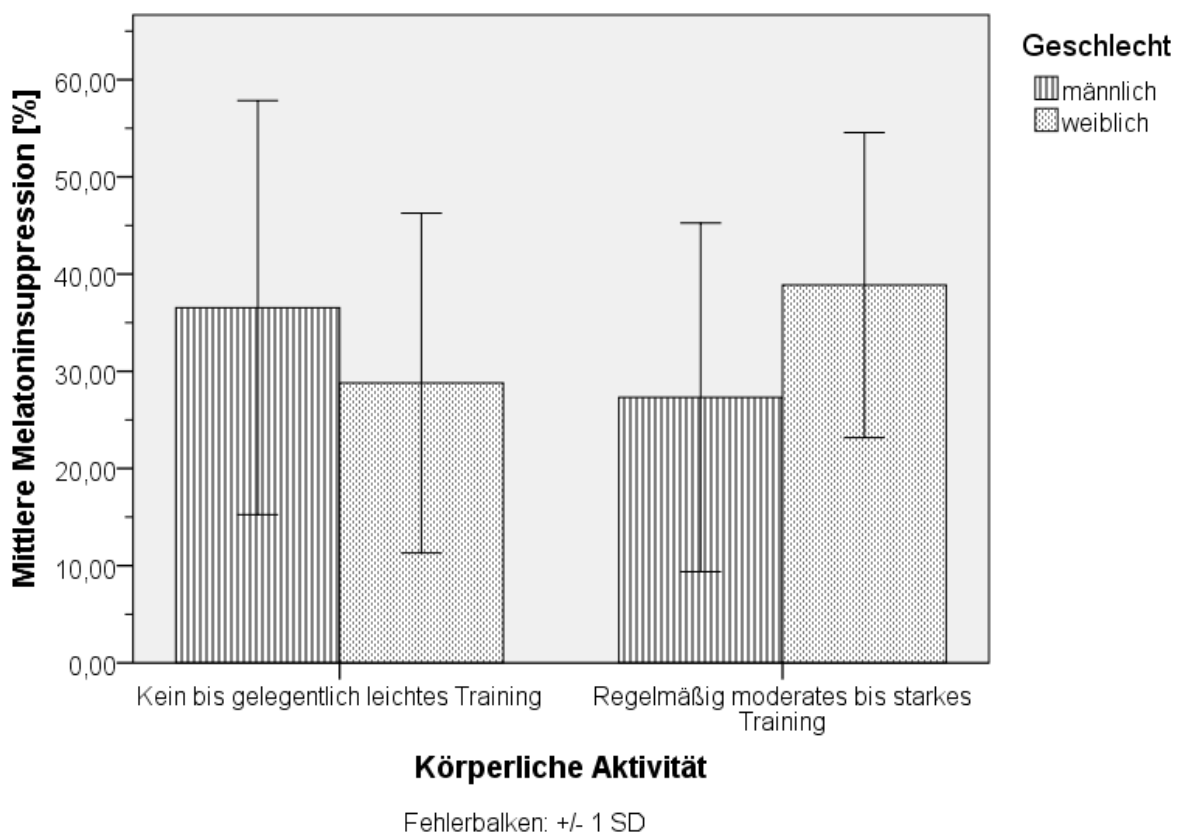


Abbildung 22: Mittelwerte der Melatonin-suppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei unterschiedlich körperlicher Betätigung, getrennt nach Geschlecht (Fehlerbalken: ± 1 SD).

Bei den sportlich inaktiven und aktiven weiblichen Probanden wurde darüber hinaus geprüft, welchen Einfluss die Anwendung oraler Kontrazeptiva bzw. das Vorliegen der Menopause auf die Suppressionsstärke hatte (*Tabelle 13*). Während sportlich inaktive bzw. sportlich aktive Frauen mit und ohne orale Kontrazeptiva keine großen

Unterschiede in der Melatonin-suppression aufzeigten, war in der kleinen Gruppe der menopausalen Frauen ein deutlicher Unterschied zu erkennen. Sportlich aktive menopausale Frauen zeigten im Durchschnitt die stärkste Suppression. Im Vergleich zu menopausalen sportlich inaktiven Frauen war dieser Unterschied aufgrund der kleinen Stichprobe nur tendenziell signifikant (MWU: $Z = -1,852$, $p = 0,064$).

	Verwendung oraler Kontrazeptiva		Keine Verwendung oraler Kontrazeptiva		Menopause	
	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD	n
Durchschnittliche Melatonin-suppression [%]						
Körperliche Aktivität						
Kein bis gelegentlich leichtes Training	29,8 \pm 16,9	20	26,4 \pm 19,9	12	29,8 \pm 17,0	8
Regelmäßig moderates bis starkes Training	33,5 \pm 18,5	7	35,1 \pm 12,7	4	46,5 \pm 12,8	7
Gesamt	30,8 \pm 17,0	27	28,6 \pm 18,4	16	37,6 \pm 17,0	15

Tabelle 13: Durchschnittliche Melatonin-suppression und Probandenanzahl bei Frauen mit unterschiedlicher körperlicher Aktivität, getrennt nach Verwendung oraler Kontrazeptiva bzw. dem Vorliegen der Menopause.

3.5. Korrelation Suppressionsgruppen und Chronotypen

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob das Ausmaß der Melatonin-suppression neben Alter und Geschlecht auch vom Chronotyp der Probanden abhängig sein könnte.

Wie häufig die vier Suppressionsgruppen innerhalb der zwei für diese Untersuchung relevanten Chronotypen, vertreten waren, zeigt *Tabelle 14*. Aus dieser Betrachtung ergeben sich keine Hinweise darauf, dass Indifferenz- oder Morgentypen bei der Lichtexposition zwischen 22:00 Uhr und 23:00 Uhr unterschiedlich auf das Licht reagieren.

		Fehlende Suppression	Geringe Suppression	Mäßige Suppression	Starke Suppression	Gesamt
Probandenanzahl						
Chronotyp						
	Moderater Abendtyp	0	0	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Indifferenztyp	4 (7,1 %)	12 (21,4 %)	31 (55,4 %)	9 (16,1 %)	56 (100 %)
	Moderater Morgentyp	9 (23,1 %)	1 (2,6 %)	21 (53,8 %)	8 (20,5 %)	39 (100 %)
	Definitiver Morgentyp	0	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	0	6 (100 %)

Tabelle 14: Anzahl der Probanden in den Suppressionsgruppen innerhalb eines Chronotyps.

Die einzige Teilnehmerin aus der Gruppe der moderaten Abendtypen zeigte eine mäßige Melatoninsuppression. Von 56 Probanden vom Indifferenztyp unterdrückten 12 (21,4 %) nur wenig Melatonin. Mehr als die Hälfte der Indifferenztypen (55,4 %, n = 31) unterdrückten zwischen 20 % und 50 % Melatonin. Bei neun Probanden fiel der Melatoninwert auf unter 50 % des Wertes nach zwei Stunden Dunkelheit, hier lag eine starke Suppression vor. Neun Indifferenztypen zeigten keine Reaktion auf das Licht. 53,8 % der moderaten Morgentypen (n = 39) zeigten eine Melatoninsuppression zwischen 20 % und 50 % des Ausgangswertes nach zwei Stunden Dunkelheit. Acht Probanden des moderaten Morgentyps (20,5 %) reagierten stark auf das Licht, neun Teilnehmer (23,1 %) dieses Chronotyps zeigten keine Suppression. Aus der Gruppe der definitiven Morgentypen (n = 6) reagierte der Großteil der Probanden (83,3 %) mit einer mäßigen Melatoninsuppression auf das Licht. Nur ein Gruppenvertreter zeigte eine geringe Melatoninsuppression mit einer Veränderung des Melatoninwerts von unter 20 % zum Ausgangswert (16,7 %).

Da die Studie vor allem Indifferenz- und Morgentypen für die experimentelle Untersuchung in den Abendstunden berücksichtigt hat – mit der Voraussetzung, dass diese Probanden einen frühen Beginn der Melatoninbildung in der Dunkelheit ab 20:00 Uhr zeigen werden – wurde vermutet, dass es innerhalb dieser beiden Chronotypen keine Unterschiede in den mittleren Suppressionsstärken geben wird. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Wie die *Abbildung 23* zeigt, waren die mittleren

Suppressionen bei den in der Studie meistvertretenen Chronotypen (Indifferenztypen sowie moderate und ausgeprägte Morgentypen) vergleichbar. Diese lagen bei 31,7 % (SD \pm 17,6 %) bei den Indifferenztypen, 31,4 % (SD \pm 20,6 %) bei den moderaten Morgentypen und 34,1 % (SD \pm 13,8 %) bei den definitiven Morgentypen.

Im Kruskal-Wallis-Test gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Melatoninsuppression bei Probanden des Indifferenztypen, moderaten Morgentypen und definitiven Morgentypen (Chi-Quadrat = 0,32, $p = 0,983$).

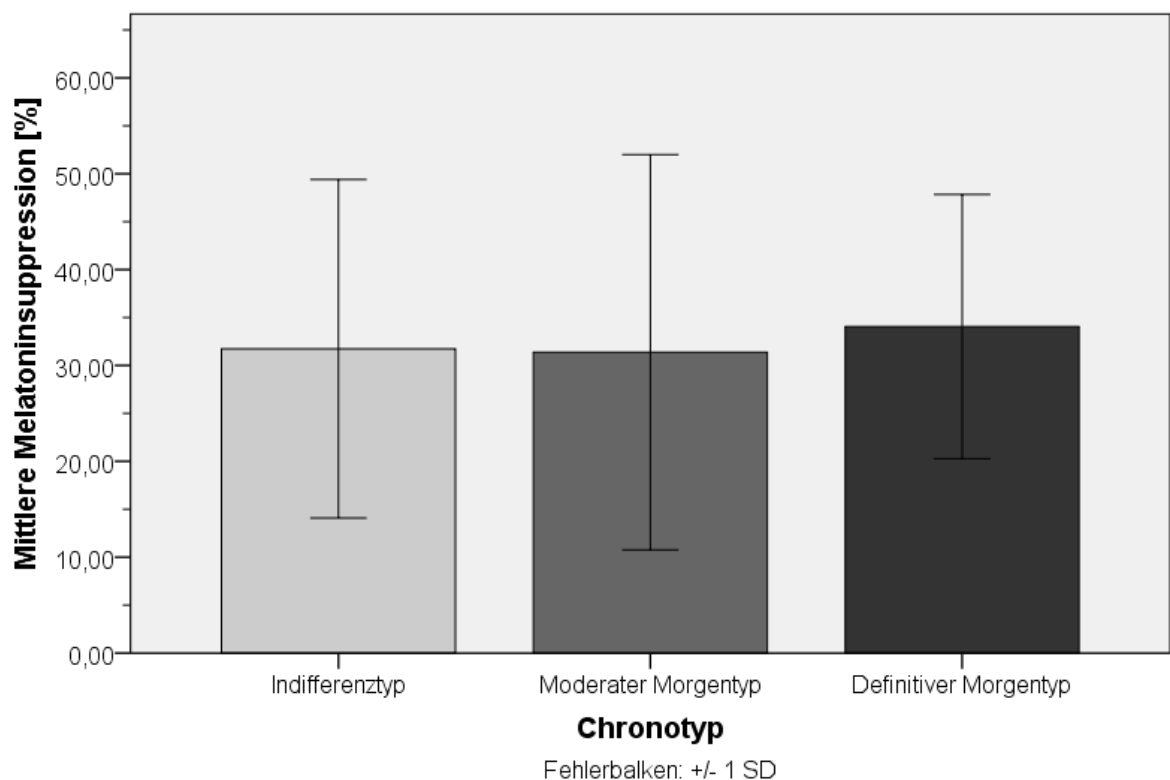


Abbildung 23: Mittelwerte der Melatoninsuppression in Prozent nach einer Stunde Lichtexposition bei 500 Lux bei den am häufigsten vertretenen Chronotypen (Fehlerbalken: \pm 1 SD).

