

# DISSERTATION

„Rise & Shine“- Die Wirkung von morgendlicher Lichtexposition auf  
die EEG-Alpha-Wellen-Aktivität von Patient:innen mit Insomnie

„Rise & Shine“- The effects of morning light exposure on EEG alpha  
wave activity in patients with insomnia

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Hannah Kähler

Erstbetreuer: PD Dr. Dieter Kunz

Datum der Promotion: 29.11.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT (ENGLISH) .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT (DEUTSCH) .....</b>	<b>10</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>1. THEORETISCHER HINTERGRUND .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Schlaf und Insomnie .....</b>	<b>14</b>
1.1.1 Symptomatik und Diagnostik der Insomnie .....	15
1.1.2 Epidemiologie .....	17
1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie von Schlaf und Insomnie.....	19
1.1.3.1 Hyperarousal-Theorie der Insomnie .....	20
1.1.3.2 Insomnie als circadiane Rhythmusstörung .....	22
1.1.4 Behandlung der Insomnie .....	23
<b>1.2 Licht und Gesundheit .....</b>	<b>24</b>
1.2.1 Anatomischer Aufbau und Organisation des circadianen Systems .....	25
1.2.2 Der Einfluss von Licht auf das circadiane System .....	27
1.2.3 Aktivierende Effekte von Licht .....	31
1.2.4 Veränderungen des Aktivierungsniveaus im PVT .....	32
1.2.5 Licht und Insomnie .....	33
<b>1.3 Wach-Elektroenzephalografie .....</b>	<b>34</b>
1.3.1 Physiologische Grundlagen und Durchführung.....	34
<b>1.4 EEG-Alpha-Wellen-Aktivität .....</b>	<b>35</b>
1.4.1 Grundaktivität des EEG .....	35
1.4.2 Veränderungen der EEG-Alpha-Aktivität .....	37
1.4.3 Variationen des Wach-EEGs als Ausdruck circadianer und homöostatischer Modulation .....	39
1.4.4 Variationen der individuellen Alpha-Peak-Frequenz (APF) .....	40
1.4.5 Alpha Attenuation Test (AAT).....	41
<b>1.5 Fragestellung und Hypothesen .....</b>	<b>42</b>
<b>2. METHODIK .....</b>	<b>44</b>

<b>2.1 Stichprobe .....</b>	<b>44</b>
<b>2.2 Studienprotokoll .....</b>	<b>45</b>
<b>2.3 Beleuchtungsbedingungen und Räumlichkeiten .....</b>	<b>47</b>
<b>2.4 Messvariablen .....</b>	<b>49</b>
2.4.1 Wach-EEG .....	49
2.4.2 EEG-Alpha-Power und Alpha-Attenuation-Test.....	49
2.4.3 Alpha-Peak-Frequenz .....	50
2.4.4 Psychomotorischer Vigilanztest .....	50
<b>2.5 Statistische Auswertung .....</b>	<b>51</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1 Deskriptive Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
3.1.1 EEG-Alpha-Power .....	53
3.1.2 APF .....	55
3.1.3 AAT .....	55
3.1.4 PVT.....	58
<b>3.2. Überprüfung der inferenzstatistischen Voraussetzungen.....</b>	<b>59</b>
<b>3.3 Überprüfung der Hypothesen .....</b>	<b>59</b>
3.3.1 Unterschiede zwischen den morgendlichen Messungen .....	59
3.3.2 Unterschied zwischen den abendlichen Messungen.....	60
3.3.3 Korrelative Zusammenhänge.....	64
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Veränderung der EEG-Alpha-Power .....</b>	<b>65</b>
4.1.1 Veränderungen der EEG-Alpha-Power während der Lichtexposition .....	66
4.1.2 Veränderungen der EEG-Alpha-Power an den Abenden .....	68
4.1.3 Veränderungen der EEG-Alpha-Power am Morgen.....	69
<b>4.2 Veränderung der Alpha-Peak-Frequenz.....</b>	<b>71</b>
4.2.1 Veränderung der APF während der Lichtexposition .....	72
4.2.2 Veränderungen der APF am Abend.....	73
4.2.3 Veränderungen der APF am Morgen.....	73
<b>4.3 Alpha Attenuation Test (AAT).....</b>	<b>75</b>
<b>4.4 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT).....</b>	<b>76</b>
4.4.1 Veränderungen des PVT am Abend .....	77

4.4.2 Veränderungen des PVT am Morgen .....	77
<b>4.5 Korrelationen.....</b>	<b>78</b>
<b>4.6 Limitationen.....</b>	<b>78</b>
<b>4.7 Implikationen.....</b>	<b>81</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>85</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>113</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>114</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>116</b>
<b>BESCHEINIGUNG STATISTIK .....</b>	<b>117</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Das 2-Prozess-Modell des Schlaf-Wach-Rhythmus nach Borbély.	20
Abbildung 2:	Die menschliche PRC einer Lichtexposition mit weißem Licht nach Khalsa, 2003.	28
Abbildung 3:	Beispielhaftes Ablaufschema des Studienprotokolls für einen Patienten oder eine Patientin mit einer habituellen Bettgezeit von 23 Uhr.	46
Abbildung 4:	Spektrale Verteilung der Beleuchtungsbedingung mit warmem Weißlicht am Messzeitpunkt T4.	48
Abbildung 5:	Spektrale Verteilung der Raumbelichtungsbedingung.	48
Abbildung 6:	Verlauf der EEG-Power in $\mu V^2$ in einem Frequenzbereich von 3-25 Hz über die sechs Messzeitpunkte.	53
Abbildung 7:	Boxplot der EEG-Alpha-Power über die sechs Messzeitpunkte.	54
Abbildung 8:	Boxplot der APF über die sechs Messzeitpunkte.	55
Abbildung 9:	Boxplot des AAT-Index über die sechs Messzeitpunkte.	56
Abbildung 10:	Veränderungen der EEG-Alpha-Power über die sechs Messzeitpunkte.	61
Abbildung 11:	Veränderungen der APF über die sechs Messzeitpunkte.	62
Abbildung 12:	Veränderung des AAT über die sechs Messzeitpunkte.	62
Abbildung 13:	Veränderung der mittleren Reaktionszeiten im PVT über die sechs Messzeitpunkte.	63
Abbildung 14:	Veränderungen der schnellsten 10% der Reaktionszeiten, der langsamsten 10% der Reaktionszeiten und der Anzahl der Lapses im PVT über die sechs Messzeitpunkte.	63
Abbildung 15:	Streudiagramm mit Trendlinie des Zusammenhangs zwischen der EEG-Alpha-Power und der APF.	64
Abbildung 16:	Streudiagramme mit Trendlinie zwischen dem mittleren AAT-Index und der mittleren APF (Hz) und dem Zusammenhang der mittleren EEG-Alpha-Power und dem mittleren AAT-Index.	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Demografische Daten, Komorbiditäten und Melatonineinnahme der Stichprobe ( $n= 17$ ).	45
Tabelle 2:	Deskriptive Statistiken der mittleren APF, der mittleren EEG-Alpha-Power Dichte und der mittleren AAT-Indizes zu den sechs Messzeitpunkten und der Schlafenszeiten zum Messzeitpunkt T2 und T5.	57
Tabelle 3:	Daten des psychomotorischen Vigilanztests (PVT) der sechs Messzeitpunkte.	58

## Abkürzungsverzeichnis

AAI	Alpha Attenuation Index
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AAT	Alpha Attenuation Test
APF	Alpha Peak Frequenz
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EOG	Elektrookulogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GHT	geniculohypothalamischer Trakt
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
DLMO	Dim-light-melatonin-onset
IAPF	Individuelle Alpha Peak Frequenz
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ICSD	International Statistical Classification of Sleep Diseases
ipRGC	Intrinsische photosensitive retinale Ganglienzellen
KDT	Karolinska-Drowsiness-Test
KG	Kontrollgruppe
KSS	Karolinska-Sleepiness-Scale
LC	Locus coeruleus
lx	Lux
M	Mittelwert
mg	Milligramm
n	Stichprobengröße
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
PLMD	Periodic Leg Movement Disorder
PRC	Phase Response Curve
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitäts-Index
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REM	Rapid Eye Movement

RHT	retinohypothalamischer Trakt
RT	Reaktionszeit
SAD	Seasonal affective disorder
SCN	Suprachiasmatischer Nucleus
SD	Standardabweichung
Std.	Stunde
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
VLPO	Ventrolateral preoptic nucleus
vPSG	Video-Polysomnografie
WASO	Wake after sleep onset
WMZ	Wake-Maintenance-Zone
z. B.	zum Beispiel

## Abstract (english)

**Background:** Light influences human behavior and physiology. Besides being the most important *zeitgeber* to the human biological clock, light is known to influence alertness independently. Patients with insomnia suffer from hyperarousal. An altered EEG alpha activity is an indicator of hyperarousal in patients with insomnia. The aim of the study was to determine immediate and indirect effects of morning light on EEG alpha activity as well as on neurobehavioral parameters in patients with insomnia.

**Methods:** Included were 17 patients (age:  $53 \pm 11$  years; mean  $\pm$  SD; 14 female) with polysomnographic diagnosis of chronic insomnia. Excluded were 15 patients due to medication intake and unconfirmed insomnia diagnosis after polysomnography (PSG). Patients underwent a standard 3-night PSG. After night 2, a 3-hour light exposure of warm white lighting took place (160 lx, peak wavelength 470 nm, 163 melanopic lx), 2 hours after the individual wake-up time. 10-minute KDTs (Karolinska-Drowsiness-Tests) in the midmorning and in the evening were measured at 6 time points over three days (T1: morning day 1; T2: evening day 1; T3/4: morning day 2 before/during light exposure; T5: evening day 2; T6: morning day 3). Determined parameters were: 1) alpha spectral power, an indicator of alertness and arousal; 2) alpha attenuation test (AAT), an indicator of vigilance and sleepiness; 3) alpha peak frequency (APF), an indicator of higher cognitive function and cognitive alertness; 4) psychomotor vigilance task (PVT), an indicator of attention and vigilance on behavioral level.

**Results:** EEG alpha power showed a significant main effect for the daytime measures ( $\chi^2(3) = 9.918$ ,  $p = .019$ ,  $n = 17$ ), with the lowest mean EEG alpha power during the light exposure (mean =  $3.87 \mu V^2$ , SD = 3.12) indicating higher arousal. There was a significant difference in the APF between the evenings ( $t = 1.828$ ,  $p = .043$ ,  $p = .086$ ,  $n = 17$ ), with a higher APF on the first evening (mean = 9.63 Hz, SD = 1.08) indicating higher alertness than on the second evening (mean = 9.42 Hz, SD = 0.98). AAT showed no significant differences over the 6 time points. There was a significant difference in the PVT mean reaction time (RT) between the evenings ( $t = 2.257$ ,  $p = .029$ ,  $n = 8$ ), with shorter RT on the second evening during the wake-maintenance-zone, a period of increased alertness in the early evening.

**Conclusion:** Morning light exposure may be a promising intervention to improve vigilance of patients with insomnia with an acute sleep deficit during the day. EEG alpha parameters changed in the sense of lower arousal in the evening after morning light exposure in patients with insomnia. Data suggest that morning light exposure can improve cognitive hyperarousal of insomnia patients prior to sleep, which can possibly improve the symptoms. Data suggest

that the alpha peak frequency may prove to be an indicator for measuring the minor long-lasting changes of cognitive arousal in patients with insomnia.

### **Abstract (Deutsch)**

Hintergrund: Licht beeinflusst menschliches Verhalten und Physiologie. Licht ist der bedeutendste *Zeitgeber* der biologischen Uhr des Menschen und verändert unabhängig davon das Aktivierungsniveau. Patient:innen mit Insomnie leiden unter einem Hyperarousal. Eine veränderte EEG-Alpha-Aktivität ist ein Indikator des Hyperarousals. Ziel der Studie ist die Untersuchung von akuten und indirekten Effekten einer Lichtexposition am Morgen auf die EEG-Alpha-Aktivität sowie auf neurobehaviorale Parameter von Patient:innen mit Insomnie.

Methodik: Es wurden 17 Patient:innen ( $\bar{x}$ -Alter  $53 \pm 11$  Jahre; 14 Frauen) mit polysomnographischer Diagnose einer chronischen Insomnie in die Studie inkludiert. Ausgeschlossen wurden 15 Patient:innen aufgrund von Psychopharmakaeinnahme oder fehlender Insomnie-Diagnose nach Polysomnografie (PSG). Die Patient:innen erhielten eine PSG über 3 Nächte. Nach Nacht 2 fand 2 Stunden nach der individuellen Aufstehzeit eine 3-stündige Lichtexposition mit warmem Weißlicht statt (160 lx, Peak Wellenlänge 470 nm, 163 melanoptische lx). 10-minütige KDTs (Karolinska-Drowsiness-Tests) wurden am Morgen und Abend zu insgesamt sechs Messzeitpunkten aufgezeichnet (T1: Morgen Tag 1; T2: Abend Tag 2; T3/4: Morgen Tag 2 vor/während der Lichtexposition; T5: Abend Tag 2; T6: Morgen Tag 3). Folgende Parameter wurden erhoben: 1) EEG-Alpha-Power, ein Indikator für Aktivierung und Erregung; 2) Alpha Peak Frequenz (APF), ein Indikator für höhere kognitive Funktionen und kognitive Aktivierung; 3) Alpha Attenuation Test (AAT), ein Indikator für Müdigkeit und Vigilanz; 4) Psychomotorischer Vigilanztest (PVT), ein Indikator für Vigilanz und Aufmerksamkeit auf Verhaltensebene.