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte weder bei Aufteilung der Probanden nach Geschlecht noch bei Aufteilung nach Chronotyp einen signifikanten Zusammenhang zwischen Melatoninsuppression und Punktzahl im D-MEQ.

3.6. Veränderung der Vigilanz

Zur Erfassung der Schläfrigkeit im Verlauf des abendlichen Testmessung wurden die Ergebnisse der Karolinska Schläfrigkeitsskala (KSS) ausgewertet. Wie in *Tabelle 15* dargestellt, waren die Punktzahlen der KSS bei Frauen und Männern sowohl zu Beginn des Testabends als auch nach der Dunkel- und Lichtphase ähnlich.

		Ausgangswert	Nach 2h Dunkelheit	Nach 1h Lichtapplikation
		Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
Punktzahl im KSS				
Geschlecht				
	Männer (n = 46)	3,2 \pm 1,5	4,2 \pm 1,4	4,8 \pm 1,7
	Frauen (n = 58)	3,8 \pm 1,5	5,5 \pm 1,5	5,5 \pm 1,6
Gesamt (n = 104)		3,5 \pm 1,5	4,9 \pm 1,6	5,2 \pm 1,7

Tabelle 15: Mittlere Punktzahlen der Karolinska Schläfrigkeitsskala zu drei Zeitpunkten im Testverlauf, getrennt nach Geschlecht.

Der Friedman-Test als verteilungsfreie Variante der speziellen zweifaktoriellen Varianzanalyse bei verbundenen Stichproben liefert für beide Geschlechter hochsignifikante Ergebnisse und belegt, dass sich die Ergebnisse im KSS zu den drei verschiedenen Zeitpunkten (vor und nach zwei Stunden Dunkelheit sowie nach einer Stunde Lichtapplikation) unterscheiden (p jeweils $< 0,05$).

Werden die Ergebnisse jedoch nach Geschlecht aufgetrennt, so ergeben sich unterschiedliche Aussagen. Mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichenrangtests bei verbundenen Stichproben konnte berechnet werden, dass die männlichen Probanden signifikant müder wurden durch die zweistündige Dunkelphase im Vergleich zum Ausgangswert um 20:00 Uhr ($p = 0,001$). Die Schläfrigkeit veränderte sich durch die Lichtphase ebenfalls signifikant, jedoch wurden die Männer trotz Lichteinfluss und Melatonin-suppression subjektiv müder als vorher ($p = 0,019$).

Die weiblichen Probanden wurden, ähnlich wie die Männer, nach der Dunkelphase signifikant schläfriger ($p < 0,05$). Nach einer Stunde Lichtapplikation lag jedoch keine signifikante Veränderung in der Gesamtsumme des KSS vor, die Teilnehmerinnen wurden weder wacher noch müder trotz Lichteinfluss ($p = 0,697$).

In der nichtparametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman korrelieren Schläfrigkeit nach einer Stunde Lichtapplikation nicht mit der Stärke der Melatoninsuppression – weder bei der Gesamtgruppe der Probanden ($\rho = - 0,130$, $p = 0,264$), noch bei den weiblichen ($\rho = - 0,067$, $p = 0,676$) oder männlichen ($\rho = - 0,186$, $p = 0,293$) Probanden.

4. Diskussion

4.1. Erklärungsansätze für die vorliegenden Ergebnisse

4.1.1. Interpretation der abendlichen Melatoninbildung bei weiblichen und männlichen Teilnehmern

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Studienteilnehmern wurde ein deutlicher Melatoninanstieg während der zweistündigen Dunkelphase beobachtet (*Tabelle 5*). Dabei erreichten Frauen deutlich höhere Melatoninkonzentrationen als Männer (*Tabelle 5*). Dieser Unterschied war aufgrund der hohen Varianz der Mittelwerte nicht signifikant. Dennoch deckt sich diese Beobachtung mit anderen Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss des Geschlechts auf die Melatoninbildung auseinandersetzen.

In der Studie von Santhi et al. [134] mit 16 Männern und 18 Frauen (9 davon nahmen orale Kontrazeptiva ein) aus dem Jahr 2015 wurden Schlaf-Wach-Rhythmen und daraus resultierende objektive und subjektive Charakteristika wie Vigilanz und Genauigkeit untersucht. Es zeigte sich, dass die Melatoninproduktion beim weiblichen Geschlecht signifikant höher war als beim männlichen Geschlecht. Cain et al. [135] zeigten ebenso höhere Melatoninspiegel bei weiblichen Probanden und Anhaltspunkte für vorzeitige circadiane Rhythmen, wie die der Körpertemperatur und Melatoninproduktion. In den Untersuchungen von Gunn et al. [136] mit je 14 Frauen und Männern konnte erneut ein signifikant höherer Melatoninspiegel in den Abendstunden beim weiblichen Geschlecht nachgewiesen werden. Obwohl sich in jener Studie deutliche Unterschiede in der Plasmakonzentration von Melatonin bei Männern und Frauen manifestierten, konnten diese nicht anhand des ausgeschiedenen Melatoninmetaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat reproduziert werden. Gunn et al. vermuteten, dass dies darin begründet sein könnte, dass Frauen zwar eine höhere Metabolisierungsrate von Melatonin aufweisen, jedoch fast alle Frauen aus Gunns Studie orale Kontrazeptiva einnahmen. Es wird angenommen, dass die Medikamente die Metabolisierung von Melatonin hemmen, sodass hinsichtlich der Divergenz in den Melatoninkonzentrationen in Plasma und Urin sowohl ein physiologischer endo-

gener als auch durch die Kontrazeptiva beeinflusster hormoneller geschlechtsabhängiger Unterschied diskutiert werden kann [136].

Als Erklärungen für die geschlechtsabhängigen Unterschiede der Melatoninkonzentrationen werden mehrere Theorien diskutiert. Einerseits wird angenommen, dass zwischen Sexualhormonen und Melatonin eine enge Beziehung besteht. Dieser Verdacht begründet sich auf Untersuchungen, die sowohl Melatoninrezeptoren in den Fortpflanzungsorganen als auch Sexualhormonrezeptoren in der Epiphyse nachwies ([136],[152],[153]). Außerdem könnte Estradiol einen stimulierenden und Testosteron einen hemmenden Einfluss auf die Melatoninproduktion der Epiphyse haben ([136],[154]).

Insgesamt sollten geschlechtsabhängige Unterschiede in der Melatoninbildung in einem neuroendokrinen Kontext betrachtet werden, in dem Sexualhormone und Melatonin in enger Beziehung stehen. Außerdem zeigen sich zahlreiche strukturelle Unterschiede im circadianen System von Männern und Frauen. So weist der SCN Verschiedenheiten in der Art und Verteilung von Rezeptoren auf und auch die Signalwege der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse variieren zwischen den Geschlechtern [155]. Darüber hinaus grenzen sich auch periphere circadiane Oszillatoren in den männlichen und weiblichen Geschlechtsorganen voneinander ab. Außerdem wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch die Geschlechtshormone beeinflusst – Testosteron hemmt und Östrogen stimuliert diese Hormonachse. Die rhythmisch produzierten Glucocorticoide fungieren als wichtige Signalstoffe für zentrale und periphere Oszillatoren [155].

4.1.2. Interpretation der abendlichen Melatoninbildung innerhalb der drei Altersstufen

Auch wenn der mögliche Effekt des Alters auf die abendliche Melatoninsekretion nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war, wurde geprüft, ob es in den drei Altersgruppen unterschiedliche Melatoninkonzentrationen nach der zweistündige Dunkelphase gab (*Tabelle 6*). In allen Altersgruppen kam es zu einem deutlichen Anstieg der Melatoninkonzentrationen im Blutplasma. Im Vergleich der drei Altersgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Was auffällig war, waren die sehr

hohen Variationskoeffizienten der Mittelwerte, die zwischen 50 und 60 % lagen (Tabelle 6). Dieses Ergebnis ist insoweit nicht überraschend, als in der Literatur zunehmend darauf hingewiesen wird, dass bei Erwachsenen die nächtliche Melatoninproduktion mit dem Alter sinkt, aber innerhalb der Altersgruppen es dennoch erhebliche individuelle Unterschiede gibt (Abbildung 24) ([156],[157]).

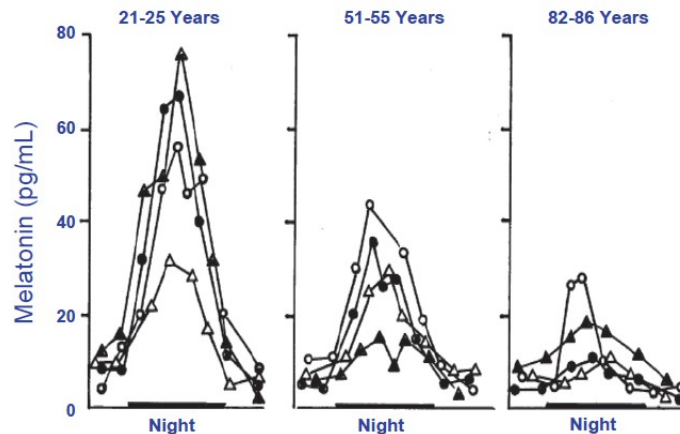


Abbildung 24: Schwankungen der Melatoninkonzentration im Blut bei unterschiedlichen Altersgruppen [156].

Als Erklärung für den altersbedingten Abfall in der nächtlichen Melatoninproduktion bei Erwachsenen wird die zunehmende Verkalkung der Epiphyse angenommen [158]. Außerdem gibt es auch andere Veränderungen durch den natürlichen Alterungsprozess, wie beispielsweise die Abnahme der Anzahl der β -adrenergen Rezeptoren, was zu Veränderungen in der Reizverarbeitung im SCN führen könnte, sowie eine Abnahme der Aktivität der N-Acetyltransferase, die in der Synthese von Melatonin die entscheidende Rolle spielt [158]. Während insbesondere die Produktion des nächtlichen Melatonins durch die Zirbeldrüse altersbedingten Schwankungen unterliegt, sind die aus extrazerebralen Quellen stammenden Melatoninkonzentrationen während des Tages relativ konstant (Abbildung 25) [156].

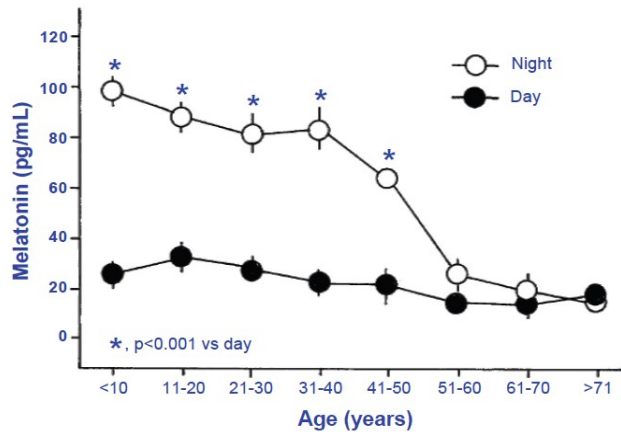


Abbildung 25: Melatoninkonzentrationen während des Tages und der Nacht bei verschiedenen Altersstufen [156].

4.1.3. Individuelle Unterschiede in der abendlichen Lichtempfindlichkeit des circadianen Schrittmachers

Nachdem der experimentelle Teil der Studie bereits beendet war und die ersten Auswertungen die vermuteten erheblichen Unterschiede in der Sensitivität des circadianen Schrittmachers für das warm-weiße Licht bei einer Beleuchtungsstärke von 500 Lux bestätigten, sind in der Literatur andere Studien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema erschienen ([127],[159]). Im Januar 2022 haben Spitschan und Santhi [160] die möglichen Gründe für diese Diversität in einem Artikel diskutiert. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Gruppe der Probanden war relativ homogenen, was die circadiane Phasenlage zum Zeitpunkt der Lichtexposition und die bevorzugten Bettzeiten betraf. Alle Teilnehmer erhielten unter ähnlichen experimentellen Bedingungen einen standardisierten Lichtimpuls. Dennoch gab es erhebliche individuelle Unterschiede in der Stärke der Melatoninsuppression, die als Reaktion auf eine Exposition von warm-weißem Licht identischer Beleuchtungsstärke gemessen wurde. Auffallen war, dass 18,2 % der Probanden ($n = 19$) eine starke Suppression ($> 50\%$) zeigten, wohingegen bei 12,5 % ($n = 13$) gar keine Suppression zu verzeichnen war. Es gab also innerhalb der untersuchten Gruppe zwei extreme Reaktionen auf das experimentelle Licht, die im realen Leben möglicherweise eine größere Bedeutung haben könnten, als bisher vermutet.

4.1.4. Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Melatoninsuppression

Die durchgeführte Datenanalyse gibt keine Hinweise darauf, dass das Alter der Probanden einen wesentlichen Beitrag zur Variabilität der gemessenen Melatoninsuppression leistet (*Abbildung 15*). Die einfache Korrelationsanalyse zwischen der gemessenen Melatoninsuppression und dem Alter der Probanden erbrachte nur äußerst schwache Korrelationskoeffizienten (*Abbildung 17*). Weiterhin zeigte die Datenanalyse, dass es keine signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Stärke der Melatoninsuppression gab (*Abbildung 18, 19*). Somit konnte die Ausgangshypothese, dass das Alter und Geschlecht einen mäßigen Einfluss auf die Lichtsensitivität des circadianen Schrittmachers haben, nicht bestätigt werden. Lediglich im Vergleich der Altersgruppen 1 und 3 zeigte sich, dass die ältere Gruppe (40 bis 75 J.) im Durchschnitt höhere Melatoninsuppressionen aufwies als die jüngste Gruppe (18 bis 25 J.) (*Abbildung 15*). Dieses Ergebnis ist am ehesten damit zu erklären, dass alle 7 männlichen Probanden, die nicht mit einer Suppression auf den Lichtreiz reagiert hatten, in die jüngste Altersgruppe gehörten und somit den durchschnittlichen Melatoninsuppressionswert nach unten drückten.

Für das Ergebnis der vorliegenden Studie ist interessant, dass Nagare et al. [140] 2019 Ergebnisse einer Untersuchung an jungen Probanden in der Adoleszenz (n = 16, 13 bis 18 J.) im Vergleich zu einer Gruppe Erwachsener (n = 16, 24 bis 55 J.) publizierte, in der die Erwartung, dass die jungen Probanden eine höhere Lichtsensibilität hätten als die älteren, nicht bestätigt werden konnte. Beide Gruppen hatten mit ähnlichen Suppressionsstärken auf weißes Licht mit CCT 2700 K und 6500 K, welches in den Nachtstunden appliziert wurde, reagiert.

Allgemein wird erwartet, dass die Lichtsensibilität des circadianen Schrittmachers im Alterungsprozess abnimmt. Die Resultate von Higuchi et al. [137] und Lee et al. [138] zeigen beispielsweise schwächere Melatoninsuppressionen bei Erwachsenen als bei jungen Individuen, insbesondere Kindern. Somit brauchen ältere Individuen stärkere Lichtstimuli, um circadiane Effekte wie die Suppression von Melatonin zu erzielen [161]. Diese Annahme erscheint logisch. So nimmt die Anzahl der circadian wirksamen Photorezeptoren der Retina, den ipRGCs, mit steigendem Alter ab

([161],[162],[163]). Außerdem ist weitläufig bekannt, dass die Netzhautbeleuchtung und somit die Aufnahme des circadian wirksamen Lichts aufgrund der abnehmenden Linsendurchlässigkeit für kurzwelliges Licht durch Verfärbung sowie die natürliche Miosis im Alter geringer wird ([40],[163]). Die melanopsinhaltigen photosensitiven Ganglienzellen verarbeiten weniger physikalische Reize und die Weiterleitung der Informationen an den SCN ist beeinträchtigt. Turner et al. [40] berechneten in ihren Untersuchungen aus der relativen circadianen Photorezeption die Beleuchtungsstärke, die notwendig ist, um in den verschiedenen Altersstufen ähnliche lichtabhängige Effekte zu erzielen. So würde ein 65-Jähriger Mensch etwa die 3-fache Beleuchtungsstärke eines 25-Jährigen und nur etwa halb so starke Reize wie ein 85-Jähriger brauchen, um circadian wirksame Resultate zu erreichen [40]. Dementsprechend seien ältere Menschen einem höheren Risiko ausgesetzt, an Insomnien, Depressionen oder anderen systemischen Störungen zu erkranken, die mit einer geringeren Lichtaufnahme assoziiert sind. Duffy et al. [164] fasste zusammen, dass neben altersbedingten Veränderungen des Auges auch neuroanatomische Abweichungen und Modifikationen auf Ebene der Expression von Uhrgenen stattfinden. Außerdem seien die circadian relevanten Effekte durch Lichtexposition in unterschiedlichen Altersgruppen anders, da sich der Chronotyp und somit die circadiane Phase bei älteren Individuen nach vorne verschiebt und der Zeitpunkt der Lichtapplikation eine andere Wirkung erzielt [164].

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Melatoninsuppression zwischen beiden Geschlechtern nachgewiesen werden (*Abbildung 18, 19*). Dieses Fazit deckt sich mit den bisherigen Untersuchungen von Boyce und Kennaway [128] oder Nathan et al. ([131]), die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Melatoninsuppression finden konnten. Insbesondere der Versuch von Nathan et al. [130] aus dem Jahr 1997 mit einer vergleichbaren Beleuchtungsstärke von 500 Lux zeigte keinen geschlechtsabhängigen Effekt auf die Melatoninsuppression.

Unsere Ergebnisse im Rahmen weiterer Studien zu prüfen. Dabei sollte ebenfalls auf eine ausreichende Probandenanzahl sowie ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis geachtet werden.

4.1.5. Interpretation äußerer Faktoren als möglicher Beitrag zur Varianz der gemessenen Melatoninsuppression

a) Nikotin

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Melatoninsuppression bei Probanden mit und ohne Nikotinkonsum in der Anamnese festgestellt werden (*Abbildung 20*). Der Anteil starker Raucher (ab 10 Zigaretten/Tag) war so gering, dass weiterführende Analysen der Daten nicht sinnvoll erschienen.

Die Auswirkungen von Licht auf die Melatoninsuppression unter Berücksichtigung des Raucherstatus wurden bisher nicht explizit untersucht. Es existieren jedoch Studien, die das Melatoninlevel vor und nach Nikotinkonsum untersuchen, in der Annahme, dass die bei Nikotinkonsum entstehenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe durch eine Cytochrom P-Aktivierung an der hepatischen Metabolisierung von Melatonin beteiligt sind und niedrige Melatoninspiegel verursachen [165]. Diese Annahme konnte von Ursing et al. jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine weitere Theorie ist, dass aufgrund des erhöhten oxidativen Stresses durch das Rauchen vermehrt antioxidative Enzyme und weniger Melatonin im Kreislauf zirkulieren [166].

b) Orale Kontrazeptiva

In der vorliegenden Studie konnte keinen signifikanter Unterschied in der Melatoninsuppression bei Frauen mit und ohne Verwendung von oralen Kontrazeptiva bzw. Frauen in der Menopause festgestellt werden (*Abbildung 21*).

Aus diesen Ergebnissen könnte geschlussfolgert werden, dass bei Frauen orale Kontrazeptiva wahrscheinlich keinen Einfluss auf die individuelle Variabilität in der Melatoninsuppression hat und dass Frauen in der Menopause nicht schwächer auf das warm-weiße Licht reagieren als die jüngeren Frauen.