Ergebnisse: EEG-Alpha-Power zeigt einen signifikanten Haupteffekt für die Tagesmessungen ( $\chi^2(3) = 9.918$ ,  $p = .019$ ,  $n = 17$ ), mit dem niedrigsten Wert während der Lichtexposition ( $M = 3.87 \mu V^2$ ,  $SD = 3.12$ ) als Zeichen für eine höhere Aktivierung. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der APF am Abend ( $t = 1.828$ ,  $p = .043$ ,  $p = .086$ ,  $n = 17$ ), mit einer höheren APF am ersten Abend ( $M = 9.63$  Hz,  $SD = 1.08$ ) als Zeichen für eine höhere kognitive Aktivierung. Der AAT wies keine signifikante Veränderung über die sechs Messzeitpunkte auf. Der PVT zeigte signifikant kürzere Reaktionszeiten am zweiten Abend ( $t = 2.257$ ,  $p = .029$ ,  $n = 8$ ) während der Wake-Maintenance-Zone – eine Phase erhöhter Aktivierung am frühen Abend.

Schlussfolgerung: Lichtexposition am Tag scheint eine wirksame Intervention zu sein, um die Vigilanz von Patient:innen mit Insomnie mit einer Schlafdeprivation akut zu verbessern. EEG-

Alpha-Aktivität von Patient:innen mit Insomnie zum zweiten Abend verändert sich im Sinne einer reduzierten Aktivierung. Die Daten lassen vermuten, dass morgendliche Lichtexposition das kognitive Hyperarousal von Patient:innen mit Insomnie vor dem Schlafen verringern kann. Zudem scheint die APF ein geeigneter Indikator zu sein, um die anhaltenden minimalen Veränderungen der kognitiven Aktivierung von Patient:innen mit Insomnie zu messen.

## Einleitung

Die primäre Insomnie ist die am häufigsten auftretende Schlafstörung und die zweithäufigste neuropsychiatrische Störung (Wittchen et al., 2011). Sie geht einher mit anhaltenden Ein- und Durchschlafstörungen, frühmorgentlichem Erwachen oder nicht erholsamem Schlaf, was zu akuter Erschöpfung, einem enormen Leidensdruck, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten sowie einer starken Beeinträchtigung der betroffenen Patient:innengruppe führt (Stuck et al., 2018). In den letzten Jahrzehnten wurde zunehmend deutlich, dass die Insomnie schwere gesundheitliche Folgen nach sich ziehen kann (Banks & Dinges, 2007; Boggild et al., 1999). Sowohl im Wachzustand als auch während des Schlafes zeigt sich bei den Patient:innen eine veränderte Elektrophysiologie des Gehirns (Zhao et al., 2021). Die Pathophysiologie der Insomnie ist weitgehend unerforscht. Die vorhandenen Arbeiten widmen sich der Annahme eines vorhandenen Hyperarousals (Kalmbach et al., 2018; Van Someren, 2021) sowie der Hypothese, dass bei der Insomnie eine Dysfunktion des circadianen Systems vorliegt (Ell et al., 2021; Hajak et al., 1995; Riemann et al., 2002).

Der bedeutendste *Zeitgeber* des circadianen Systems ist Licht (Aschoff, 1960; Pittendrigh, 1960; Rüger et al., 2003; Tähkämö et al., 2019). Im Laufe der Evolution entwickelte sich ein fein abgestimmtes biologisches System, das alle Körperprozesse, vom Schlaf-Wach-Zyklus bis hin zur Zellaktivität, beeinflusst und auf einer intakten Synchronisation zwischen der inneren Uhr und der Außenwelt beruht (Czeisler et al., 1989; Czeisler & Gooley, 2007). Die Einflüsse von Licht auf unterschiedliche psychophysiologische Prozesse haben sich durch die Entwicklung und Etablierung von künstlichem Licht radikal verändert (Berson et al., 2002). In der Forschung haben sich zwei Effekte von Licht herauskristallisiert: 1. Circadiane Veränderungen z. B. den potentiellen Phasenverschiebungseffekt und Veränderungen der Amplitude (d.h. der Stabilität) des circadianen Rhythmus als Reaktion auf Lichteinstrahlung (Blume et al., 2019; Khalsa et al., 2003; Rahman et al., 2018; Zeitzer et al., 2000); 2. Veränderungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus durch Licht (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Sahin et al., 2014). Sowohl Veränderungen des circadianen Rhythmus als auch Veränderungen des Aktivierungsniveaus können Schlafprobleme hervorrufen (Dijk & Duffy, 2020; Ell et al., 2021; Wright et al., 2006). Es hat sich gezeigt, dass Patient:innen mit Insomnie ein erhöhtes Aktivierungsniveaus im Sinne eines Hyperarousals aufweisen (Kalmbach et al., 2018; Riemann et al., 2010; Van Someren, 2021).

Das Ziel dieser Arbeit ist die Erforschung der Effekte einer Lichtexposition auf das Hyperarousal von Patient:innen mit Insomnie. Für die praktische Implementierbarkeit soll in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf einer Lichtexposition am Tag liegen, die von den Patient:innen im Alltag selbstständig praktizierbar ist und bis dato bei Patient:innen mit Insomnie nur minimal erforscht wurde.

Zur Überprüfung der Fragestellung bedarf es eines physiologischen Markers, der sowohl den circadianen Rhythmus als auch die zentralnervöse Aktivierung messen kann. Hierfür scheint die Alpha-Wellen-Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) ideal zu sein, da diese einer circadianen und homöostatischen Modulation unterliegt (Aeschbach et al., 1997, 1999; Cajochen et al., 1999, 2002; de Zeeuw et al., 2018; Marzano et al., 2007). Zudem wird der Psychomotorische Vigilanztest (PVT) eingesetzt, der Aufmerksamkeit und Vigilanz auf neurobehavioraler Ebene erfassen kann (Dinges & Powell, 1985). Lichtexposition führt zu erregenden Effekten, die sich durch eine Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität und der psychomotorischen Performanz darstellen lassen (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016). Inwieweit diese Veränderungen auch bei Patient:innen mit Insomnie auftreten und über den Akuteffekt hinausgehen, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Mit dieser Arbeit soll eine Verbindung zwischen neurobiologischer Grundlagenforschung und klinischen Implikationen in der Schlafmedizin geschaffen werden. Das Ziel besteht darin, die Veränderungen von Gehirnfunktionen bei Lichtexposition zu untersuchen und so einen Beitrag zur Erklärung der Wirksamkeit von Lichtinterventionen und zur Pathophysiologie der Insomnie zu leisten. Übergeordnet soll die Forschungsfrage untersucht werden, ob eine Lichtexposition am Tag die EEG-Alpha-Wellen-Aktivität des Gehirns im Wach-EEG bei Patient:innen mit Insomnie beeinflusst. Auf der Grundlage dieser Frage wurden drei Hypothesen formuliert, die sich auf die Veränderung der EEG-Alpha-Wellen-Aktivität unter Lichtexposition beziehen.

1. Es wird vermutet, dass sich bereits während der laufenden Lichtexposition eine akute Veränderung der EEG-Alpha-Wellen-Aktivität zeigt.
2. Es wird davon ausgegangen, dass Lichtexposition am Tag die EEG-Alpha-Wellen-Aktivität am Abend des gleichen Tages verändert.
3. Es zeigt sich ein Unterschied zwischen der Alpha-Aktivität vor und am Tag nach der Lichtexposition.

Als Sekundäranalysen wurden die Veränderungen von Aufmerksamkeit und Vigilanz mittels PVT untersucht. Abschließend sollen die Ergebnisse und Limitationen der vorliegenden Studie diskutiert werden. Es werden Implikationen für die sich anschließende Forschung und die daraus resultierenden Konsequenzen für die Versorgung von Patient:innen mit Insomnie dargelegt.

## **1. Theoretischer Hintergrund**

### **1.1 Schlaf und Insomnie**

Der Mensch verbringt im Durchschnitt ein Drittel seiner Lebenszeit mit Schlafen, wobei erholsamer Schlaf ein wesentlicher Faktor für körperliches, psychisches und soziales Wohlbefinden ist (Breslau et al., 1996; Katz & McHorney, 2002; von Känel, 2011). Falls dieser Verhaltenszustand in irgendeiner Form pathologisch sein sollte, so kann von einer Schlafstörung gesprochen werden, die meist mit vielseitigen negativen gesundheitlichen Konsequenzen assoziiert ist (Ohayon, 2002; von Känel, 2011). So stellt eine verkürzte Schlafdauer einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität, chronische Schmerzen und psychische Erkrankungen dar (Baglioni et al., 2011; Boggild et al., 1999; Breslau et al., 1996; Sivertsen et al., 2009). Des Weiteren besteht eine erhöhte Gesamtmortalität (Gallicchio & Kalesan, 2009) und ein erhöhtes Suizidrisiko (Hedström et al., 2021).

Die Amerikanische Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) listet in dem internationalen Klassifikationssystem für Schlafkrankheiten (ICSD-3) derzeit über 80 schlafspezifische Krankheiten auf, wobei die Insomnie, die auch als Ein- und Durchschlafstörung bezeichnet wird, die verbreitetste Schlafstörung ist (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Riemann et al., 2017). Welche wachsende gesellschaftliche Bedeutung den Schlafstörungen zugeordnet werden kann, zeigt sich an dem eigenen Kapitel für Schlaf- und Wachstörungen, das dem im Jahr 2022 veröffentlichten ICD-11 hinzugefügt wurde (World Health Organization, 2022). Hier ist die insomnische Störung unter dem Diagnoseschlüssel 7A zu finden. Auch wenn in den aktuellen Klassifikationssystemen nur zwischen der chronischen und der Kurzzeit-Insomnie unterschieden wird, findet in der Praxis häufig eine Differenzierung zwischen weiteren Subtypen statt. Diese Subtypen dienten ehemals der genauen Beschreibung der vorliegenden Insomnie (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Stuck et al., 2018). So sind die psychophysiologische und idiopathische Insomnie, die Schlafwahrnehmungsstörung (paradoxe Insomnie), die inadäquate Schlafhygiene sowie die verhaltensabhängige Insomnie im Kindesalter Subtypen der chronischen Insomnie (Stuck et al.,

2018). Die anpassungsbedingte Insomnie wird der Kurzzeit-Insomnie untergeordnet, wobei diese Unterformen in der Praxis schwer zu unterscheiden sind, da die Symptomatik Überschneidungen aufweist (Stuck et al., 2018). Auf dieser Grundlage zeigt sich die Herausforderung, dass sich eine heterogene Patient:innengruppe unter den Hauptkategorien der Insomnie befindet, was insbesondere in der Forschung bei der Patient:innenselektion, aber auch bei der Behandlung zu Schwierigkeiten führen kann (Stuck et al., 2018).

Obwohl Betroffene von einem starken Leidensdruck und einer enormen Alltagsbeeinträchtigung berichten, wurde dieser Erkrankungen in der medizinischen Praxis, der Wissenschaft und im gesellschaftlichen Diskurs bisher zu wenig Beachtung geschenkt. Hierbei spielen auch die ausgeprägte Produktivitätsgesellschaft und die Verherrlichung einer geringen Schlafdauer in Industrienationen eine entscheidende Rolle. Vor allem für die klinische Psychiatrie und Psychotherapie haben Schlafstörungen hohe Relevanz. So haben bereits Ford und Kamerow (1989) darauf hingewiesen, dass eine Insomnie ein Prodromalsyndrom der depressiven Episode darstellt (Ford, 1989). Wenn insomnische Symptome vorliegen, dann besteht ein doppelt so hohes Risiko, an einer Depression zu erkranken (Baglioni et al., 2011). Zusätzlich weisen Patient:innen mit Insomnie eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit und Gedächtnisleistung sowie eine geringere Aufmerksamkeit auf (Stuck et al., 2018), was die enorme ganzheitliche Einschränkung und Belastung zusätzlich belegt. Eine frühzeitige Behandlung der Schlafstörung kann sich präventiv auf psychische Folgeerkrankungen auswirken (Freeman et al., 2020).

### **1.1.1 Symptomatik und Diagnostik der Insomnie**

Aktuell existieren drei Klassifikationssysteme, mit denen Schlafstörungen in der Praxis diagnostiziert werden: ICD-10 bzw. ICD-11 (World Health Organization, 2016; 2022), ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) und DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). In Deutschland ist dabei die Verwendung des ICD-10 für eine Abrechnung durch die Krankenkassen verbindlich. Da es sich bei ICSD-3 und DSM-5 um ausdifferenzierte Systeme handelt, die für die schlafmedizinische Diagnostik und Forschung relevant sind, werden nachfolgend die Diagnosekriterien des ICSD-3 dargelegt. Diese unterscheiden sich kaum von den DSM-5 Kriterien, weswegen eine differenzierte Betrachtung des DSM-5 hier ausbleibt. Im ICSD-3 wird zwischen der chronischen Form der Insomnie und der Kurzzeit-Insomnie unterschieden. Das Konzept der primären (organischen) und sekundären (nicht-organischen) Insomnie ist dem der Komorbidität gewichen (Mayer et al., 2015).