Ursprung des circadianen Rhythmus ist der SCN als zentrales Organ. Durch seine zahlreichen Efferenzen zu anderen Kerngebieten und durch die Wirkung von Melatonin aus zentralen als auch peripheren Geweben bestehen Interaktionen zwischen den verschiedenen Hormonachsen des Körpers. So konnte herausgefunden wer-

den, dass der Melatoninspiegel im Plasma je nach Stadium des weiblichen Menstruationszyklus variiert [167]. Hierbei zeigt sich zu Zyklusbeginn eine hohe Melatoninkonzentration im Blut, welche im Verlauf abnimmt, zum Zeitpunkt der Ovulation am niedrigsten ist und in der späten Lutealphase wieder ansteigt ([167],[168],[169]). Der Zusammenhang zwischen Melatoninkonzentration und Stadien des Menstruationszyklus kann durch die Wirkung der unterschiedlichen Melatoninrezeptoren im Hypothalamus hergestellt werden: so besitzen vor allem die Melatoninrezeptoren 1 und 2 inhibierende Effekte auf die Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), welches wiederum die Freisetzung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Adenohypophyse triggert [94]. Somit könnte abgeleitet werden, dass durch einen Abfall der Melatoninkonzentration im Blut in der Mitte des weiblichen Zyklus auch die Inhibition der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aufgehoben wird und durch die Freisetzung des zentral ausgeschütteten LH die Ovulation ausgelöst wird [167]. Während die Melatoninspiegel im Blutplasma im Laufe des Reproduktionszyklus in ihrem Ausmaß variieren [167], konnte nachgewiesen werden, dass sich in den einzelnen Follikeln eines Ovars während des Reifungszyklus Melatonin anreichert und um den Zeitpunkt der Ovulation seinen Höhepunkt erreicht ([170],[171]). Dabei übersteigt die Melatoninkonzentration im Follikel die des Bluts um das 2- bis 3-fache [171]. Es wird angenommen, dass sowohl das Bindegewebe des Ovars selbst als auch die Granulosazellen eines Follikels sowie die Oozyte Melatonin produzieren kann ([171],[172]). Da dieses peripher gebildete Melatonin nicht an das Blut abgegeben wird, liegt die Vermutung nahe, dass das Hormon aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften die Qualität der Eizellen beeinflusst und als auto- und parakrines Signalmolekül für das umgebende Gewebe fungiert [171].

Durch das Zusammenspiel zwischen Melatonin und den Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wird spekuliert, dass Melatonin als orales Kontrazeptivum eingesetzt werden könnte ([167],[173]). Des Weiteren scheint die Melatoninkonzentration im Blut selbst durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva aufgrund von Einflüssen auf das CYP-System moduliert zu werden ([174],[175]). Die Studie von Gunn et al. [136] verzeichnet niedrigere Melatoninkonzentrationen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva gebrauchen, und vermutet einen Zusammenhang mit höhe-

ren Ethinylestradiolspiegeln bei dieser Gruppe. In anderen Untersuchungen wiederum konnte eine ausgeprägtere Melatoninproduktion bei Frauen festgestellt werden, die die Pille einnehmen, als bei Frauen ohne eine solche Einnahme ([136],[176]). Außerdem hemmen Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol die Aktivität von Enzymen zum Abbau von Melatonin [136]. Dies in Verbindung mit einer höheren Produktionsrate des Schlafhormons könnte begründen, weshalb Frauen mit Pilleneinnahme über höhere Melatoninspiegel verfügen als Frauen ohne Gebrauch von Kontrazeptiva und Männer [136]. Ähnlich der unterschiedlichen Melatoninkonzentrationen in verschiedenen Stadien des Menstruationszyklus und der damit zusammenhängenden Ausmaße der Sexualhormone, zeigte sich bei Frauen in der Menopause generell eine um bis zu 30 % geringere Ausscheidung des Melatoninmetaboliten 6-Hydroxymelatonin-sulfat im Urin, was auf einen geringeren Melatoninspiegel oder eine höhere Metabolisierung des Hormons in dieser Teilgruppe hindeutet [169].

Zusammenfassend gesehen ist die gegenseitige Beeinflussung von Sexualhormon- und Melatoninspiegeln als wichtiger Einflussfaktor der individuellen circadianen Rhythmen zu nennen. Es ist nicht abschließend zu differenzieren, ob die rein geschlechtsabhängigen Unterschiede oder die Einnahme von Medikamenten, insbesondere hormonellen Kontrazeptiva, für verschiedene Studienresultate sorgen. Aufgrund der relativ homogenen Literaturdaten kann geschlussfolgert werden, dass eine zusätzliche Hormoneinnahme bzw. der hormonelle Status der Frau den Melatoninspiegel in der Blutzirkulation beeinflusst. Diese Annahme bedarf weiterer Untersuchungen.

c) Körperliche Aktivität

In der Gesamtgruppe der Probanden konnte kein signifikanter Unterschied in der Melatoninsuppression zwischen nicht bis kaum sportlich aktiven Probanden und sehr sportlichen Studienteilnehmern gefunden werden (*Tabelle 11, Abbildung 22*). Unter Berücksichtigung des Geschlechts und Ausschluss der Studienteilnehmer, die nicht auf das Licht mit einer Melatoninsuppression reagierten, zeigten sich deutlichere Ergebnisse. Männer mit geringer körperlicher Aktivität zeigten signifikant stärkere Melatoninsuppressionen als Männer, die regelmäßig moderat bis intensiv trainierten ($p = 0,017$). Bei den Frauen deuteten sich Tendenzen in eine andere Rich-

tung an. Diese erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,081$) (*Abbildung 22*).

Körperliche Aktivität scheint somit einen Beitrag zur Varianz der gemessenen Melatonin-suppression zu leisten. Es müssten weitere Untersuchungen zu dieser speziellen Frage durchgeführt werden. Bis jetzt wurde die körperliche Aktivität nur im Zusammenhang mit der Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus durch Licht in Betracht gezogen.

Durch sportliche Betätigung wird der Stoffwechsel angeregt und zelluläre Prozesse beschleunigt. Auch soziale Interaktionen während des Trainings sind nicht zu vernachlässigen. Des Weiteren wird sich häufig unter freiem Himmel körperlich betätigt, sodass Einflüsse auf die Melatoninwerte und die Circadianik durch Tageslicht zu berücksichtigen sind. Durch intensive körperliche Aktivität entsteht vermehrt oxidativer Stress, welcher die Plasmakonzentration von Melatonin beeinflussen könnte [177]. Aktuell liegen jedoch begrenzt Studien vor, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Melatoninkonzentrationen im Urin oder Blut evaluieren. Ihre Ergebnisse sind inhomogen und reichen von positiven ([178],[179]) über negativen ([180],[181]) Zusammenhängen bis hin zu Ergebnissen ohne statistische Signifikanz ([182],[183],[184]). Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten wohl im Zeitpunkt der Durchführung des körperlichen Trainings in Abhängigkeit zur circadianen Phase begründet sein. Bisher ist außerdem anzunehmen, dass Sport nur zu kurzfristigen Veränderungen der Melatoninkonzentration im Plasma führt und keine Auswirkungen auf die Melatoninsekretion auf lange Sicht hat [185]. Unabhängig von dem expliziten Einfluss auf die Melatoninkonzentration konnten Kredlow et al. [186] in ihrer Meta-Analyse verschiedener Arbeiten bestätigen, dass sich physische Aktivität auf subjektive (Schlafqualität) als auch objektive Schlafkriterien (Schlafdauer, Einschlaf latenz, Schlafstadien) auswirkt und je nach Regelmäßigkeit der Betätigung auch von anderen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Trainingszeit oder -dauer moduliert wird. Auch Baglioni et al. [187] verglichen mehrere Studien hinsichtlich des Einflusses von körperlicher Betätigung auf Schlafkriterien bei Insomnie-Patienten, ohne jedoch signifikante Ergebnisse aufzuzeigen.

Insgesamt spielen mehrere Faktoren bei der Einflussnahme der körperlichen Betätigung auf die Melatoninkonzentration eine Rolle. So wird diese von den Variablen Geschlecht, Alter, allgemeiner Fitnesszustand, Tageszeit und An- oder Abwesenheit von Licht beeinflusst ([177],[188]). Das vorliegende Ergebnis, dass die habituelle sportliche Aktivität bei der Betrachtung individueller Reaktionen (Melatoninsuppression) auf die abendliche Lichtexposition zu berücksichtigen wäre, wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben und bedarf daher weiterer Untersuchungen, in denen auch ein besonderes Merkmal auf das Geschlecht gelegt wird. Insbesondere Frauen in der Menopause, die zunehmend einen Lebensstil mit regelmäßiger körperlicher Aktivität zur Verbesserung der Fitness aufweisen, wären von Interesse.

In Gesamtbetrachtung der teils unterschiedlichen Schlussfolgerungen bisheriger Forschungsarbeiten scheint körperliche Aktivität als Einflussfaktor auf den circadianen Schrittmacher, nicht nur im Zusammenhang mit einer Phasenverschiebung, durchaus wahrscheinlich zu sein und sollte weiterhin untersucht werden ([189], [190]).

4.1.6. Veränderung der Schläfrigkeit durch Lichtexposition

Die zweistündige Dunkelphase führte, wie erwartet, zu einer signifikanten Zunahme der selbstbewerteten Schläfrigkeit im KSS. Bei den männlichen Probanden nahm die Vigilanz trotz Lichteinfluss weiterhin signifikant ab, bei den weiblichen Probanden stagnierte sie. Offensichtlich hat die einstündige Lichtexposition mit warm-weißem Licht also nicht ausgereicht, um die Wachheit zu erhöhen (*Tabelle 15*).

Dies widerspricht den bisherigen Studien und der allgemeinen Aussage, dass nächtliche Lichtapplikationen durch Melatoninsuppression Auswirkungen auf die Schläfrigkeit von Individuen hat und die Wachheit und Konzentration fördert. Aus der Vielzahl von Untersuchungen, die diesen Effekt belegen, sollen die Studien von Miura et al. [191] und Cajochen et al. [192] genannt werden.

Die in unserer Untersuchung erhobenen Resultate einer zunehmenden Schläfrigkeit trotz Lichtexposition könnten anhand der warm-weißen Farbtemperatur des eingesetzten Lichts, einer begrenzten Expositionsdauer von einer Stunde im Rahmen ei-

ner unzureichenden Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie eines ungeeigneten Abfragezeitpunktes nach Lichtexposition erklärt werden.

4.2. Abschließende Wertung des Studienprotokolls

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine semikontrollierte gemischte Laborstudie/Feldstudie. Die Studienteilnehmer konnten in ihrer natürlichen Umgebung dem Alltagsleben nachgehen und kamen abends in ein Labor, in dem die Testbedingungen bezüglich Licht im hohen Maße kontrolliert wurden. Diese Herangehensweise wurde bewusst gewählt, um möglichst nahe an den realen Lebensbedingungen der Studienteilnehmer zu sein. Viele frühere Untersuchungen wurden unter artifiziellen Bedingungen wie *constant routine protocol* oder *forced desynchronisation* durchgeführt. Sie waren wichtig und brachten viele neue Erkenntnisse. Die Situation im realen Leben ist eine ganz andere. Hier ist es wichtig zu beachten, dass jeder Proband seine individuellen Charakteristika mitbringt, die die individuelle Lichtsensibilität des circadianen Schrittmachers beeinflussen könnten.

Alle Testpersonen wurden in einem vorherigem Screeningverfahren ausführlich evaluiert. Es wurde getestet, ob sie in der Lage sind, abends unter *dim-light*-Bedingungen Melatonin zwischen 20:00 und 22:00 Uhr zu bilden. Diese Vortestung hat sich als günstig erwiesen, da von den 107 geeigneten Probanden, die zur experimentellen Testung des warm-weißen Lichtes eingeladen wurden, nur 3 Teilnehmer im Experiment selbst bis 22:00 Uhr noch kein Einsetzen der Melatoninsekretion zeigten und somit aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden.

Es wurden Probanden mit einer relativ ähnlichen circadianen Phasenlage gesucht, bei denen dann die Wirkung des Lichts auf die bereits eingesetzte Melatoninproduktion zu einem für das Alltagsleben relevanten Zeitpunkt von 22:00 bis 23:00 Uhr untersucht wurde.

Ursprünglich sah das Studienprotokoll drei diskrete Altersgruppen vor:

- Gruppe 1: Jugendliche in der späten Adoleszenz zwischen 18 und 21 Jahren.
- Gruppe 2: Junge Erwachsene zwischen 28 und 33 Jahren.
- Gruppe 3: Ältere Erwachsene zwischen 63 und 68 Jahren.

Diese sollten bezüglich der akuten Wirkung des Lichtes auf die abendliche Melatoninproduktion mit einander verglichen werden. Im Prozess der Rekrutierung hat sich gezeigt, dass ein kontinuierliches Altersspektrum der Probanden die bessere Lösung wäre. Die sehr enge Fassung der Altersstufen führte dazu, dass viele potentiell geeignete Probanden nur aufgrund ihres Alters nicht eingeschlossen werden sollten. So wurde im weiteren Verlauf der Rekrutierung ein kontinuierliches Altersspektrum der Probanden (18 bis 75 Jahre) angestrebt. Außerdem war es schwierig, gesunde ältere Probanden zu rekrutieren, da häufig altersbedingte Erkrankungen mit entsprechender medikamentöser Behandlung dokumentiert wurden. Dies erklärt, warum der Anteil älterer und gesunder Probanden über 60 Jahren in der Gesamtgruppe mit 10,6% eher gering war.

Bemerkenswert ist die große Zahl von Probanden, die mit diesem Studienprotokoll untersucht werden konnte. Die meisten nahmen an zahlreichen anderen Testungen mit anderen Lichtquellen und Bestrahlungsstärken im Rahmen des Forschungsprojektes teil. Es ergaben sich keine Hinweise darauf, dass keine oder geringe Restriktionen in Bezug auf den Alltag der Probanden in ihrem natürlichen Lebensumfeld die Untersuchungsergebnisse unter Laborbedingungen beeinflusst hätten.

Es wäre wünschenswert gewesen, wenn im Rahmen des Projektes die Pupillengröße als ein weiteres individuelles Charakteristikum im Untersuchungsverlauf gemessen worden wäre. Die technischen Voraussetzungen dafür fehlten jedoch.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In unserer modernen Gesellschaft mit ihrer rasanten industriellen Entwicklung sorgen Schichtarbeit und die zunehmende Urbanisierung ländlicher Räume mit verstärkter Lichtverschmutzung für eine zunehmende Exposition mit künstlichem Licht. Dabei sind die Ausmaße des Lichteinflusses auf den individuellen circadianen Rhythmus beim Menschen von mehreren Faktoren abhängig. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob und in welchem Ausmaß die abendliche Melatonin-suppression durch warm-weißes Licht durch die biologischen Parameter Geschlecht und Alter beeinflusst wird. Das applizierte Licht hatte dabei eine Farbtemperatur von 2883 Kelvin und wurde in einer Beleuchtungsstärke von 500 Lux eingesetzt.

Nach zweistündiger Dunkelphase zeigten alle Studienteilnehmer einen Anstieg der Melatoninkonzentration. Es konnten keine signifikanten alters- oder geschlechtsabhängigen Abweichungen in der Unterdrückung von Melatonin identifiziert werden. Es existierten erhebliche individuelle Unterschiede in der abendlichen Lichtempfindlichkeit des circadianen Schrittmachers. Weiterhin wurden in der vorliegenden Studie weitere Faktoren, wie der Konsum von Nikotin sowie die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, als mögliche Einflussfaktoren auf die Varianz der Melatonin-suppression untersucht, wobei diese keine Auswirkungen auf die Unterdrückung des Schlafhormons zu haben scheinen. Körperliche Betätigung scheint einen Beitrag zur Varianz der gemessenen Melatonin-suppression zu leisten. Es ergaben sich Hinweise, dass ungenügende körperliche Aktivität nur beim männlichen Geschlecht mit höherer Melatonin-suppression assoziiert sein könnte. Außerdem wurden Veränderungen der Schläfrigkeit protokolliert. Dunkelheit sorgte für eine Zunahme der Müdigkeit, unter Licht konnten wir entgegen der geläufigen wissenschaftlichen Meinung jedoch keine Verbesserung der Ermüdung feststellen.

Mit unseren Ergebnissen leisten wir einen Beitrag zur Grundlagenforschung sowie zur Entwicklung spezifischer Lichtquellen, die an die individuellen Bedürfnisse des Exponierten angepasst werden können, um die Desynchronisation des natürlichen circadianen Rhythmus gering zu halten. Die gezeigten Resultate sind wahrscheinlich von hoher Bedeutung für die Schlafmedizinische Forschung und für die prakti-

sche Anwendung von Licht, denn die vorliegende Studie orientierte sich an den Alltagsbedingungen der Teilnehmer.

Speziell für gesunde Morgen und Abendtypen können aufgrund vorliegender Daten vermutet werden, dass Licht in den Abendstunden das circadiane System ungünstig beeinflussen könnte, wenn der individuelle circadiane Schrittmacher eine sehr hohe oder sehr niedrige Lichtsensibilität hat.

Weitere gut konzipierte Studien zu diesem Thema wären notwendig, insbesondere unter Berücksichtigung des Faktors der körperlichen Aktivität als möglichen Beitrag zur Varianz der Melatoninsuppression zwischen Männern und Frauen.

6. Literaturverzeichnis

1. <https://www.din.de/de/mitwirken/normenausschuesse/fnl/veroeffentlichungen/wdc-beuth:din21:334047306>, Zugriff am 09.04.2022.
2. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/360921/umfrage/anteil-der-erwerbstaetigen-in-deutschland-die-schichtarbeit-leisten/>, Zugriff am 24.01.2022.
3. Gaddy JR, Rollag MD, Brainard GC. Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1398-1401.
4. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int.* 2019 Feb;36(2):151-170.
5. 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 Jun 28;454(1-2):212-8.
6. 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.* 2012 Aug;53(1):47-59.
7. Roenneberg T, Merrow M. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol.* 2003;13(5):R198-R207.
8. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock.* Oxford University Press, New York, 1991. pp. 125-143.
9. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002 Aug 29;418(6901):935-41.
10. Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell.* 2002 Dec 27;111(7):919-22.
11. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90(3):1063-1102.
12. Bhadra U, Thakkar N, Das P, Pal Bhadra M. Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human. *Sleep Med.* 2017 Jul;35:49-61.
13. Cuninkova L, Brown SA. Peripheral circadian oscillators: interesting mechanisms and powerful tools. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:358-70.
14. Eichele G, Oster H. *Chronobiologie: Das genetische Netzwerk der zirkadianen Uhr koordiniert die Wechselwirkung zwischen Lebewesen und Umwelt.* Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie 2008. (http://www.mpibpc.mpg.de/327366/research_report_318255, Zugriff am 01.02.2016).
15. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS, Weitz CJ. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998 Jun 5;280(5369):1564-9.
16. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Siepkha SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 13;101(15):5339-46.
17. Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol.* 2013 Oct;23(5):747-51.

18. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972 Jul 13;42(1):201-6.
19. Swanson LW, Cowan WM. The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. *J Comp Neurol.* 1975 Mar 1;160(1):1-12.
20. Leak RK, Moore RY. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J Comp Neurol.* 2001 May 7;433(3):312-34.
21. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res.* 2001 Oct 19;916(1-2):172-91.
22. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, Zoran MJ. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet.* 2005 Jul;6(7):544-56.
23. Turek FW. Circadian rhythms. *Horm Res.* 1998;49(3-4):109-13.
24. Roenneberg T, Mrosovsky M. Circadian systems and metabolism. *J Biol Rhythms.* 1999;14(6):449-459.
25. Aschoff J. Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen. *Klin Wochenschr* 33, 545–551 (1955).
26. Gierse, A: Quoniam sit ratio caloris organici. Dissertation Halle 1842.
27. Aschoff J. Circadian Rhythms in man. *Science.* 1965 Jun 11;148(3676):1427-32.
28. Wever, R. The Circadian System of Man. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1979a.
29. Roenneberg T, Foster RG. Twilight times: light and the circadian system. *Photochem Photobiol.* 1997 Nov;66(5):549-61.
30. Roenneberg T, Mrosovsky M. Entrainment of the human circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:293-9.
31. Roenneberg T, Chua EJ, Bernardo R, Mendoza E. Modelling biological rhythms. *Curr Biol.* 2008 Sep 9;18(17):R826-R835.
32. Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF 3rd, Czeisler CA. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol.* 1998 Apr;274(4 Pt 2):R991-6.
33. Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004 Aug;79(3):533-56.
34. Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol.* 1996 Aug 15;495 (Pt 1)(Pt 1):289-97.
35. Was ist Licht? Frankfurt am Main: licht.de – eine Brancheninitiative desZVEI - Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e.V., 2017. (<http://www.licht.de/de/trends-wissen/ueber-licht/was-ist-licht/>, (Zugriff am 17. 01.2017)
36. Trepel M. Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme. In: Trepel M, Neuroanatomie, Struktur und Funktion. 5. Auflage, München, Deutschland: Urban&Fischer, 2012: 219-220, 238-239.
37. https://flexikon.doccheck.com/de/Skotopisches_Sehen#, Zugriff am 16.01.2017.
38. Kolb H. Facts and Figures Concerning the Human Retina. 2005 May 1 [updated 2007 Jul 5]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995–.

39. 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 Jul 20;497(3):326-49.
40. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov;92(11):1439-44.
41. Daneault V, Dumont M, Massé É, Vandewalle G, Carrier J. Light-sensitive brain pathways and aging. *J Physiol Anthropol*. 2016 Mar 15;35:9.
42. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1070-3.
43. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1065-70.
44. Zhang L, Kolaj M, Renaud LP. Suprachiasmatic nucleus communicates with anterior thalamic paraventricular nucleus neurons via rapid glutamatergic and gabaergic neurotransmission: state-dependent response patterns observed in vitro. *Neuroscience*. 2006 Sep 15;141(4):2059-66.
45. Golombek DA, Agostino PV, Plano SA, Ferreyra GA. Signaling in the mammalian circadian clock: the NO/cGMP pathway. *Neurochem Int*. 2004 Nov;45(6):929-36.
46. Albrecht U, Zheng B, Larkin D, Sun ZS, Lee CC. MPer1 and mper2 are essential for normal resetting of the circadian clock. *J Biol Rhythms*. 2001 Apr;16(2):100-4.
47. Crosio C, Cermakian N, Allis CD, Sassone-Corsi P. Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock. *Nat Neurosci*. 2000 Dec;3(12):1241-7.
48. Graham DM, Wong KY. Melanopsin-expressing, Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGCs). 2008 Aug 1 [updated 2016 Nov 2]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995–.
49. Aschoff J, Fatranská M, Giedke H, Doerr P, Stamm D, Wisser H. Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science*. 1971 Jan 15;171(3967):213-5.
50. Wever RA. Light effects on human circadian rhythms: a review of recent Andechs experiments. *J Biol Rhythms*. 1989 Summer;4(2):161-85.
51. Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2004 Aug;79(3):533-56.
52. Middleton B, Arendt J, Stone BM. Human circadian rhythms in constant dim light (8 lux) with knowledge of clock time. *J Sleep Res*. 1996 Jun;5(2):69-76.
53. Middleton B, Stone BM, Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200: <8 lux and 1000: <8 lux light-dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett*. 2002 Aug 23;329(1):41-4.
54. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003 Feb;18(1):80-90.
55. Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, Boomsma DI. Genetic analysis of morningness and eveningness. *Chronobiol Int*. 2001 Sep;18(5):809-22.
56. Kerkhof GA. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biol Psychol*. 1985 Mar;20(2):83-112.
57. Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, Dumont M. Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms*. 2007 Apr;22(2):151-8.