Das Leitsymptom der Kurzzeit-Insomnie sind anhaltende Ein- oder Durchschlafstörungen über einen Zeitraum von unter drei Monaten, die meist mit einem kritischen Lebensereignis oder Stressor assoziiert sind. Bei der chronischen Insomnie müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Ein- oder Durchschlafstörungen oder frühes Erwachen seit mindestens drei Monaten, an mindestens drei Tagen pro Woche, die zu klinisch relevantem Leidensdruck und einer Beeinträchtigung des Alltags, insbesondere der Leistungsfähigkeit und Tagesbefindlichkeit, führen (World Health Organization, 2016). Wenn die genannten Symptome im Kontext einer körperlichen oder psychischen Erkrankung vorliegen sollten, dann sind beide Störungen zu diagnostizieren (Riemann, 2017, Weeß, 2018). Zu beachten ist, dass sich der alte Begriff der nicht-organischen Insomnie nur auf einen Mangel an erkennbaren organischen Erkrankungen bezieht und diese Bezeichnung, angesichts in verschiedenen Studien (Feige et al., 2013; Jansen et al., 2019; Nofzinger et al., 2004) festgestellter neurobiologischer, neurologischer und genetischer Veränderungen, bei Patient:innen kritisch betrachtet werden muss.

Differenzialdiagnostisch müssen organische und psychiatrische Erkrankungen betrachtet werden, da insomnische Symptome hierbei überdurchschnittlich häufig zu beobachten sind (Freeman et al., 2020; Sivertsen et al., 2009). Sollten die diagnostischen Kriterien einer chronischen Insomnie vorliegen, so können mehrere Erkrankungen komorbid existieren. Zusätzlich abzugrenzen sind andere Schlafstörungen, wie schlafbezogene Atmungsstörungen oder das Syndrom der nächtlichen periodischen Beinbewegungen (periodic leg movement disorder, PLMD), die einen hohen Anteil an Patient:innen mit Insomnie ausmachen (Crönlein et al., 2012). Generell ist anzumerken, dass es auch bei eindeutigen organischen Ursachen zur Entwicklung eines psychisch-physiologischen Teufelskreises der Angst vor dem Schlaf kommen kann. Im Sinne einer negativen Verstärkung können so die insomnischen (oder zusätzlichen psychiatrischen) Symptome an Intensität zunehmen (Riemann et al., 2017).

Eine Diagnosestellung kann auf zwei verschiedene Weisen erfolgen, die beide in der klinischen Praxis eingesetzt werden sollten. Die am meisten verwendete Methode beinhaltet die subjektive Einschätzung der Betroffenen mittels einer anamnestischen Evaluation, die eine genaue Einschätzung der Häufigkeit der Schlafproblematik, komorbider körperlicher und psychischer Erkrankungen, des Substanzkonsums sowie der Einschränkungen im Alltag beinhaltet. Darüber hinaus gibt es einige nicht-apparative Instrumente, die im Rahmen der Diagnostik und der Schweregradbestimmung der Insomnie eingesetzt werden können. Hierbei werden häufig Schlaffragebögen, wie der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) oder die

Epworth Sleepiness Scale, verwendet. Auch Schlaftagebücher können bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Bislang existieren keine einheitlichen Standards für die nicht-apparative Diagnostik der Insomnie (Riemann et al., 2017).

Insbesondere beim Verdacht auf Komorbiditäten und zur differenzialdiagnostischen Abklärung kann eine Polysomnografie mit Videografie (vPSG) indiziert sein, die meist in einem Schlaflabor durchgeführt wird (Riemann et al., 2017). Hauptindikatoren zur Polysomnografie sind das Vorliegen einer therapieresistenten Insomnie, der Verdacht auf eine organische Insomnie, Insomnien bei Risikogruppen oder eine erhebliche Diskrepanz zwischen subjektiv erlebter Schwere der Insomnie und somnografischem Befund (Riemann et al., 2017). Die vPSG ist der aktuelle Goldstandard zur objektiven Messung von Schlafparametern. Hierbei werden über mehrere Ableitungskanäle elektrophysiologische Korrelate unterschiedlicher Körperfunktionen aufgezeichnet. Es kommen unter anderem ein EEG, ein Elektromyogramm, ein Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektrokardiogramm zum Einsatz. Eine genaue und effektive Diagnosestellung ist aufgrund der Tragweite dieser Diagnose essenziell, weswegen der Bedarf einer vPSG bei Verdacht auf Insomnie durch einen Arzt oder eine Ärztin genau geprüft werden muss (Crönlein, 2017; Riemann et al., 2017). Baglioni et al. (2014) zeigten in einer Meta-Analyse der polysomnografischen Literatur zur Insomnie, dass sich die subjektiv eingeschätzte Verkürzung der Gesamtschlafenszeit von etwa zwei Stunden von der objektiv gemessenen Verkürzung der Schlafenszeit von 25 Minuten unterscheidet (Baglioni et al., 2014). In der vPSG zeigen sich eine signifikante Verlängerung der Einschlafzeit, eine erhöhte nächtliche Wachzeit sowie reduzierte Tiefschlaf- und Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf-Anteile (Baglioni et al., 2014). Diese Veränderungen sind jedoch weniger ausgeprägt, als die subjektiven Leiden erwarten lassen (Baglioni et al., 2014). Um die Diskrepanzen zwischen subjektiven und objektiven schlafbezogenen Parametern sowie den enormen Leidensdruck der Patient:innen zu erklären, erscheint es sinnvoll, Befunde zur spektralen Zusammensetzung des EEGs in Bezug auf die Schlafenszeit zu betrachten. Die Erfassung schlafbezogenen Einschränkungen mittels objektiver physiologischer Messmethoden ist, neben der Erforschung wirksamer Interventionsmöglichkeiten, eine zentrale Aufgabe der schlafmedizinischen Forschung.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die chronische Insomnie ist eine in Industrienationen häufig auftretende Krankheit mit einer Punktprävalenz von 10 % (Ohayon, 2002), wobei sich die Zahlen in Abhängigkeit von der

verwendeten Definition der Insomnie unterscheiden. So berichten 20-41 % der Allgemeinbevölkerung von mangelndem oder insuffizientem Schlaf, während 8.5-19 % zusätzlich von funktionellen Einschränkungen am Tag berichten (Morin et al., 2009; Ohayon, 2002). Alle Screeningsymptome der Insomnie, inklusive schlechter Schlafqualität und Tagesbeeinträchtigung, weisen 5.7 % der Befragten auf (Ohayon, 2002; Schlack et al., 2013). Nur in wenigen Studien wurde die Prävalenz von klinisch gestellten Insomnie-Diagnosen betrachtet. Hier zeigen sich Prävalenzraten von 4.4-11.7 %, wobei Frauen signifikant häufiger betroffen sind (Ohayon, 2002). Zusätzlich steigen die insomnischen Symptome laut Ohayon (2002) mit dem Alter an, was andere Studien bestätigt haben (Morphy et al., 2007; Sivertsen et al., 2009). In der Studie zur Gesundheit von Erwachsenen in Deutschland (Schlack et al., 2013) wurden Daten zur Häufigkeit von insomnischen Symptomen erhoben. Hier ergab sich eine Prävalenz von 5.7 % für die Screeningdiagnose ‚Insomnie‘. Personen mit einem niedrigen Sozialstatus hatten im Vergleich zu Personen mit einem hohen Sozialstatus ein 3.5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Insomnie (Schlack et al., 2013). Diese soziale Differenzierung zeigt sich laut Schlack (2013) noch verstärkt, wenn die Betrachtungsgruppe auf Frauen beschränkt wird. Ein Alterseffekt konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden.

Zusätzlich zu den hohen Prävalenzen weisen Insomnien einen hohen Chronifizierungsgrad auf, was an der mittleren Krankheitsdauer von zehn Jahren erkennbar ist (Riemann et al., 2017). In einer Studie von Morin et al. (2009) weisen 46 % der Patient:innen mit Insomnie Beschwerden auf, die über einen Zeitraum von drei Jahren anhalten (Morin et al., 2009).

Zahlreiche psychiatrische Störungen sind mit insomnischen Symptomen assoziiert und hoch komorbid (Ford, 1989). So zeigen sich Komorbiditätsraten mit psychischen Störungen von 30-60 % (Baglioni et al., 2011; Breslau et al., 1996). Laut einiger Studienergebnisse sind beispielsweise 80 % der Patient:innen mit einer depressiven Episode zusätzlich von Insomnie betroffen (Baglioni et al., 2011). Des Weiteren ist die Insomnie ein Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen und Substanzabhängigkeit (Freeman et al., 2020; Taylor et al., 2005). Diese hohen Prävalenz- und Komorbiditätsraten können einen guten Anhaltspunkt für ätiologische und pathophysiologische Überlegungen bezüglich der Insomnieentstehung darstellen und insbesondere bei der Entwicklung wirksamer Therapien eine entscheidende Rolle spielen. Auch Komorbiditäten mit anderen Schlafstörungen liegen häufig vor (Crönlein et al., 2012). So berichten beispielsweise 21-39 % der Patient:innen mit insomnischen Symptomen ebenfalls von Symptomen einer Schlaf-Apnoe (Ong & Crawford, 2013).

Die weite, sich über alle Gesellschaftsschichten ziehende Verbreitung der chronischen Insomnie, sowie die zahlreichen negativen gesundheitlichen Folgen und Funktionseinschränkungen auf verschiedenen Ebenen, unterstreichen die hohe gesundheitspolitische Bedeutung dieser Störung. Dies ist nicht zuletzt aufgrund der hohen gesundheitsökonomischen und volkswirtschaftlichen Kosten, die im Bereich der Schlafstörungen entstehen, der Fall (Schlack et al., 2013). Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an aktuellen epidemiologischen Studien, insbesondere mit einer einheitlichen Definition des Störungskonzepts und längsschnittlichem Untersuchungsdesign, in denen die Entwicklung und Konsequenzen einer derartigen Diagnose betrachtet werden.

### **1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie von Schlaf und Insomnie**

Schlaf dient, anders als von der Allgemeinheit angenommen, nicht ausschließlich regenerativen Prozessen, sondern ist ein aktiver, dynamischer und reversibler Zustand (Hobson, 2005). Schlaf erfüllt vielfältige Funktionen, wie die Konsolidierung und Bildung von Gedächtnisinhalten oder die vitale Regenerations- und Reorganisation auf neuronaler, metabolischer und Zell-Ebene (Diekelmann & Born, 2010).

Der menschliche Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch die Interaktion zwischen dem circadianen Druck der Wachheit und dem homöostatischen Schlafdruck aufrechterhalten (Borbély, 1982). Beschrieben wird dieser Prozess in dem „2 process model of sleep“ von Borbély (1982), bei dem der „Process C“, reguliert durch den circadianen Rhythmus (genauer unter 1.2.1) und der „Process S“ (homöostatische Regulation), die sich abwechselnden Perioden des Schlafs und der Wachheit aufrechterhalten (Abbildung 1). Hierbei arbeitet der Prozess C gegen den im Laufe des Tages ansteigenden Schlafdruck (Prozess S), der während des Schlafes wieder absinkt. Anders ausgedrückt, wird der Mensch demnach immer müder, je länger er wach ist. Nachts steigt auf der anderen Seite die Einschlafneigung durch den Prozess C an, und interagiert mit der geringeren Schlafwahrscheinlichkeit durch den Nachtschlaf, wodurch eine nächtliche Schlafphase sichergestellt ist.

Zusätzlich spielt der Prozess C eine wesentliche Rolle dabei, die zentralnervöse Aktivierung zu bestimmten Zeiten aufrechtzuerhalten. Besonders relevant ist hier die „wake-maintenance zone“ (WMZ), die im Durchschnitt zwischen 18 und 22 Uhr liegt. Zu dieser Zeit ist die Schlafinitiierung beinahe unmöglich (de Zeeuw et al., 2018; Lack & Wright, 2007; Lavie, 1986). Störungen in beiden Prozessen können zu insomnischen Symptomen führen.

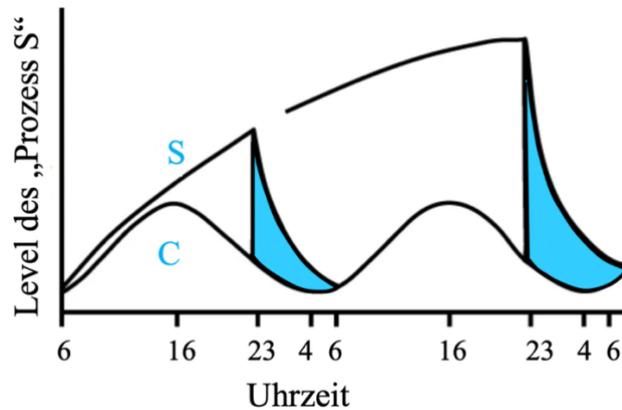


Abbildung 1: Das 2-Prozess-Modell des Schlaf-Wach-Rhythmus nach Borbély. Prozess C beschreibt die circadiane Rhythmik, die maßgeblich von Licht und Dunkelheit bestimmt wird. Prozess S beschreibt den Schlafdruck, der während der Wachheit zunimmt und sich während des Schlafes abbaut. Die Interaktion dieser Prozesse bestimmt den Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen. Adaptiert nach Borbély (1982).