58. Turco M, Corrias M, Chiaromanni F, Bano M, Salamanca M, Caccin L, Merkel C, Amodio P, Romualdi C, De Pittà C, Costa R, Montagnese S. The self-morningness/eveningness (Self-ME): An extremely concise and totally subjective assessment of diurnal preference. *Chronobiol Int.* 2015;32(9):1192-200.
59. Santos RC, Silva ACPE, José Dos Santos M, Barbosa MR, Coimbra DG, Gitaí DLG, de Andrade TG. Environmental temperature as a mediator on the association between photoperiod at birth and chronotype. *Chronobiol Int.* 2020 Nov;37(11):1662-1668.
60. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;119:325-46.
61. Kerkhof GA, Van Dongen HP. Morning-type and evening-type individuals differ in the phase position of their endogenous circadian oscillator. *Neurosci Lett.* 1996 Nov 8;218(3):153-6.
62. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel).* 2019 Jul 12;8(3):54.
63. 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 Jan 30;31(1):1-11.
64. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
65. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 2003 Feb;18(1):80-90.
66. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *J Biol Rhythms.* 2015 Oct;30(5):449-53.
67. Fischer D, Lombardi DA, Marucci-Wellman H, Roenneberg T. Chronotypes in the US - Influence of age and sex. *PLoS One.* 2017 Jun 21;12(6):e0178782.
68. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, Berlin JA, Grisso JA, Battistini M. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):391-7.
69. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int.* 2002 Jul;19(4):709-20.
70. Roenneberg T, Kuehnele T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Mellow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):429-38.
71. McCord CP, Allen FP. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J. exp. Zool.* 1917;23:207-224.
72. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2587.
73. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem.* 1960 Jul;235:1992-7.
74. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:313-6.
75. Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips LS. Melatonin Synthesis in the Pineal Gland: Control by light. *Science.* 1963 Nov 22;142(3595):1071-3.
76. Klein DC, Weller J. Input and output signals in a model neural system: the regulation of melatonin production in the pineal gland. *In Vitro.* 1970 Nov-Dec;6(3):197-204.

77. Cardinali DP, Rosner JM. Retinal localization of the hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the rat. *Endocrinology*. 1971 Jul;89(1):301-3.
78. Cardinali DP, Wurtman RJ. Hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and harderian gland. *Endocrinology*. 1972 Jul;91(1):247-52.
79. Bubenik GA, Brown GM, Uhlir I, Grota LJ. Immunohistological localization of N-acetylindolealkylamines in pineal gland, retina and cerebellum. *Brain Res*. 1974 Dec 6;81(2):233-42.
80. Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. *Nature*. 1975 May 22;255(5506):344-5.
81. Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem*. 1976;55(1):19-24.
82. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*. 2002 Oct;47(10):2336-48.
83. Stefulj J, Hörtner M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wölfler A, Semmler J, Liebmann PM. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res*. 2001 May;30(4):243-7.
84. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Aug;71(16):2997-3025.
85. Tricoire H, Locatelli A, Chemineau P, Malpoux B. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology* 2002;143:84-90.
86. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Aug;62(4):472-479.
87. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Nov;57 Suppl 5:19-39.
88. Morin D, Simon N, Deprés-Brummer P, Lévi F, Tillement JP, Urien S. Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum. *Pharmacology*. 1997 May;54(5):271-5.
89. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. 6-Hydroxylation, the major metabolic pathway for melatonin. *Biochim Biophys Acta*. 1960 May 20;40:377-8.
90. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. The fate of melatonin in animals. *J Biol Chem* 1961;236:3072-5.
91. Li C, Li G, Tan DX, Li F, Ma X. A novel enzyme-dependent melatonin metabolite in humans. *J Pineal Res*. 2013 Jan;54(1):100-6.
92. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev*. 1998 Jul;78(3):687-721.
93. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg)*. 2019Feb;69(2):65-74.
94. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):101-10.
95. Luchetti F, Canonico B, Betti M, Arcangeletti M, Pilolli F, Piroddi M, Canesi L, Papa S, Galli F. Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB J*. 2010 Oct;24(10):3603-24.
96. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchere JL, Delagrangé P, Canet E, Boutin JA. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*. 2000 Oct 6;275(40):31311-7.

97. Carlberg C, Wiesenberg I. The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. *J Pineal Res.* 1995 May;18(4):171-8.
98. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine.* 2005 Jul;27(2):119-30.
99. Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzov IV, Oxenkrug GF. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentylentetrazole in mice. *J Pineal Res.* 1998 May;24(4):215-8.
100. Espinar A, García-Oliva A, Isorna EM, Quesada A, Prada FA, Guerrero JM. Neuroprotection by melatonin from glutamate-induced excitotoxicity during development of the cerebellum in the chick embryo. *J Pineal Res.* 2000 Mar;28(2):81-8.
101. Del Valle Bessone C, Fajreldines HD, de Barboza GED, Tolosa de Talamoni NG, Allemandi DA, Carpentieri AR, Quinteros DA. Protective role of melatonin on retinal ganglionar cell: In vitro an in vivo evidences. *Life Sci.* 2019 Feb 1;218:233-240.
102. Venegas C, García JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217-227.
103. Coon SL, Roseboom PH, Baler R, Weller JL, Namboodiri MA, Koonin EV, Klein DC. Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis. *Science.* 1995 Dec 8;270(5242):1681-3.
104. Deguchi T, Axelrod J. Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase activity in the pineal organ by the beta--adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972 Sep;69(9):2547-50.
105. Johnston JD, Skene DJ. 60 Years of Neuroendocrinology: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol.* 2015 Aug;226(2):T187-98.
106. Wadas B, Borjigin J, Huang Z, Oh JH, Hwang CS, Varshavsky A. Degradation of Serotonin N-Acetyltransferase, a Circadian Regulator, by the N-end Rule Pathway. *J Biol Chem.* 2016 Aug 12;291(33):17178-96.
107. Kim TD, Woo KC, Cho S, Ha DC, Jang SK, Kim KT. Rhythmic control of AANAT translation by hnRNP Q in circadian melatonin production. *Genes Dev.* 2007 Apr 1;21(7):797-810.
108. Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J Pineal Res.* 2005 Aug;39(1):91-6.
109. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res.* 1989;6(2):149-56.
110. Klein DC, Weller JL. Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Science.* 1972 Aug 11;177(4048):532-3.
111. Axelrod J, Wurtman RJ, Synder SH. Control of Hydroxyindole O-Methyltransferase Acticity in the rat pineal gland by environmental lighting. *J Biol Chem.* 1965 Feb;240:949-54.
112. 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 Feb 15;4(1):66-9.
113. Kennaway DJ, Voultsios A. Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):1013-5.
114. Kennaway DJ. A critical review of melatonin assays: Past and present. *J Pineal Res.* 2019 Aug;67(1):e12572.

115. Czeisler CA. The effect of light on the human circadian pacemaker. *Ciba Found Symp.* 1995;183:254-90; discussion 290-302.
116. Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev.* 2014 Aug;35(4):648-70.
117. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol.* 2016 May 23;26(10):R432-43.
118. Koyanagi M, Terakita A. Diversity of animal opsin-based pigments and their optogenetic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2014 May;1837(5):710-6.
119. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics.* 2019 Dec;12(12):e201900102.
120. Revell VL, Skene DJ. Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiol Int.* 2007;24(6):1125-37.
121. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie (Berl).* 2019 Sep;23(3):147-156.
122. Bedrosian TA, Vaughn CA, Galan A, Daye G, Weil ZM, Nelson RJ. Nocturnal light exposure impairs affective responses in a wavelength-dependent manner. *J Neurosci.* 2013 Aug 7;33(32):13081-7.
123. Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav.* 1991 Sep;50(3):583-8.
124. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci.* 2014 Jul;15(7):443-54.
125. Reddy S, Reddy V, Sharma S. Physiology, Circadian Rhythm. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 9, 2021.
126. Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res.* 2007 Oct;43(3):215-24.
127. Chellappa SL. Individual differences in light sensitivity affect sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2021 Feb 12;44(2):zsaa214.
128. Boyce P, Kennaway DJ. Effects of light on melatonin production. *Biol Psychiatry.* 1987 Apr;22(4):473-8.
129. 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.
130. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. The effect of dim light on suppression of nocturnal melatonin in healthy women and men. *J Neural Transm (Vienna).* 1997;104(6-7):643-8.
131. 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 (Vienna).* 2000;107(3):271-9.
132. Chellappa SL, Steiner R, Oelhafen P, Cajochen C. Sex differences in light sensitivity impact on brightness perception, vigilant attention and sleep in humans. *Sci Rep.* 2017 Oct 27;7(1):14215.
133. Hedera P, Wu D, Collins S, Lewin JS, Miller D, Lerner AJ, Klein S, Friedland RP. Sex and electroencephalographic synchronization after photic stimulation predict signal changes in the visual cortex on functional MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 May;19(5):853-7.

134. Santhi N, Lazar AS, McCabe PJ, Lo JC, Groeger JA, Dijk DJ. Sex differences in the circadian regulation of sleep and waking cognition in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May 10;113(19):E2730-9.
135. Cain SW, Dennison CF, Zeitzer JM, Guzik AM, Khalsa SB, Santhi N, Schoen MW, Czeisler CA, Duffy JF. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *J Biol Rhythms*. 2010 Aug;25(4):288-96.
136. Gunn PJ, Middleton B, Davies SK, Revell VL, Skene DJ. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol Int*. 2016;33(1):39-50.
137. Higuchi S, Nagafuchi Y, Lee SI, Harada T. Influence of light at night on melatonin suppression in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3298-303.
138. Lee SI, Matsumori K, Nishimura K, Nishimura Y, Ikeda Y, Eto T, Higuchi S. Melatonin suppression and sleepiness in children exposed to blue-enriched white LED lighting at night. *Physiol Rep*. 2018 Dec;6(24):e13942.
139. Gabel V, Reichert CF, Maire M, Schmidt C, Schlangen LJM, Kolodyazhniy V, Garbazza C, Cajochen C, Viola AU. Differential impact in young and older individuals of blue-enriched white light on circadian physiology and alertness during sustained wakefulness. *Sci Rep*. 2017 Aug 8;7(1):7620.
140. Nagare R, Rea MS, Plitnick B, Figueiro MG. Nocturnal Melatonin Suppression by Adolescents and Adults for Different Levels, Spectra, and Durations of Light Exposure. *J Biol Rhythms*. 2019 Apr;34(2):178-194.
141. Najjar RP, Chiquet C, Teikari P, Cornut PL, Claustrat B, Denis P, Cooper HM, Gronfier C. Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: compensatory mechanisms? *PLoS One*. 2014 Jan 23;9(1):e85837.
142. Kim SJ, Benloucif S, Reid KJ, Weintraub S, Kennedy N, Wolfe LF, Zee PC. Phase-shifting response to light in older adults. *J Physiol*. 2014 Jan 1;592(1):189-202.
143. Benloucif S, Green K, L'Hermite-Balériaux M, Weintraub S, Wolfe LF, Zee PC. Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1870-9.
144. Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 5 (2001):71-80.
145. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
146. 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 Jan;41(1):72-80.
147. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Sep;46(9):823-33.
148. Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*. 1990 May;52(1-2):29-37.
149. 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.

150. Kaida K, Takahashi M, Akerstedt T, Nakata A, Otsuka Y, Haratani T, Fukasawa K. Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol.* 2006 Jul;117(7):1574-81.
151. https://www.psychometrica.de/effect_size.html, Zugriff im April 2018.
152. Luboshitzky R, Dharan M, Goldman D, Herer P, Hiss Y, Lavie P. Seasonal variation of gonadotropins and gonadal steroids receptors in the human pineal gland. *Brain Res Bull.* 1997;44(6):665-70.
153. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006 Apr;60(3):97-108.
154. Cardinali DP, Vacas MI, Keller Sarmiento MI, Etchegoyen GS, Pereyra EN, Chuluyan HE. Neuroendocrine integrative mechanisms in mammalian pineal gland: effects of steroid and adenohipophysial hormones on melatonin synthesis in vitro. *J Steroid Biochem.* 1987;27(1-3):565-71.
155. Yan L, Silver R. Neuroendocrine underpinnings of sex differences in circadian timing systems. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Jun;160:118-26.
156. Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2011 Feb;62(1):13-9.
157. Reiter RJ. Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1994;54 Suppl:31-9.
158. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol.* 2001 Jul;36(7):1083-100.
159. Phillips AJK, Vaidya P, Burns AC, McGlashan EM, Anderson C, Rajaratnam SMW, Lockley SW, Cain SW. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jun 11;116(24):12019-12024.
160. Spitschan M, Santhi N. Individual differences and diversity in human physiological responses to light. *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103640.
161. Duffy JF, Zeitzer JM, Czeisler CA. Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging.* 2007 May;28(5):799-807.
162. Semo M, Lupi D, Peirson SN, Butler JN, Foster RG. Light-induced c-fos in melanopsin retinal ganglion cells of young and aged rodless/coneless (rd/rd cl) mice. *Eur J Neurosci.* 2003 Dec;18(11):3007-17.
163. Charman WN. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003 Mar;23(2):181-7.
164. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin.* 2015 Dec;10(4):423-34.
165. Ursing C, von Bahr C, Brismar K, Röjdmärk S. Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 May;61(3):197-201.
166. Ozguner F, Koyu A, Cesur G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health.* 2005 Mar;21(1-2):21-6.
167. Presl J. Melatonin a orální kontracepce [Melatonin and oral contraception]. *Cesk Gynekol.* 1993 Jun;58(3):141-2.
168. Wetterberg L, Arendt J. Letter: Melatonin and menstrual cycle. *Lancet.* 1975 Aug 30;2(7931):417.

169. Greendale GA, Witt-Enderby P, Karlamangla AS, Munmun F, Crawford S, Huang M, Santoro N. Melatonin Patterns and Levels During the Human Menstrual Cycle and After Menopause. *J Endocr Soc.* 2020 Aug 27;4(11):bvaa115.
170. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril.* 2003 Oct;80(4):1012-6.
171. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril.* 2014 Aug;102(2):321-8.
172. Sakaguchi K, Itoh MT, Takahashi N, Tarumi W, Ishizuka B. The rat oocyte synthesises melatonin. *Reprod Fertil Dev.* 2013;25(4):674-82.
173. Kutzler MA. Alternative methods for feline fertility control: Use of melatonin to suppress reproduction. *J Feline Med Surg.* 2015 Sep;17(9):753-7.
174. Hilli J, Korhonen T, Turpeinen M, Hokkanen J, Mattila S, Laine K. The effect of oral contraceptives on the pharmacokinetics of melatonin in healthy subjects with CYP1A2 g.-163C>A polymorphism. *J Clin Pharmacol.* 2008 Aug;48(8):986-94.
175. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;71(8):901-9.
176. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Aug;49(2):209-16.
177. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, Serrano E, Concepción M, Acuña-Castroviejo D. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res.* 2012 Jan;52(1):1-11.
178. Carr DB, Reppert SM, Bullen B, Skrinar G, Beitins I, Arnold M, Rosenblatt M, Martin JB, McArthur JW. Plasma melatonin increases during exercise in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jul;53(1):224-5.
179. Knight JA, Thompson S, Raboud JM, Hoffman BR. Light and exercise and melatonin production in women. *Am J Epidemiol.* 2005 Dec 1;162(11):1114-22.
180. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Orazzo C, Kemali D. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sci.* 1990;47(22):1989-1995.
181. McPherson M, Janssen I, Grundy A, Tranmer J, Richardson H, Aronson KJ. Physical activity, sedentary behavior, and melatonin among rotating shift nurses. *J Occup Environ Med.* 2011 Jul;53(7):716-21.
182. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma KI. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Jul;281(1):R197-205.
183. Thrift AP, Xiao L, Patel SR, Tworoger SS, McTiernan A, Duggan C. Effects of physical activity on melatonin levels in previously sedentary men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1696-9.
184. Grundy A, Sanchez M, Richardson H, Tranmer J, Borugian M, Graham CH, Aronson KJ. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. *Chronobiol Int.* 2009 Oct;26(7):1443-61.
185. Ronkainen H, Vakkuri O, Kauppila A. Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(8):827-9.

186. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med.* 2015 Jun;38(3):427-49.
187. Baglioni C, Bostanova Z, Bacaro V, Benz F, Hertenstein E, Spiegelhalder K, Rücker G, Frase L, Riemann D, Feige B. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating the Evidence Base of Melatonin, Light Exposure, Exercise, and Complementary and Alternative Medicine for Patients with Insomnia Disorder. *J Clin Med.* 2020 Jun 22;9(6):1949.
188. Knight JA, Thompson S, Raboud JM, Hoffman BR. Light and exercise and melatonin production in women. *Am J Epidemiol.* 2005 Dec 1;162(11):1114-22.
189. Barger LK, Wright KP Jr, Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Jun;286(6):R1077-84.
190. Yamanaka Y, Hashimoto S, Takasu NN, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, Honma K. Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Nov 1;309(9):R1112-21.
191. Miura J, Yuasa T, Sugai Y, Yamagami K, Aizu Y. Effects of Bright Light with Reduced Blue Light on Sleepiness on Rising: A Small Exploratory Study. *Sleep Disord.* 2018 Oct 4;2018:2378630.
192. Cajochen C, Münch M, Kobiacka S, Kräuchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgül S, Wirz-Justice A. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1311-6.
193. Penzel T, Franke L, Nasert A, Piazena H, Weller B, Fietze I. Impact of sex and age on light-induced melatonin suppression in the evening, World Sleep Society (14th World Sleep Congress), 2017.

Anhang

Material M1 Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ) nach Griefahn et. al [144]



IfADo

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund

Fragebogen zum Chronotyp (D-MEQ) Datum:

Name/Vorname: **Pb. Nr.:**

Strasse:

Wohnort:

Fon:.....

e-mail:.....

1. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch, bevor Sie antworten.
2. Beantworten Sie bitte alle Fragen, auch dann wenn Sie sich bei einer Frage unsicher sind.
3. Beantworten Sie die Fragen in der vorgegebenen Reihenfolge.
4. Beantworten Sie die Fragen so schnell wie möglich. Es sind die ersten Reaktionen auf die Fragen, die uns mehr interessieren als eine lange überlegte Antwort.
5. Beantworten Sie jede Frage ehrlich. Es gibt keine richtige oder falsche Antwort.

Beantwortungsbeispiele

a) Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?

Hier sind **Zeitpunkte** gefragt. Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffende Zeit an. z.B.,



b) Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann ?

Kreuzen Sie bitte jeweils nur eine Antwortmöglichkeit an.

- | | |
|----------------------|---------------------------------------|
| Überhaupt nicht müde | <input type="checkbox"/> 0 |
| Etwas müde | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich müde | <input checked="" type="checkbox"/> 3 |
| Sehr müde | <input type="checkbox"/> 5 |

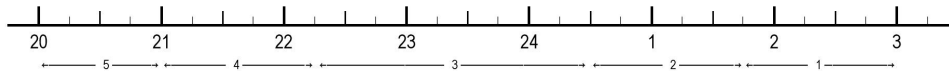
Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehner P, 2001: Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. Somnologie 5: 71-80

bitte wenden ➡

1. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, wann würden Sie dann aufstehen ?



2. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Abend völlig frei gestalten könnten, wann würden Sie dann zu Bett gehen ?



3. Wie sehr sind Sie von Ihrem Wecker abhängig, wenn Sie morgens zu einer bestimmten Zeit aufstehen müssen ?

- Überhaupt nicht abhängig 4
 Etwas abhängig 3
 Ziemlich abhängig 2
 Sehr abhängig 1

4. Wie leicht fällt es Ihnen üblicherweise morgens aufzustehen ?

- Überhaupt nicht leicht 1
 Nicht sehr leicht 2
 Ziemlich leicht 3
 Sehr leicht 4

5. Wie wach fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Überhaupt nicht wach 1
 Ein bisschen wach 2
 Ziemlich wach 3
 Sehr wach 4

6. Wie ist Ihr Appetit in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Sehr gering 1
 Ziemlich gering 2
 Ziemlich gut 3
 Sehr gut 4

7. Wie müde fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- Sehr müde 1
 Ziemlich müde 2
 Ziemlich frisch 3
 Sehr frisch 4

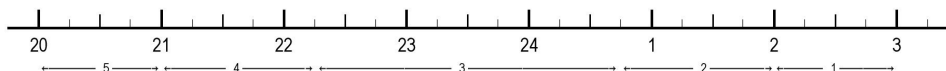
8. Wenn Sie am folgenden Tag keinerlei Verpflichtungen haben, wann gehen Sie dann – verglichen mit Ihrer üblichen Schlafenszeit – zu Bett ?