Die genaue Pathophysiologie der Insomnie ist allerdings weitgehend unerforscht. Gesichert ist, dass es sich bei der Entstehung der Insomnie um ein multifaktorielles Entstehungsmodell handelt, das genetische, neurobiologische, lerntheoretische, charakterliche, situative und stressbedingte Faktoren beinhaltet und ohne eindeutige Kausalität die Entwicklung der Störung bedingt (Riemann et al., 2011). Mit der Entdeckung des Enzephalogramms (EEG) im 20. Jahrhundert durch Hans Berger konnten erstmals die unterschiedlichen Prozesse von Schlafen und Wachen auch auf neurophysiologischer Ebene dargestellt werden.

Die vorhandenen Arbeiten zur Pathophysiologie der Insomnie widmen sich der Annahme eines vorhandenen Hyperarousals bei Betroffenen (Dressle et al., 2023; Kalmbach et al., 2018; Nofzinger et al., 2004; Van Someren, 2021) sowie der Hypothese, dass bei der Insomnie eine Dysfunktion des circadianen Systems vorliegt (Cahan & Abbott, 2020; Ell et al., 2021; Hajak et al., 1995; Riemann et al., 2002).

#### 1.1.3.1 Hyperarousal-Theorie der Insomnie

Die bedeutendste Theorie zur Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Insomnie ist die der autonomen, zentralnervösen und psychischen Übererregung. Bereits im 19. Jahrhundert wurde die Vermutung aufgestellt, dass Patient:innen mit Insomnie sowohl auf neurobiologischer als auch auf psychologischer Ebene unter einem Hyperarousal leiden, das zu den spezifischen insomnischen Symptomen führt. Die Grundlage der psychophysiologischen

Theorie bildet eine behaviorale Perspektive auf die Ätiologie der Störung, bei der konditionierte Mechanismen angenommen werden und prädisponierende sowie aufrechterhaltende Faktoren eine Rolle spielen. Es kann vermutet werden, dass bei dieser Patient:innengruppe schlafbezogene Stimuli mit Erregung assoziiert sind (Perlis et al., 2007). Nächtliches oder abendliches Grübeln im Sinne eines kognitiven Hyperarousals kann als aufrechterhaltender Faktor betrachtet werden, ebenso die assoziierten Schlaferwartungsängste und die erhöhte Erregung vor dem Schlafen (Dressle et al., 2023; Ong et al., 2008; Riemann et al., 2010; Robertson et al., 2007). Perlis (2007) vermutet, dass die erhöhte kortikale Erregung das Ergebnis klassischer Konditionierung ist und zu einer überproportionalen sensorischen Informationsverarbeitung, besonders vor dem Schlafbeginn, führt. Aus diesem Grund muss diesem Zeitraum besondere Beachtung geschenkt werden. Die übermäßige sensorische Verarbeitung macht die betroffene Person anfällig für Umweltreize und führt so zu Problemen bei der Schlafinitiierung und Aufrechterhaltung (Perlis et al., 2007; Riemann et al., 2010). Die erhöhte Informationsverarbeitung kann als ursächlich für die mangelnde Unterscheidung zwischen Wach- und Schlafphasen betrachtet werden und zu bestimmten Symptomen, wie der Unterschätzung der Gesamtschlafzeit, führen (Perlis et al., 2007). Auf dieser behavioralen Grundlage wurden kognitive Verhaltenstherapien zur Behandlung der insomnischen Symptome entwickelt.

Im Folgenden soll die neurobiologische Ebene der Hyperarousal-Theorie im Fokus stehen. Es konnte eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) nachgewiesen werden (Spiegel et al., 1999). Des Weiteren liegen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz sowie eine erhöhte Herzratenvariabilität und Kortisolsekretion vor (Oh et al., 2020; Riemann et al., 2015; Spiegel et al., 1999; Spiegelhalder et al., 2011). Eine kortikale Übererregung zeigt sich bei Patient:innen mit Insomnie unter anderem in elektrophysiologischen Untersuchungen des Schlafes und im Wachzustand, wobei ein erhöhter Anteil an EEG-Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzen nachgewiesen wurde (Dressle et al., 2023; Oh et al., 2020; Spiegelhalder et al., 2012; Zhao et al., 2021). Erhöhte EEG-Beta- sowie Alpha-Aktivität während des Schlafes stellen u. a. einen deutlichen Hinweis auf sensorische Informationsverarbeitung dar und können als Zeichen der kortikalen Übererregung interpretiert werden (Dressle et al., 2023; Oh et al., 2020; Riemann et al., 2010).

Im Schlaf-EEG zeigt sich ein erhöhter Anteil an ‚Mikro-Arousals‘, insbesondere im REM-Schlaf (Feige et al., 2013). Auf der Basis dieser Entdeckungen entwickelte sich parallel dazu die REM-Schlaf-Instabilitäts-Hypothese (Riemann et al., 2012). Die zentrale Rolle des circadianen Systems am REM-Schlaf und inwieweit auch eine circadiane Dysfunktion bei

Patient:innen mit Insomnie Ursache für die Veränderungen der REM-Schlaf-Parameter sind, findet im Rahmen dieser Hypothese jedoch keine Beachtung. Dies sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden. Des Weiteren zeigt sich in vPSG-Untersuchungen eine verlängerte Einschlaf latenz (<30 Min), erhöhte Wachheit nach dem Schlafbeginn (WASO) und eine geringere Schlafeffizienz (Baglioni et al., 2011). Zudem ist zu erwähnen, dass PSG-Untersuchungen häufig geringere Unterschiede zwischen Patient:innen mit Insomnie und guten Schläfern aufweisen, als aus den subjektiven Angaben zu vermuten war (Baglioni et al., 2014; Riemann et al., 2014). Die verlängerte Einschlaf latenz im multiplen Schlaflatenztest spricht dafür, dass Patient:innen mit Insomnie, trotz des Vorliegens eines chronischen Schlafdefizits, keine erhöhte objektive Tagesschläfrigkeit aufweisen. Das spricht für ein vorhandenes 24-h-Hyperarousal (Riemann et al., 2010). Diese Theorie lässt sich in die Schlaf-Wach-regulierenden ‚Flip-Flop‘-Modelle integrieren, die die Interaktion zwischen den für Wachheit verantwortlichen Hirnarealen und den Schlaf induzierenden Hirnarealen, insbesondere dem ventrolateralen preoptischen nucleus (VLPO), beschreiben (Saper et al., 2005). Im Wachzustand inhibiert das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) den VLPO über die Aktivierung von cholinergen und monoaminergen Zellverbänden im Hypothalamus sowie Orexin ausschüttende Nuclei im lateralen Hypothalamus (Saper et al., 2005). So kann angenommen werden, dass es durch eine überproportionale Aktivität der Hirnareale für Wachheit und Aktivierung zu dem beobachteten Hyperarousal bei den Patient:innen kommt, da die inhibierenden Mechanismen des VLPO zu schwach sind (Saper et al., 2005). Es scheint von hoher klinischer Relevanz zu sein, eine Behandlungsmethode zu finden, die das (abendliche) Hyperarousal der Patient:innen mit Insomnie reduziert, ohne die Funktionsfähigkeit am Tag zu reduzieren.

### *1.1.3.2 Insomnie als circadiane Rhythmusstörung*

Bereits geringe Änderungen des menschlichen circadianen Systems können schwerwiegende Konsequenzen für einen erholsamen Schlaf mit sich bringen. Nur innerhalb eines kleinen Zeitfensters, in dem die Beziehung zwischen circadianem (Prozess C) und homöostatischem Schlafdruck (Prozess S) optimal ist, kann Schlafinitiierung stattfinden (Borbély et al., 2016; Lazar et al., 2013). Bei der primären Insomnie betrifft die endokrine Dysfunktion als Auswirkung einer hyperaktiven HPA-Achse nicht nur Kortisol, sondern auch Melatonin (Hajak et al., 1995; Mahlberg et al., 2009; Zhdanova et al., 2001). Bei bestimmten Formen der Insomnie konnten Verschiebungen des Beginns der Melatoninausschüttung am Abend (dim-light melatonin onset: DLMO) sowie des Temperaturrhythmus nachgewiesen werden (Lack et

al., 1996, 2008; Wright et al., 2006). So lag beispielsweise bei Patient:innen mit einer ‚Early Morning Awakening Insomnia‘ ein früher DLMO und ein frühes Temperaturminimum vor (Lack et al., 1996, 2008). Ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patient:innen mit Insomnie weist deutliche circadiane Rhythmusstörungen mit verschobenen Phasen auf (Flynn-Evans et al., 2017). Flynn-Evers et al. (2017) konnten zeigen, dass 10-20% der untersuchten Patient:innen mit Insomnie einen um eine Stunde verzögerten circadianen Rhythmus haben und dennoch zur selben Uhrzeit wie die Kontrollgruppe ins Bett gingen. In anderen Studien wurde nachgewiesen, dass das Melatoninlevel bei Patient:innen mit Insomnie zum Abend und zur Nacht hin reduziert ist (Hajak et al., 1995; Hansen et al., 1987; Riemann et al., 2002). Besonders groß ist dieser Effekt bei Patient:innen, die bereits länger als fünf Jahre unter den insomnischen Symptomen leiden (Hajak et al., 1995). Zusätzlich zeigt sich bei Patient:innen mit Insomnie eine reduzierte Amplitude des Temperaturrehythmus (Lack et al., 2008; Lushington et al., 2000). Sowohl Abweichungen in der Temperaturkurve als auch im Plasmamelatoninspiegel deuten auf eine circadiane Dysfunktion hin, die sich durch eine reduzierte Amplitude des circadianen Systems auszeichnet. Aus diesem Grund scheint es aufschlussreich, die Auswirkungen einer Behandlung zu untersuchen, die die Stabilisierung des circadianen Systems zur Folge hat, und zu erforschen, inwieweit diese zu neurophysiologischen Veränderungen und im nächsten Schritt zu einer Symptomverbesserung führt.

#### **1.1.4 Behandlung der Insomnie**

Die Behandlung der Insomnie erfolgt in der Praxis meist zuerst medikamentös, wobei häufig folgende Hypnotika eingesetzt werden: Benzodiazepine, Benzodiazepinrezeptoragonisten sowie sedierende Antidepressiva und Antihistaminika (Nissen et al., 2014; Riemann et al., 2017). Eine Wirksamkeit ist bei den genutzten Medikamentengruppen für die Kurzzeittherapie nachgewiesen (Buscemi et al., 2007; Nissen et al., 2014), was auch an einem grundsätzlichen Mangel an Langzeit-Studien liegt. In den letzten Jahren lässt sich ein Rückgang der Hypnotikaverschreibungen beobachten, was in Anbetracht der hohen Zahl an Benzodiazepin-Abhängigkeiten als positive Entwicklung zu werten ist (Nissen et al., 2014). Es werden nun vermehrt sekundäre Schlafmedikamente sowie Nicht-Benzodiazepin-Agonisten (Z-Substanzen) verordnet (Hoffmann, 2013). Als sekundäre Schlafmedikamente können sedierende Antidepressiva, wie z. B. Trazodon oder Amitriptylin, genannt werden (Nissen et al., 2014). Dies erscheint insofern sinnvoll, als die Komorbiditätsraten mit anderen psychiatrischen Störungen hoch sind (Baglioni et al., 2014; Schlack et al., 2013). Z-Substanzen,

wie Zolpidem und Zopiclon, weisen ein im Vergleich zu Benzodiazepinen geringeres Abhängigkeitspotential und eine geringere Toleranzentwicklung auf, wobei ein Behandlungszeitraum von über vier Wochen auch hier nicht empfohlen wird (Nissen et al., 2014; Yue et al., 2023), wobei diese Empfehlung in aktuellen Forschungsarbeiten diskutiert wird (Kunz, 2021). Die neuere Medikamentengruppe der Orexin-Rezeptor-Antagonisten ist als Langzeitmedikament geeignet, verbessert das Schlafprofil und die Tagesfunktionsfähigkeit und ist demzufolge eine sichere Alternative zu gängigen Schlafmedikamenten (Kunz et al., 2023; Mignot et al., 2022; Yue et al., 2023).

Als intensiv erforscht und wirksam haben sich verhaltenstherapeutische Ansätze erwiesen, insbesondere im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes (Okajima et al., 2011). Am relevantesten sind hierbei Methoden aus der kognitiven Verhaltenstherapie, die gemäß der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften als Mittel der ersten Wahl gelten (Riemann et al., 2017). Positiv ist bei dieser Behandlungsform vor allem die Langzeitwirkung, wohingegen der hohe zeitliche und personelle Aufwand als Nachteil eines derartigen Konzepts anzuführen ist.

Im Rahmen der Behandlung der Insomnie sollte stets auch eine psychoedukative Vermittlung von Schlafhygiene-Maßnahmen erfolgen. Hierzu zählt auch eine gezielte Regulation von Tageslicht und künstlichem Licht. Erst bei stärkerer Erkrankungsschwere und hohem Chronifizierungsgrad sollten weitere Maßnahmen eingeleitet werden (Riemann et al., 2017). Eine nicht-invasive, nicht-medikamentöse, niedrigschwellige und vergleichsweise kostengünstige Behandlungsmethode stellt die Lichttherapie dar, die aktuell noch vermehrt bei anderen psychischen Störungen, wie der circadianen Rhythmusstörung oder auch der majoren Depression, eingesetzt wird (Golden et al., 2005; van Maanen et al., 2016). Die aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit von Lichttherapie bei Insomnie ist heterogen, wobei sich gute Ergebnisse für ältere Patient:innengruppen sowie Patient:innen mit Sleep-Onset Insomnie und Early-Morning-Awakening-Insomnie finden lassen (Cahan & Abbott, 2020; Lack et al., 1996; Lack & Wright, 2007; van Maanen et al., 2016). Die große Heterogenität der Untersuchungsdesigns schränkt jedoch die Aussagen zur Wirksamkeit von Lichttherapie ein.

## **1.2 Licht und Gesundheit**

Bereits seit Beginn der Menschheitsgeschichte beeinflusst Licht die menschliche Physiologie und Psychologie auf vielfältige Weise. Licht ist ausschlaggebend für die evolutionäre Entwicklung des Menschen. So entwickelte sich im Laufe der Zeit ein fein abgestimmtes

biologisches System, das alle Körperprozesse, vom Schlaf-Wach-Rhythmus bis hin zur Zellaktivität, beeinflusst, was die Relevanz einer intakten Synchronisation zwischen der inneren Uhr und der Außenwelt deutlich macht (Czeisler et al., 1989; Czeisler & Gooley, 2007). Durch die Entwicklung und Etablierung von künstlichem Licht haben sich die Auswirkungen von Licht auf unterschiedliche physische und psychische Prozesse jedoch radikal verändert. Die Menschen kommen in ihrem Alltag kaum in Kontakt mit Sonnenlicht und stehen gleichzeitig unter ständiger Beleuchtung, die wenig mit den natürlichen Lichtspektren zu tun hat. Hinzu kommen Flüge über Zeitzonen hinweg, Schichtarbeit und ein verändertes Sozialverhalten. Es ist anzunehmen, dass sich dies auch auf das menschliche circadiane System und Schlafverhalten auswirkt.

### 1.2.1 Anatomischer Aufbau und Organisation des circadianen Systems

Der circadiane Rhythmus ist eine endogene, biologische Oszillation mit einer Frequenz von ungefähr 24 Stunden unter konstanten Bedingungen (*freilaufend*). Das Wort circadian kommt vom lateinischen *circa dies*, was ‚ungefähr ein Tag‘ bedeutet. Dieser circadiane Rhythmus lässt sich durch seine Periodenlänge, Phasenlage und Amplitude beschreiben. Die Amplitude ist die Intensität des circadianen Rhythmus als halbe Distanz vom Maximum zum Minimum des Rhythmus (Roenneberg & Merrow, 2016). Die Periodenlänge beschreibt den zeitlichen Abstand von einem Zustand innerhalb des circadianen Zyklus bis zum erneuten Auftreten dieses Zustandes, z. B. die Zeit von einem DLMO bis zum nächsten DLMO (Czeisler & Gooley, 2007; Gronfier et al., 2007). Hierbei wird zwischen der vom Gehirn vorgegebenen endogenen Periode ( $\tau$ ) und der Periode des Licht-Dunkel-Rhythmus, mit dem  $\tau$  synchronisiert ist, unterschieden (Gronfier et al., 2007). In den vielfach replizierten Höhlenstudien von Kleitman (1938) und Siffre (1938) sowie in sich anschließenden Studien wurde eine Periodenlänge des menschlichen endogenen Rhythmus von ca. 24,2 h festgestellt (Czeisler et al. 1999). Ohne Umweltinformationen würde sich das menschliche circadiane System demnach immer weiter von den Rhythmen der Umwelt entfernen. Menschliche circadiane Rhythmen sind allerdings auf exakt 24 Stunden synchronisiert, wenn sie unter natürlichen Bedingungen, das heißt dem Einfluss von *Zeitgebern* (terminus technicus), stehen (*entrainment*) (Roenneberg & Merrow, 2016). Das zeitliche Verhältnis dieser beiden Rhythmen wird als Phasenbeziehung bezeichnet, die bei hoher Synchronität als stabil angesehen wird (Gronfier et al., 2007). Die Phasenlage gibt an, an welchem Punkt der Periode sich das System gerade befindet, wobei das

Temperaturminimum häufig als Zeitpunkt 00 Uhr definiert wird (Czeisler & Gooley, 2007; Roenneberg & Merrow, 2016).

Bei Säugetieren wird der circadiane Rhythmus durch eine endogene Uhr, die sich im anterioren Hypothalamus befindet, hierarchisch reguliert (Mohawk et al., 2012; Welsh et al., 2010). Es handelt sich hierbei um den suprachiasmatischen Nucleus (SCN). Dieser moduliert fast alle bis zum jetzigen Zeitpunkt untersuchten biologischen, physiologischen und psychologischen Variablen über komplexe autonome und periphere Feedbackschleifen (Mohawk et al., 2012). Die Anpassung an die Umweltbedingungen und die untereinander stattfindende Synchronisation erfolgen über den SCN mittels neuronaler und humoraler Informationsvermittlung (Cipolla-Neto & Amaral, 2018; Czeisler & Gooley, 2007; Reiter, 1991). Hierbei spielt das in der Epiphyse (Glandula pinealis) gebildete Hormon Melatonin, das vielfältige Wirkungen im gesamten Körper hat, eine entscheidende Rolle (Cipolla-Neto & Amaral, 2018; Reiter, 1991). Es zeigt eine deutliche, und vergleichsweise stabile, circadiane Rhythmik (Reiter, 1991). Die Synthese und Sekretion des Melatonins wird durch den SCN tagesrhythmisch gesteuert und steigt zu den Abendstunden hin an (Arendt, 1998; Reiter, 1991). Der bedeutendste inhibierende *Zeitgeber* von Melatonin ist Licht, sodass eine direkte Abhängigkeit zwischen der Dauer der Melatoninsekretion und der Photoperiode besteht (Arendt, 1998; Prayag et al., 2019). Neben zahlreichen physiologischen Funktionen weist Melatonin starke chronobiotische Eigenschaften auf, zu denen die Steuerung der circadianen Rhythmen von biologischen Funktionen, wie z. B. der Schlaf-Wach-Rhythmus, zählen (Arendt & Skene, 2005). Melatonin wird als Chronobiotikum bezeichnet, da es imstande ist, die Phasenlage und Amplitude des circadianen Systems zu beeinflussen sowie eine fehlende kurz- und langzeitige Synchronisation herzustellen (Arendt & Skene, 2005; Cardinali, 2019). Exogenes Melatonin führt bei Patient:innen mit Insomnie zu einer Erhöhung der REM-Schlaf-Anteile, einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit am Tag, Erhöhung der REM-Schlaf-Kontinuität und einer Verstärkung des Temperaturabfalls in der Nacht (Kunz et al., 2004).

Pathologische Veränderungen der circadianen Rhythmik sind in vielen weiteren psychiatrischen Störungen auffällig, wie z. B. der Bipolaren Störung, der Schizophrenie, der Depression und zahlreichen Schlafstörungen (Jagannath et al., 2013). Die Veränderungen der menschlichen ‚inneren Uhr‘ und mögliche Einflussfaktoren zu erforschen, ist dementsprechend ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zum Verständnis der Pathophysiologie und zur erfolgreichen Behandlung psychiatrischer Störungen.

### 1.2.2 Der Einfluss von Licht auf das circadiane System

Wie bereits erwähnt, ist Licht einer der elementarsten natürlichen *Zeitgeber* des Schlaf-Wach-Rhythmus, dem bekanntesten und wahrnehmbarsten circadianen Rhythmus des Menschen (Cajochen et al., 2005; Roenneberg & Merrow, 2016). Hierbei spielen Intensität, Dauer und Zeitpunkt der Lichteinstrahlung eine entscheidende Rolle (Berson et al., 2002; Vetter et al., 2019). Licht beeinflusst die Aktivität des SCN über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) des Auges, der aus retinalen Ganglionzellen besteht, und kann so Einfluss auf den circadianen Rhythmus nehmen (Gooley et al., 2003). Beim Menschen werden die Lichteffekte auf den circadianen Rhythmus und den Schlaf über die Retina mediiert. Die Lichtinformationen der Photopigmente der Stäbchen, Zäpfchen und des Photopigments Melanopsin (Provencio et al., 2000), das von den intrinsischen photosensitiven retinalen Ganglionzellen (ipRGCs) ausgeschüttet wird, werden integriert und in verschiedene Hirnareale projiziert. Dies betrifft auch Areale, die für Erregung und Aktivierung verantwortlich sind (ARAS), und den SCN im Hypothalamus, wobei die genauen Schaltkreise noch wenig erforscht sind (Berson et al., 2002; Gooley et al., 2003; R. Lucas, 2012; Vetter et al., 2019). Die Neuronen des SCN synchronisieren sich in Abhängigkeit von der Lichteinstrahlung (Inagaki et al., 2007). Der SCN projiziert unter anderem zum ventrolateralen preoptischen Nucleus (VLPO), der schlaffördernde Neuronen beinhaltet, die durch Licht inhibiert werden können und zusätzlich direkten Input der ipRGCs erhalten (Saper et al., 2005). Die genannten Strukturen spielen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung von Wachheit und Schlaf, im Sinne des „Flip-Flop“ Modells. Hierbei inhibiert der VLPO Kerne im ARAS (unter anderem den Locus coeruleus (LC)), was als Reaktion auf Lichteinstrahlung durch Veränderungen der neuronalen Aktivität zur erhöhten kortikalen Erregung führt (Saper et al., 2005).

Wie bereits erwähnt, verlaufen wesentliche Bahnen über die ipRGCs zum SCN, sodass diese einen starken Einfluss auf die innere Uhr des Menschen haben und eine zentrale Schaltstelle für die Weitergabe der photischen Informationen darstellen (Gooley et al., 2003). Die ipRGCs haben die höchste spektrale Sensitivität bei kurzwelligem („blauen“) Licht mit 480 nm, weshalb bei diesem Spektrum auch der größte aktivierende Effekt zu erwarten ist (R. Lucas, 2012; R. J. Lucas et al., 2001; Park et al., 2011).

Johnson et al. (1988a) haben festgestellt, dass Läsionen des RHT zwar in einem freilaufenden circadianen Rhythmus, aber keinem Verlust der Sehkraft resultieren (Johnson et al., 1988), wohingegen eine Läsion des optischen Nervs zu Blindheit und einem freilaufenden circadianen Rhythmus führt (Czeisler et al., 1995). Auch bei blinden Menschen, bei denen die

ipRGC funktionstüchtig sind, kommt es zu einem Abfall des Melatoninspiegels nach einem Lichtimpuls (Czeisler et al., 1995). Es kann somit von einer anatomischen und funktionalen Unterschiedlichkeit dieser Pfade ausgegangen werden. Dennoch ist zu betonen, dass die ipRGC nicht nur für ‚nicht-sichtbare‘ Lichteffekte, d. h. Melatoninsuppression, Phasenverschiebung und Aktivierung, verantwortlich sind, sondern über Projektionen zum primären visuellen Cortex auch einen Anteil am Sehen haben (Spitschan et al., 2017).

Der Einfluss von Licht auf die Phasenlage des circadianen Rhythmus ist abhängig von dem Zeitpunkt der Lichtexposition, was mittels der Phase Response Curve (PRC) dargestellt werden kann (Czeisler et al., 1989). Diese beschreibt die Größe der Phasenverschiebung bei Lichtexposition in einer spezifischen circadianen Phase in Bezug auf den gesamten circadianen Zyklus (Khalsa et al., 2003). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 2 dargestellt. Hierbei können insbesondere die Phasenlage und die Amplitude als beschreibende Parameter angesehen werden (Czeisler & Gooley, 2007; Khalsa et al., 2003).

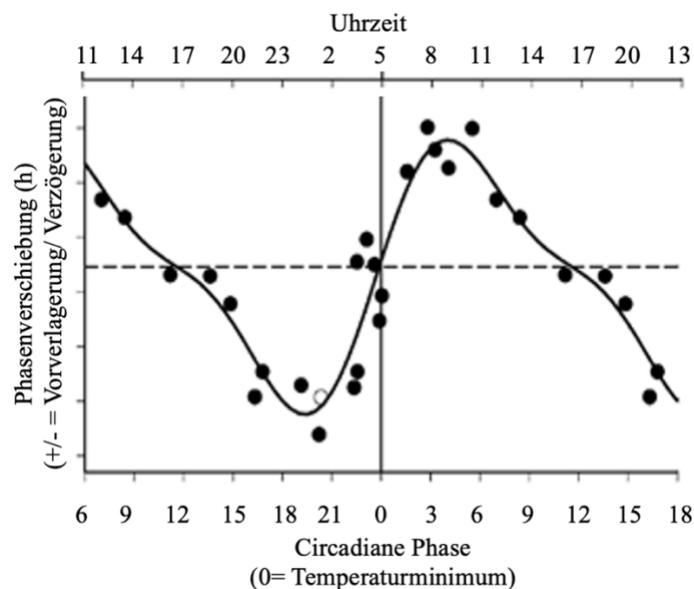


Abbildung 2: Die menschliche PRC einer 6.5 h Lichtexposition mit weißem Licht, bei dem sich je nach Zeitpunkt der Lichtexposition unterschiedliche phasenverschiebende Effekte zeigen. Das Temperaturminimum um 5 Uhr wurde als circadianer Phasenmarker verwendet. Adaptiert nach Khalsa et al. (2003).