Selten oder nie später 4
 Weniger als eine Stunde später 3
 1 – 2 Stunden später 2
 Mehr als 2 Stunden später 1

9. Sie haben beschlossen, sich körperlich zu betätigen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 7 und 8 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

Ich wäre gut in Form 4
 Ich wäre ziemlich in Form 3
 Es wäre ziemlich schwierig für mich 2
 Es wäre sehr schwierig für mich 1

10. Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?



11. Sie möchten für einen zweistündigen Test, von dem Sie wissen, dass er mental sehr beansprucht, in Bestform sein. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und wenn Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, welchen der vier Test-Zeiträume würden Sie wählen ?

8 – 10 Uhr 6
 11 – 13 Uhr 4
 15 – 17 Uhr 2
 19 – 21 Uhr 0

12. Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann?

Überhaupt nicht müde 0
 Etwas müde 2
 Ziemlich müde 3
 Sehr müde 5

13. Aus irgendeinem Grund sind Sie einige Stunden später als gewöhnlich zu Bett gegangen. Es besteht jedoch keine Notwendigkeit, am nächsten Morgen zu einer bestimmten Zeit aufzustehen. Welcher der folgenden Fälle wird bei Ihnen am ehesten eintreten ?

Ich werde zur üblichen Zeit wach und schlafe nicht wieder ein 4
 Ich werde zur üblichen Zeit wach und döse danach noch ein wenig 3
 Ich werde zur üblichen Zeit wach, schlafe dann aber wieder ein 2
 Ich wache erst später als üblich auf 1

14. In einer Nacht müssen Sie für eine Nachtwache zwischen 4 und 6 Uhr wach sein. Am darauffolgenden Tag haben Sie keine weiteren Verpflichtungen. Welche der nachfolgenden Alternativen sagt Ihnen am ehesten zu ?

- Ich werde erst nach der Nachtwache zu Bett zu gehen 1
 Ich werde vorher ein Nickerchen machen und nach der Nachtwache schlafen 2
 Ich werde vorher richtig schlafen und hinterher noch ein Nickerchen machen 3
 Ich werde nur vorher schlafen 4

15. Sie müssen zwei Stunden körperlich schwer arbeiten und können sich Ihren Tag völlig frei einteilen. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge, welche der folgenden Zeiten würden Sie wählen ?

- 8 – 10 Uhr 4
 11 – 13 Uhr 3
 15 – 17 Uhr 2
 19 – 21 Uhr 1

16. Sie haben sich zu einem anstrengenden körperlichen Training entschlossen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 22 und 23 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

- Ich wäre gut in Form 1
 Ich wäre ziemlich in Form 2
 Es wäre ziemlich schwierig für mich 3
 Es wäre sehr schwierig für mich 4

17. Angenommen, Sie können Ihre Arbeitszeit frei wählen und Ihre Arbeitszeit beträgt 5 Stunden pro Tag (einschließlich der Pausen), die Tätigkeit ist interessant und wird nach Erfolg bezahlt. Welche 5 aufeinanderfolgenden Stunden würden Sie wählen ?

24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
← 1 →		← 5 →				← 4 →		← 3 →			← 2 →		← 1 →											

18. Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ? (Bitte nur 1 Feld ankreuzen !)

24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
← 1 →		← 5 →				← 4 →		← 3 →			← 2 →		← 1 →											

19. Man spricht bei Menschen von 'Morgen-' und 'Abendtypen'. Zu welchem der folgenden Typen zählen Sie sich ?

- Eindeutig 'Morgentyp' 6
 Eher 'Morgen-' als 'Abendtyp' 4
 Eher 'Abend-' als 'Morgentyp' 2
 Eindeutig 'Abendtyp' 0

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: Jahre

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

Epworth Sleepiness Scale

Name:

Datum:

Medikamente:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit (die letzten 7 Tage)

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden,- sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten. Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechenden Zahlen an:

0 = würde **niemals** einnicken

1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken

2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken

3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit
Im Sitzen lesend	0 1 2 3
Beim Fernsehen	0 1 2 3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0 1 2 3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0 1 2 3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben um auszuruhen	0 1 2 3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0 1 2 3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0 1 2 3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0 1 2 3
Summe Punkte (bitte nicht ausfüllen)	

Im welchem Ausmaß verändert sich Ihr Verhalten/Befinden mit den Jahreszeiten?

Bitte nur ein Kreuz pro Frage machen

Veränderungen	keine	geringe	mäßige	deutliche	Extreme
Schlaflänge	1	2	3	4	5
Soziale Kontakte	1	2	3	4	5
Stimmung (allgemeines Wohlbefinden)	1	2	3	4	5
Gewicht	1	2	3	4	5
Appetit	1	2	3	4	5
Energie	1	2	3	4	5

Die Karolinska Schläfrigkeitsskala (KSS)

Name:

Datum:

Wählen Sie bitte diejenige Aussage, die am besten den Grad Ihrer Schläfrigkeit (bzw. Wachheit) beschreibt. Zutreffendes bitte ankreuzen. Bitte nur ein Kästchen ankreuzen!

	Uhrzeit:	Uhrzeit:	Uhrzeit:	Uhrzeit:
1. extrem wach...				
2. sehr wach...				
3. wach....				
4. ziemlich wach...				
5. weder wach noch schläfrig...				
6. einige Anzeichen von Schläfrigkeit....				
7. schläfrig, aber kann noch ohne Mühe wach bleiben				
8. schläfrig, habe Mühe wach zu bleiben				
9 sehr schläfrig, kann nur mit großer Mühe wach bleiben, kämpfe gegen den Schlaf				

NiViL-Studie Fragebogen : Ihre sportliche Aktivität

Proband Nr. Größe:..... Gewicht:..... Datum:.....

1. Treiben Sie regelmäßig Sport? ja nein
2. Wenn Sie keinen Sport treiben, betreiben Sie Gymnastikübungen oder Fitness? ja nein
3. Wie intensiv sind Ihre körperlichen Aktivitäten dabei in der Regel?
 - locker und leicht (ohne Schwitzen und Kurzatmigkeit)
 - flott und zügig (etwas Schwitzen und Kurzatmigkeit)
 - hart und angesträngt (deutliches Schwitzen und Kurzatmigkeit)
4. Wie oft sind Sie in der Regel sportlich aktiv?
 - weniger als 1x pro Woche 1x pro Woche 2x pro Woche
 - 3x pro Woche mehr als 3x pro Woche
5. Wie lange dauert Ihre Übungseinheit in der Regel?
 - weniger als 20 min 20-40 min 40-60min mehr als 60 min
6. Welche Sportarten betreiben Sie?

Sport-Art	Minuten/Wo	Km/Woche
Joggen (7,5-10 km/h)		
Walking/Nordic W. (5-7 km/h)		
Dauerlauf (>10km/h)		
Radtouren (16-20km/h)		
Schwimmen		-
Tennis/Badminton		-
Gymnastik/Krafttraining		-
Fußball/Handball/Basketball		-
Inline skaten, Eislaufen		-
Volleyball		-
Leichtathletik		-
Sonstiges:		-

7. Körperliche Aktivität außer beim Sport

Wege zu Fuß

- weniger als 1km/Tag (nur im Haus)
- 1-2 km/Tag (im Haus und kleine Gehstrecken)
- 3-5 km/Tag (größere Gehstrecken außer Haus)
- 6-9 km/Tag
- 10 km und mehr

Benutzen Sie das Fahrrad – täglich oder fast täglich – zur Fortbewegung (zur Arbeit, Schule, Uni, zum Einkaufen etc.)

nein ja und meine tägliche Fahrradstrecke beträgt ca. km

Führen Sie andere anstrengende Freizeittätigkeiten fast täglich aus (z.B. Gartenarbeit)

nein ja

Falls ja, welche? _____

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Ortloff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der abendlichen Melatoninsuppression durch warm-weißes Licht bei gesunden Probanden (engl.: Impact of age and sex on evening melatonin suppression by warm-white light in healthy subjects)

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Siehdichum, 15.08.2023

Anne Ortloff

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Teilergebnisse der Dissertation und Daten aus den Experimenten wurden im Rahmen einer Postervorstellung [193] präsentiert:

2017 – October 7-11 – Prague, Czech Republic – World Sleep Society (14th World Sleep Congress)

Board #035: P1 - Monday

IMPACT OF SEX AND AGE ON LIGHT-INDUCED MELATONIN SUPPRESSION IN THE EVENING

T. Penzel¹ , L. Franke² , A. Nasert³ , H. Piazena⁴, B. Weller⁴ , I. Fietze⁵

¹ Center of Sleep Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, ² Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie, ³ Charité - Universitätsmedizin Berlin, ⁴ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, ⁵ Center of Sleep Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Danksagung

An dieser Stelle komme ich nun dazu, mich rückblickend bei den Menschen zu bedanken, die am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren.

An erster Stelle würdige ich Professor Dr. med. Ingo Fietze sowie Professor Dr. rer. physiol. Thomas Penzel aus dem Schlafmedizinischen Zentrum der Charité für die Überlassung des Studienthemas und die Unterstützung bei organisatorischen Fragen. Ebenso möchte ich Frau Dr. rer. nat. Leonora Franke herzlich meinen Dank ausdrücken – für die Denkanstöße, das Feedback, die Beteiligung bei der Planung und Umsetzung der Messungen. Sie haben mich trotz aller Umstände bis zum Ende der Dissertation begleitet und viel Zeit und Kraft in das Projekt investiert. Ich habe mich stets gut aufgehoben und betreut gefühlt. Danke für alles.

Als weiteren beteiligten Mitarbeiter dieses Vorhabens spreche ich Bodo Weller meine Anerkennung aus für die Durchführung des Screenings und die kollegiale Hilfsbereitschaft. Außerdem danke ich der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Kamenzky sowohl für die freundschaftliche Zusammenarbeit im Bereich der Probenanalyse als auch für die aufmunternden Worte in schlechteren Phasen des Projekts.

Die vielen Messabende habe ich auf der Schlafstation W56 im Virchow-Klinikum verbracht. Daher verdient ebenfalls das gesamte Team für die entgegenkommende Kooperation und die Rücksichtnahme bei Beeinträchtigungen im Stationsablauf meine Wertschätzung.

Nun endlich komme ich zu meiner Familie, meinem langjährigen Partner und engen Freunden. Während Schulzeit und Studium habt ihr mich immer unterstützt. Eure motivierenden Worte und natürlich auch euer Beistand bedeuten mir viel. Ihr habt mich aufgebaut, wenn es mal nicht so lief, wie ich es mir vorstellte. Auch die finanzielle Mithilfe sei hier genannt. Das war für mich nie selbstverständlich. Vor allem aber habt ihr mir auch nach der Geburt unserer Zwillinge freie Zeiträume zum Beenden meiner Dissertation verschafft und euch liebevoll um sie gekümmert. Dafür danke ich euch aus vollem Herzen. Ich liebe euch.