In den 1980er Jahren wurde von mehreren Forschungsteams der phasenverschiebende Effekt von Licht auf den menschlichen circadianen Rhythmus untersucht. Czeisler et al. (1989) stellten fest, dass eine fünfstündige Lichtexposition um das Temperaturminimum herum zu einer Phasenverschiebung von zwölf Stunden (Typ 0 Verschiebung) führt. In einer Studie von

Rosenthal et al. (1990) zeigte sich, dass der circadiane Rhythmus durch frühmorgendliche Lichtexposition um zwei Stunden nach vorne verschoben werden kann (Rosenthal et al., 1990). Diese Ergebnisse wurden mit einer geringeren Lichtintensität (100 lx) in weiteren Studien erfolgreich repliziert (Zeitzer, 2000). Dahingegen führen abendliche und nächtliche Lichtexposition, die besonders für Schichtarbeit hohe Relevanz hat, zu einer Phasenverzögerung (Bjorvatn et al., 1999; Khalsa et al., 2003). Zusammenfassend kommt es zu einer Phasenverzögerung, wenn Licht spät am subjektiven Tag oder in der frühen Nacht verabreicht wird, sodass der DLMO später stattfindet, während es zu einer Phasenvorverlagerung kommt, wenn Licht spät in der Nacht oder früh am Tag gegeben wird und der DLMO daraufhin früher eintritt (Khalsa et al., 2003; St. Hilaire et al., 2012). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 2 nachvollziehbar dargestellt. Zur Erfassung der circadianen Phase ist es sinnvoll, den DLMO zu betrachten, da dieser der reliabelste Marker des circadianen Systems ist (Lewy & Sack, 1989). Durch die Messung des Melatoninlevels über zeitlich eng getaktete Speichelproben kann der DLMO berechnet werden (Klerman et al., 2002; Lewy & Sack, 1989). Neuere Methoden ermöglichen die Erfassung des DLMO sogar über eine einzelne Blutprobe (Wittenbrink et al., 2018).

In einer Vielzahl von Studien hat sich gezeigt, dass phasenverschiebende und aktivierungssteigernde Effekte in linearem Zusammenhang mit der Melatoninsuppression stehen (Cajochen et al., 2011; Chellappa, Steiner, et al., 2011; Lockley et al., 2003; Nowozin et al., 2017). Lichtexposition in der Nacht und am späten Abend hat einen suppressiven Effekt auf das Plasma-Melatoninlevel und folgt einer dosisabhängigen Kurve (Cajochen et al., 2005; Chellappa, Gordijn, et al., 2011; Zeitzer et al., 2000). Hier ähnelt die Sensitivität der Suppression, der der Phasenverschiebung bezogen auf Dauer, Intensität und spektraler Charakteristika der Lichtexposition, die der Sensitivität von Melanopsin gleicht (Lockley et al., 2003; Thapan et al., 2001; Zeitzer et al., 2000). Diese Studien legen nahe, dass die erhöhte Aktivität und Erregung nach stattgefundenen Lichtexposition in der Nacht auf die Veränderung des Melatoninspiegels zurückzuführen ist.

Aktuelle Arbeiten zeigen zunehmend, dass diese beiden Effekte voneinander zu trennen sind und Phasenverschiebung sowie aktivierende Effekte ohne eine Veränderung des Plasmamelatoninspiegels stattfinden können, beispielsweise wenn die Lichtexposition am Tag erfolgt (Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016).

In einigen Studien wurde zusätzlich die Wirkung von Licht auf die Amplitude untersucht (Cahan & Abbott, 2020; Jewett et al., 1991). Bei Nagetieren konnte die Amplitude

und Verlässlichkeit des circadianen Rhythmus durch eine Lichtexposition zur Mittagszeit verstärkt werden (Bano-Otalora et al., 2021; Dauchy et al., 2016, 2019). Dijk et al. (2012) wiesen in einer unter konstanten Bedingungen durchgeführten Studie nach, dass eine andauernde konstante Raumbelichtung von 90-150 Lux (lx) zu einer Reduzierung der circadianen Amplitude führt. Des Weiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass bei einer reduzierten circadianen Amplitude die Aktivierung und Performanz linear mit der Wachheit abnimmt und der homöostatische Prozess S gegenüber dem Prozess C überhandnimmt (Dijk et al., 2012). Die Vermutung liegt nahe, dass der circadiane Rhythmus durch eine präzise eingesetzte Lichtexposition gestärkt werden kann, sodass Aktivierung und Performanz durch einen gesteigerten circadianen Druck über den Tag hinweg aufrechterhalten bleiben. Besondere Relevanz hat die Verstärkung und Stabilisierung des circadianen Rhythmus bei vulnerablen Bevölkerungsgruppen, wie älteren Personen, die tendenziell weniger Licht ausgesetzt sind (Cahan & Abbott, 2020; Obayashi et al., 2012), oder Patient:innen mit Insomnie, die auf Grund ihres gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus von einem hohen Leidensdruck berichten (Lack et al., 2017; Lack & Wright, 2007). Beide Gruppen weisen ein instabiles circadianes System auf (S. A. Brown et al., 2011; Cahan & Abbott, 2020; Cajochen et al., 2006; Hajak et al., 1995; Lack et al., 2008; Riemann et al., 2002). Ein Hinweis hierauf ist die Entdeckung, dass Patient:innen mit Insomnie einen reduzierten nächtlichen Melatoninspiegel haben (Hajak et al., 1995; Riemann et al., 2002). Die positiven Effekte von Lichtexposition zeigen sich besonders deutlich in einem stabileren Schlaf-Wach-Rhythmus, der nicht auf eine veränderte Phasenlage zurückzuführen ist, sowie einem veränderten zentralnervösen Aktivierungsniveau (Chellappa, Steiner, et al., 2011; Hansen et al., 1987; Wams et al., 2017). Es kann vermutet werden, dass ein gestärkter circadianer Rhythmus bei Patient:innen mit Insomnie zu einer Unterdrückung des starken homöostatischen Schlafdrucks durch die Schlafdeprivation führt und so die Leistungsfähigkeit im Laufe des Tages aufrechterhalten werden kann.

Studienergebnisse, bei denen die Unabhängigkeit von Melatoninsuppression und einer Erhöhung des Aktivierungsniveaus herausgearbeitet wurde (Rahman et al., 2018; Regente et al., 2017; Sahin et al., 2014), verdeutlichen, dass die alleinige Melatoninsuppression kein geeigneter Indikator ist, um die Veränderung des circadianen Rhythmus bei Lichtexposition am Tag abzubilden. Bis dato gibt es keinen einheitlichen Goldstandard zur Messung der circadianen Amplitude. Aufgrund der fehlenden Messmethode zur Darstellung der Amplitudenveränderungen des circadianen Systems wird in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf die Veränderungen der zentralnervösen Aktivierung durch Lichtexposition gelegt. In sich

anschließenden Studien sollte ein verstärkter Fokus auf der Messung und Untersuchung der circadianen Amplitude liegen.

Es wird der akute Bedarf an Forschung zu den Auswirkungen von Lichtexposition auf physiologische Parameter und den sich daraus ergebenden klinischen Implikationen deutlich.

### **1.2.3 Aktivierende Effekte von Licht**

Die Effekte von Licht auf die circadiane Rhythmik, insbesondere Phasenverschiebung und Entrainment, wurden vergleichsweise häufig untersucht, wohingegen die akut erregenden Effekte von Licht seltener betrachtet wurden. Neben der erregenden Wirkung von Licht über indirekte Projektionen des aufsteigenden aktivierenden Systems (ARAS) (Cajochen et al., 2000; Lockley et al., 2006), gibt es starke Evidenz für die Beeinflussung von Affekt, Kognition, Leistung und Schlaf (Chellappa, Gordijn, et al., 2011; Chellappa, Steiner, et al., 2011; Münch et al., 2006; Vandewalle et al., 2011).

Dass Licht einen aktivierenden Effekt auf das zentrale Nervensystem haben kann, zeigten bereits erste Studien von Rosenthal et al. (1984), die bei der Untersuchung der saisonalen affektiven Störung (SAD) unter Lichttherapie eine anhaltende Hyperaktivität bei einigen Patient:innen feststellten. Seitdem wurde diese Forschung ausgeweitet auf unterschiedliche Schlafstörungen, Lichtcharakteristika und Behandlungspläne.

Die Wirkung von Licht auf das Erregungssystem ist ein häufig genutzter Indikator, um die Effektivität von Lichtexposition zu erfassen. Aktuell werden hierfür meist subjektive Fragebögen zur Erhebung von Schläfrigkeit, Wachheit und Aufmerksamkeit verwendet. Objektive Messmethoden sollten in Zukunft vermehrt eingesetzt werden. Hierzu zählen der psychomotorische Vigilanztest (PVT) oder psychophysiologische Maße, wie das EEG (Cajochen, 2007). Bei diesen ist die hohe zeitliche Auflösung ein bedeutender Vorteil, da sich nur auf diese Weise kurzfristige Veränderungen des Aktivierungsniveaus messen lassen. In der Mehrheit der Studien wird die erregende Auswirkung von nächtlicher Lichtexposition zu einem Zeitpunkt untersucht, an dem der circadiane Schlafdruck maximal ist. Hier sind die stärksten erregenden und phasenverschiebenden Effekte zu finden (Cajochen et al., 2000; Khalsa et al., 2003; Lewy et al., 1992; St Hilaire et al., 2012; Zeitzer et al., 2000). Wie bereits oben in Bezug auf die Phasenverschiebung erwähnt, wird auch bei den erregenden Effekten von nächtlichem Licht zumeist von Melatoninsuppression als Ursache ausgegangen, auch wenn diese Befunde aktuell diskutiert werden (Phipps-Nelson et al., 2003; Rahman et al., 2018; Regente et al., 2017; Sahin et al., 2014).

Die einen kausalen Zusammenhang zwischen Erregung und Melatoninsuppression widerlegenden Ergebnisse erklären auch die am Tag gefundenen Effekte von Licht, wenn die Melatoninproduktion minimal ist (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Rüger et al., 2006; Vandewalle et al., 2006). In anderen Studien hingegen wurde kein aktivierender Effekt durch eine Lichtexposition am Tag gefunden (Badia et al., 1991; Lok, Smolders, et al., 2018; Segal et al., 2016). Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse sind die große Heterogenität der Studiendesigns, die sich hinsichtlich der Personengruppen, der Länge der Bestrahlung und der Lichtintensitäten unterscheiden, sowie die meist subjektiven Messmethoden (Lok et al., 2018). In einer Untersuchung von de Zeeuw et al. (2019) konnte der stärkste aktivierende Effekt einer Lichtexposition bei einer geringen Lichtintensität von 100 lx gefunden werden, was durch eine mögliche Adaptation der menschlichen biologischen Systeme an eine dunkle Umwelt erklärt wird. Es scheint notwendig zu sein, vielfältige Messmethoden und Studiendesigns zu nutzen, um die erregenden Effekte von Licht zu untersuchen. Von besonderer Relevanz ist es, die verwendete Methodik eindeutig zu beschreiben und genau zu differenzieren, unter welchen Bedingungen Effekte auftreten, damit die gefundenen Ergebnisse für die Entwicklung von effektiven Interventionsmethoden genutzt werden können.

#### **1.2.4 Veränderungen des Aktivierungsniveaus im PVT**

Der PVT ist, neben dem Wach-EEG, ein weiteres objektives Messverfahren zur Bestimmung von Vigilanz und Erregung. Vigilanz beschreibt die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit für eine längere Zeit aufrechtzuerhalten (Oken et al., 2006). Der PVT ist der meistgenutzte neurobehaviorale Test in der Schlafforschung (Dorrian, 2004). Die Testergebnisse bilden den Grad der Aktivierung und Aufmerksamkeit ab und sind ein sensibles Testinstrument, um die Auswirkungen eines Schlafdefizits darzustellen (Dinges et al., 1997). Spezifisch wird hier mittels hoher Reizdichte die Daueraufmerksamkeit in Form von psychomotorischer Reaktionsfähigkeit erfasst, die unter Schlafrestriktion, d. h. bei erhöhtem homöostatischen Schlafdruck, abnimmt. Zusätzlich kommt es bei gesunden Probanden unter erhöhtem homöostatischem Schlafdruck vermehrt zu Aufmerksamkeitseinbrüchen (=Lapses) mit einer Reaktionszeit (RT) >500ms und falschen Aufgabenstarts (RT <150ms) (Dinges et al., 1997; Lim & Dinges, 2008). Die Steigerung der zentralnervösen Aktivierung unter Lichtexposition zeigt sich in verschiedenen Untersuchungen auch an veränderten Ergebnissen im PVT, im Sinne einer Verkürzung der RT während der Bestrahlung sowohl am Tag als auch in der Nacht

und am späten Abend (Badia et al., 1991; Chellappa, Steiner, et al., 2011; Phipps-Nelson et al., 2009). Die Effekte der Lichtexposition fallen besonders stark bei Schlafdeprivation und mentaler Fatigue aus (Phipps-Nelson et al., 2003; Smolders et al., 2012). Bei diesen Studien fehlt jedoch die Analyse von anhaltenden Effekten nach der Lichtexposition.

Bei gesunden Probanden zeigt sich im 24 h-Verlauf eine erhöhte Performanz im PVT am Abend zwischen 18 und 21 Uhr, während der WMZ (de Zeeuw et al., 2018; Shekleton et al., 2013). Bei einem Vergleich der Ergebnisse von gesunden Probanden mit jenen von Patient:innen mit Insomnie ist eine reduzierte Daueraufmerksamkeit bei der Patient:innengruppe erkennbar, wie auf Grund der symptombedingten Schlafdeprivation zu erwarten ist (Edinger et al., 2008). Die Befunde sind jedoch inkonsistent, da es auch Studien gibt, in denen keine Unterschiede festgestellt werden konnten (Shekleton et al., 2010). Die Hypothese, dass das vorhandene Hyperarousal zu verbesserten Ergebnissen in neurobehavioralen Tests führt, konnte bis dato nicht bestätigt werden. Die Ursache hierfür könnte darin bestehen, dass ein Hyperarousal nicht nur zu geringerer abendlicher Müdigkeit, sondern auch zu erhöhter Erschöpfung und Fatigue führt (Shekleton et al., 2010). Diese Zustände können ebenfalls geringere Werte in kognitiven Performanztests auslösen (Lamond et al., 2005). Die validierte fünfminütige Version des PVT ist geeignet, um die neurobehaviorale Performanz in gleichem Maße zu erheben wie die 10-minütige Version des PVT (Roach et al., 2006).

### **1.2.5 Licht und Insomnie**

Aktuell liegen gemischte Befunde für die Wirksamkeit von Lichttherapie bei unterschiedlichen Schlafproblemen vor. Eine Meta-Analyse von Van Maanen (2006) zeigt, dass mittlere Effektstärken von Lichttherapie bei Insomnie und circadianen Rhythmusstörungen (CRSD) vorliegen, wobei eine höhere Lichtintensität einen größeren Effekt hat, vor allem bei circadianen und insomnischen Symptomen. Auf Grund der großen Heterogenität der inkludierten Studien bedarf es hier allerdings weiterer Untersuchungen, besonders von moderierenden Variablen auf diesen Zusammenhang. Eine groß angelegte Studie mit >10 000 Personen zeigt, dass eine geringe Aussetzung gegenüber Tageslicht die Wahrscheinlichkeit für insomnische Symptome und Müdigkeit erhöht (Leger et al., 2011). Eine Lichtexposition am Tag konnte bei älteren Patient:innen mit Insomnie die Schlafeffizienz, Schlafdauer und Einschlaf latenz erhöhen, wofür eine verstärkte circadiane Amplitude als Erklärungsansatz herangezogen wird (Cahan & Abbott, 2020; M. Figueiro et al., 2014). Es zeigt sich ein deutlich

positiver Effekt von morgendlicher Lichtexposition auf Sleep-Onset-Insomnia, während abendliche Lichtexposition bei Early-Morning-Awakening-Insomnia wirksam zu sein scheint, da diese Schlafstörungen durch einen verschobenen circadianen Rhythmus gekennzeichnet sind (Lovato & Lack, 2013). Die genauen Mechanismen, die diesen Ergebnissen zugrunde liegen, sind noch unklar, weswegen neurologische Grundlagenforschung einen wesentlichen Schlüssel für ein tieferes Verständnis der Wirkweise von positiven Effekten der Lichtexposition auf insomnische Symptome darstellt.

## **1.3 Wach-Elektroenzephalografie**

### **1.3.1 Physiologische Grundlagen und Durchführung**

Die Elektroenzephalografie (EEG) zeichnet die elektrische Aktivität des Gehirns an der Schädeloberfläche auf. Erste Untersuchungen dazu stammen von Hans Berger aus dem Jahr 1929 (Berger, 1929). Seitdem ist das EEG die meistgenutzte Methode zur Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie des Gehirns.

Bei den im EEG abgeleiteten Potenzialen handelt es sich um Summationspotenziale exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potenziale von größeren kortikalen Neuronengruppen. Dieses elektrische postsynaptische Potenzial verteilt sich extrazellulär auf einen weiten Bereich, sodass es möglich ist, innerhalb der Hirnrinde ein ganzes Feld von Potenzialdifferenzen zu messen— das kortikale Feldpotential (Im, 2018). Es wird im EEG somit nicht die Aktivität jeder einzelnen Nervenzelle des Gehirns registriert, sondern angesichts der großen Zahl dieser werden große Neuronenverbände in Summe aufgezeichnet. Ein hinreichend starkes Feldpotential bildet die Grundlage des an der Kopfoberfläche zu registrierenden EEG-Signals. Da besonders die senkrechten Nervenzellen ausschlaggebend für das EEG sind, kann davon ausgegangen werden, dass die großen, senkrechten Pyramidenzellen die bedeutendsten Potenzialquellen der Hirnrinde sind (Wehrli & Both, 2003). Damit es zu kortikalen Potenzialen kommen kann, bedarf es der Afferenzen von subkortikalen Kernstrukturen. Hierbei spielt der Thalamus eine entscheidende Rolle, der wiederum der *Formatio reticularis* unterliegt. Das EEG steht demnach über diese Strukturen unter dem Einfluss aller Afferenzen des zentralen Nervensystems sowie unter rückgekoppelten Efferenzen von motorischen Systemen (Wehrli & Both, 2003).

Mittels Oberflächen Elektroden lässt sich die elektrische Aktivität der Neuronenverbände ableiten. Die genaue Elektrodenposition wird über das 10-20-System

definiert (Jasper, 1958). Hierbei wird die Strecke von Nasion zu Inion entlang der Schädeldecke und von einem präaurikulären bis zum anderen präaurikulären Punkt jeweils als 100% definiert. Von hier aus werden die Elektrodenpositionen in 10% bzw. 20% Schritten festgelegt. Durch dieses System sind die relativen Abstände der Elektroden unabhängig von der individuellen Kopfgröße. Um Übergangswiderstände zu reduzieren, wird die Haut vor der Positionierung der Elektroden mit einer alkoholischen Lösung entfettet und einer Peelingpaste aufgeraut sowie der Elektrodenkopf mit einer leitfähigen Paste gefüllt. Die Potenzialdifferenzen werden dann über Differentialverstärker zwischen einer differentiellen und einer Referenzelektrode erfasst, wobei die Ableitung hierbei bi- oder unipolar erfolgen kann (Wehrli & Both, 2003). Die Auswertung kann sowohl qualitativ, mittels visueller Auswertung, als auch quantitativ stattfinden. In der Neurologie und der Schlafmedizin erfolgt ein Großteil der Analysen noch über qualitative Methoden z. B. bei der Schlafstadienbestimmung (Im, 2018), und visuell quantitativ durch Auszählen der Wellenmaxima. Die Powerspektralanalyse innerhalb definierter Frequenzbänder ist die genaueste Methode zur Quantifizierung des EEGs und wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Die spektrale Power bezeichnet dabei den Anteil eines definierten Frequenzbandes am Gesamtsignal. Das EEG-Signal wird mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) von einem Zeit-Amplituden-Abschnitt in einen Frequenz-Amplituden-Abschnitt umgewandelt (Im, 2018; Wehrli & Both, 2003). Ein Nachteil ist hierbei der Verlust der zeitlichen und phasischen Informationen (Hooper, 2005; Schwibbe et al., 1981). Zumeist wird nur das Frequenzspektrum kurzer, artefaktfreier EEG-Epochen betrachtet. Unterschieden werden kann die absolute Power einer Frequenz (in  $\mu V^2$ ) von der relativen Power (in %) eines Frequenzbandes.

Die individuelle Alpha-Peak-Frequenz (APF) ist eine weitere Analyseverfahren der Alpha-Aktivität und wird in der vorliegenden Untersuchung zusätzlich zur EEG-Alpha-Power bestimmt. Bei der APF handelt es sich um den Wert im Frequenzband der Alpha-Frequenz (8-13 Hz), bei dem die EEG-Power maximal ist (Klimesch, 1999).

## **1.4 EEG-Alpha-Wellen-Aktivität**

### **1.4.1 Grundaktivität des EEG**

Die erfasste Hirnstromaktivität wird in vier Frequenzbänder unterteilt. EEG-Alpha-Wellen haben einen Frequenzbereich von 8 bis 13 Hz, Beta-Wellen von 13.5 bis 30 Hz, Theta-Wellen von 4 bis 7.99 Hz, Delta-Wellen von 0 bis 3.99 Hz und Gamma-Wellen von  $>30$  Hz (American

Academy of Sleep Medicine, 2023; Zschocke et al., 2012). In der klinischen Elektroenzephalografie werden die Frequenzen allgemein als Potenzienschwankungen pro Sekunde angegeben und in den meisten Fällen durch Auszählen der Wellenmaxima bestimmt (Im, 2018; Zschocke et al., 2012). Die unterschiedlichen Frequenzbänder können mit unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen in Zusammenhang gebracht werden. Im Wachzustand sind besonders die Alpha- und Beta-Bänder von Interesse, während in der Schlafforschung zusätzlich den Theta- und Delta-Wellen eine zentrale Rolle zugeschrieben wird (Zschocke et al., 2012).

Bei ungefähr 86 % der Menschen ist die spontane Grundaktivität des Gehirns durch eine EEG-Alpha-Aktivität gekennzeichnet (Kubicki & Höller, 1980). Dieses Muster wird durch die rhythmische Tätigkeit der kortikalen Nervenzellen verursacht, deren Funktion noch nicht vollständig geklärt ist. Am deutlichsten sichtbar wird der Alpha-Grundrhythmus durch vollständige Reduzierung sensorischer Reize (z. B. durch Lidschluss) und umfangreiche Entspannung, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Vigilanz (Zschocke et al., 2012). Bei diesem Grundrhythmus besteht große inter- und geringe intraindividuelle Variabilität (Kondacs & Szabó, 1999). Typischerweise ist der Alpha-Grundrhythmus in den okzipitalen (bis parietalen) Ableitpunkten besonders betont, weswegen die Bestimmung des Wach-EEG-Typs zumeist anhand der Aktivität der Okzipitalregion erfolgt (Zschocke et al., 2012). Der Alpha-Grundrhythmus kann durch Augenöffnen oder mentale Vorstellung von visuellem Material inhibiert werden (Berger, 1929; Zschocke et al., 2012). Bei Augenschluss kann die Grundaktivität prompt erneut aktiviert werden, was als Berger-Effekt bezeichnet wird (Berger, 1929; Zschocke et al., 2012). Bei gesunden jungen Menschen liegt die EEG-Alpha-Frequenz typischerweise in einem Bereich zwischen 9.6 und 11.5 Hz (Klimesch, 1999).

Nicht bei allen Personen zeigt sich ein Alpha-Grundrhythmus. In wenigen Fällen treten Grundrhythmusvarianten auf, die nicht als pathologisch zu bewerten sind. Hierbei handelt es sich beispielsweise um ein Ausbleiben der Alpha-Aktivität oder eine Vermischung mit anderen Frequenzen (Zschocke et al., 2012). Die Prävalenzraten schwanken in der gesunden Bevölkerung, in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode, zwischen 3% und 15% (Kubicki & Höller, 1980; Markand, 1990). Des Weiteren kommt es im höheren Lebensalter zu einer Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität (Aurlien et al., 2004; Chiang et al., 2011; Scally et al., 2018). So wurden etwa ab dem 60. Lebensjahr eine Frequenzverlangsamung, Amplitudenabnahme sowie Verringerung der Reaktivität der EEG-Alpha-Aktivität beobachtet (Scally et al., 2018; Wehrli & Both, 2003). Vermehrt bei Frauen in höherem Lebensalter zeigt sich eine Zunahme der Beta-Wellen in der Hintergrundaktivität (Scally et al., 2018; Wehrli &

Both, 2003). Eine Verlangsamung oder Beschleunigung des EEG durch Vigilanzminderung oder -steigerung, die z. B. den Eintritt des Schlafes einläutet, ist nicht nur eine Abnahme der Frequenz der EEG-Alpha-Aktivität, sondern diese zeigt sich in einer grundsätzlichen Veränderung des EEG-Musters, das durch andere topografische Charakteristika und eine unterschiedliche zeitliche Dynamik gekennzeichnet ist (Zschocke et al., 2012).

#### **1.4.2 Veränderungen der EEG-Alpha-Aktivität**

Der beschriebene Alpha-Grundrhythmus stellt sich ab dem 16. Lebensjahr ein und ist von diesem Zeitpunkt an individuell konstant. Im höheren Lebensalter fällt die durchschnittliche Frequenz leicht ab, schwankt aber auch dann kaum mehr als 1 Hz ( $\pm 0.5$  Hz). Zudem können Seitendifferenzen des EEG auftreten, wobei hier die Alpha-Tätigkeit auf der rechten Hemisphäre mit höherer Amplitude und besserer Ausprägung deutlicher zu registrieren ist. Es wurde allerdings kein signifikanter Zusammenhang mit der Hemisphärendominanz gefunden (Zschocke et al., 2012). Eine Ursache für interindividuelle Variationen der Alpha-Amplitude könnte die Schädelknochendicke sein, auch wenn diese nur marginale Unterschiede ausmacht (Hagemann et al., 2008; Klimesch, 1999). Diese Seitendifferenz allein stellt allerdings keinen pathologischen Befund dar. Ein pathologischer Befund ist beispielsweise eine Verlangsamung der Frequenz unterhalb des Alpha-Frequenzbereiches (Zschocke et al., 2012). Abweichungen der APF und der EEG-Alpha-Power zeigen sich bei Parkinson-, Alzheimer-, Schizophrenie-, und Sucht-Patient:innen (Babiloni et al., 2021, 2021; Domino et al., 2009; Howells et al., 2018; Meghdadi et al., 2021). Es wurden Assoziationen zwischen einem veränderten Alpha-Grundrhythmus und Alkoholismus (Coutin-Churchman et al., 2006), Gehirntraumata (Roche et al., 2004) sowie Psychopharmakotherapie (Mucci et al., 2006) gefunden. Zu beachten ist die Abhängigkeit der Veränderung der Alpha-Aktivität von der Durchführungsart des Wach-EEGs. So kommt es bei Ableitungen mit geschlossenen Augen, die von EEG-Alpha-Aktivität dominiert werden, mit Abnahme der zentralnervösen Aktivierung zu einer Zunahme der Alpha-Aktivität (Barry et al., 2007; Marzano et al., 2007; Stampi et al., 1995). Bei Ableitungen mit geöffneten Augen, die vorrangig von Beta-Aktivität dominiert werden, zeigt sich hingegen ein umgekehrtes Bild bei der Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität (Barry et al., 2007; Marzano et al., 2007; Stampi et al., 1995). Zahlreiche endogene und exogene Faktoren können die individuelle Alpha-Aktivität beeinflussen. So kommt es unter erhöhtem Progesteron-Level im in der Lutealphase des Menstruationszyklus (Baker & Colrain, 2010) und bei erhöhtem Cortisolspiegel (Tops et al., 2006) zu einer Steigerung der Alpha-Aktivität. Mit zunehmender

Schläfrigkeit sowie Erschöpfung tritt bei geschlossenen Augen eine Abnahme und bei geöffneten Augen eine Zunahme der EEG-Alpha-Power auf (Cajochen et al., 1995; Dijk & Czeisler, 1995; Ng & Raveendran, 2007; Strijkstra et al., 2003). Akut hypnotische Effekte einer einmaligen Pharmakotherapie mit Melatonin lassen sich anhand einer Erhöhung der EEG-Alpha-Power im Wach-EEG darstellen (Cajochen et al., 1996, 1998a). Somit kann die Hypothese formuliert werden, dass die Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität ein Indikator für psychische und physische Erschöpfung/ Aktivierung sein könnte. Aufgrund der ausgeprägten Schlafdeprivation der Patient:innen mit Insomnie ist zu vermuten, dass diese eine erhöhte EEG-Alpha-Power mit geöffneten Augen zeigen. Tatsächlich konnte in zahlreichen Studien bestätigt werden, dass Patient:innen mit Insomnie eine veränderte Alpha-Grundaktivität aufweisen (Cervena et al., 2014; Schwabedal et al., 2016). Die Studienlage weist hierbei allerdings in keine spezifische Richtung und liefert konträre Ergebnisse (Colombo et al., 2016; Frase et al., 2019; Riedner et al., 2016).

Cervena et al. (2014) haben festgestellt, dass Patient:innen mit Insomnie eine erhöhte Frequenz im Alpha-EEG mit geschlossenen Augen aufweisen, was durch andere Studien bestätigt wurde (Ferri et al., 2014; Riedner et al., 2016; Zhao et al., 2021). Dies könnte ein weiterer Hinweis auf die erhöhte kortikale Erregung gemäß dem Modell des Hyperarousals der Patient:innen sein (Riemann et al., 2010; Van Someren, 2021).

Wie bereits erwähnt, führt eine Lichtexposition in der Nacht zu akut erregenden Effekten, die sich durch eine Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität darstellen lassen (Cajochen et al., 2000, 2005). Eine Lichtexposition am Tag führte in verschiedenen Studien zu heterogenen Ergebnissen. Mit geöffneten Augen zeigte sich bei Lockley et al. (2006) eine Erhöhung der EEG-Alpha-Power, während in anderen Studien mehrheitlich eine Reduzierung der EEG-Alpha-Power unter Lichtexposition festgestellt wurde (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016). Es gab auch Studien, in denen kein Effekt einer Lichtexposition am Tag auf die EEG-Alpha-Power gefunden werden konnte (Badia et al., 1991; Daurat et al., 1993; Lok, Smolders, et al., 2018; Rahman et al., 2014).

Insgesamt ist die Studienlage zur Alpha-Aktivität bei Patient:innen mit Insomnie heterogen. Ebenso gibt es differente Forschungsbefunde zu der Wirkung von Lichtexposition am Tag, was den Bedarf an zusätzlichen elektrophysiologischen Untersuchungen verdeutlicht.

### 1.4.3 Variationen des Wach-EEGs als Ausdruck circadianer und homöostatischer Modulation

Aeschbach et al. haben bereits 1997 die Veränderungen einzelner Frequenzbänder des Wach-EEGs im Zeitverlauf während eines 40-stündigen Schlafentzugs untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass das Wach-EEG, ebenso wie das Schlaf-EEG, circadianen und homöostatischen Modulationen unterliegt (Aeschbach et al., 1997, 1999). Im Theta-Frequenzband überwiegt vorrangig die homöostatische Modulation des Schlafdrucks, die insbesondere in den frontalen Ableitungen zu beobachten ist (Aeschbach et al., 1997, 1999; Cajochen et al., 1999). Erkennbar ist dies in Schlafentzugsstudien von Aeschbach et al. (1999) und Cajochen et al. (2000), die einen signifikanten Abfall der langsamen Frequenzbänder (1-7 Hz) sowie der Beta-Aktivität (13.5-30 Hz) bei geöffneten Augen über die Dauer des Wachseins feststellten. Es wird deutlich, dass die EEG-Power der Theta-, Delta- und Beta-Frequenzbänder ein wesentlicher Marker für die homöostatische Modulation zu sein scheint (Åkerstedt & Gillberg, 1990; Cajochen et al., 2002; Marzano et al., 2007). Demgegenüber steht die Veränderung der Alpha-Aktivität, die verstärkt einer circadianen Modulation unterliegt (Aeschbach et al., 1999; Cajochen et al., 1999, 2002; Marzano et al., 2007). In den sich an diese Entdeckungen anschließenden Studien fanden Cajochen et al. (2002) und Strijkstra et al. (2003) zusätzlich zur circadianen Modulation auch eine homöostatische Veränderung der EEG-Alpha-Power im Wach-EEG mit Veränderungen der EEG-Alpha-Aktivität über die Dauer des Wachseins. Diese Ergebnisse konnten durch Marzano (2007) insoweit bestätigt werden, dass ebenfalls circadiane und homöostatische Veränderungen in der EEG-Alpha-Aktivität festzustellen waren. Relevant bei der Betrachtung der frequenzspezifischen Veränderungen ist dabei die Art der Durchführung der Wach-EEGs, insbesondere für die Betrachtung der Alpha-Bänder. In Abhängigkeit davon, ob die Ableitung mit geschlossenen oder offenen Augen erfolgt, zeigen sich gegenteilige Variationen der EEG-Power (Marzano et al., 2007). Die Zunahme der EEG-Alpha-Power bei geöffneten Augen kann mit einer Abnahme der Aktivierung subkortikaler Hirnstrukturen (Hirnstamm, Hypothalamus, limbisches System) in Verbindung gebracht werden, die für die kortikale Aktivierung verantwortlich sind, da positive Assoziationen zwischen der zerebralen Durchblutung und der Alpha-Power vorliegen (Jann et al., 2010; Sadato et al., 1998).

Einige der genannten Hirnareale und neuronalen Netzwerke, wie das limbische System oder der Hirnstamm, einschließlich der Kerngebiete in der *Formatio reticularis*, stehen in direktem Zusammenhang zur allgemeinen Aktivierung und Erregung und spielen eine zentrale Rolle bei der Modulierung der elektrophysiologischen Aktivität (Liu et al., 2018; Sadato et al.,

1998; Saper et al., 2005). Weitere Hinweise auf die Variation des EEGs als Ausdruck der zentralnervösen Aktivierung sind dessen Veränderungen bei abendlicher Lichtexposition (Cajochen et al., 1998, 2005) oder nach der Gabe von Koffein (Bruce et al., 1986). Dabei wurde die zentralnervöse Aktivierung gesteigert, was anhand einer Abnahme der EEG-Theta- und Alpha-Power bei geöffneten Augen gezeigt werden konnte. Zudem bestehen enge Assoziationen zwischen der EEG-Alpha-Power, langsamen Augenbewegungen (Marzano et al., 2007) und subjektiven Schläfrigkeitsmaßen, wie der Karolinska-Schläfrigkeits-Skala (KSS) (Åkerstedt & Gillberg, 1990; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Strijkstra et al., 2003).

#### **1.4.4 Variationen der individuellen Alpha-Peak-Frequenz (APF)**

Die Analyse der EEG-Powerspektralwerte ist die meistgenutzte Methode zur quantitativen Analyse des EEGs. Die Annahme, dass die klassische Frequenzbandmethode die Variationen des EEGs optimal beschreiben, wird allerdings zunehmend diskutiert (Hooper, 2005; Klimesch, 1997). Wie in Vergleichsstudien herausgearbeitet werden konnte, ist die individuelle APF ebenfalls ein geeigneter Marker, um die individuellen Unterschiede der EEG-Alpha-Aktivität bei geschlossenen Augen darzustellen (Bazanov, 2012; Hooper, 2005; Klimesch et al., 1993; Schwibbe et al., 1981). Bei Anwendung der klassischen Frequenzband-Methode wird angenommen, dass sich die EEG-Power eines Frequenzbands intra- und interindividuell nicht verändert und ein stationäres Signal ist (Hooper, 2005; Klimesch, 1997; Schwibbe et al., 1981). Hier stellt die individuelle APF eine geeignete Alternative dar, um die dynamischen und temporalen Charakteristika der Alpha-Frequenz abzubilden (Hooper, 2005). Diese ist definiert als die Frequenz innerhalb eines Alpha-Bands mit der höchsten Amplitude, die personenabhängig variiert (Klimesch, 1999; Schwibbe et al., 1981). In einigen älteren Studien wurde die mittlere APF von Erwachsenen untersucht und Werte um 10 Hz gefunden (Eeg-Olofsson, 1971; Hughes & Cayaffa, 1977). Im Durchschnitt liegen Werte zwischen 9.8 und 10.5 Hz bei jüngeren Personengruppen (17–30 Jahre) und zwischen 8.5 und 9.7 Hz bei älteren Personengruppen (über 60 Jahre) vor (Dustman et al., 1993). Ab einem Alter von ca. 45 Jahren verlangsamt sich die APF (Aurlen et al., 2004; Chiang et al., 2011; Scally et al., 2018). Diese Tatsache verdeutlicht, dass es besonders in Probandengruppen >45 Jahre oder Patient:innengruppen mit pathologischen Gehirnveränderungen höchst relevant ist, neben der EEG-Alpha-Power auch die APF zu erheben, um Benachteiligungen bei der Erhebung der EEG-Alpha-Power im oberen Alpha-Frequenzbereich entgegenzuwirken. Aktuelle Arbeiten beziehen sich vermehrt auf die Untersuchung der Variabilität der APF im Rahmen höherer

kognitiver Funktionen, wie Gedächtniskapazität, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und bei sensomotorischen und wahrnehmungsbezogenen Aufgaben (Haegens et al., 2014; Klimesch, 1999; Klimesch et al., 1993; Mierau et al., 2017; Rathee et al., 2020; Richard Clark et al., 2004). Bazanova hat 2011 die experimentellen Bedingungen erforscht, unter denen die Untersuchung der APF stattfinden sollte. Es zeigte sich, dass auch die APF am konsistentesten in posterioren Gehirnarealen bei geschlossenen Augen zu finden ist. Eine Lateralisierung war bei den gesunden Versuchspersonen nicht festzustellen (Bazanov, 2011).

Empirisch lässt sich festhalten, dass die APF unter verschiedenen Variablen inter- und intraindividuell variiert (Haegens et al., 2014). Hier ist insbesondere eine Abnahme mit zunehmendem Alter zu beobachten (Aurlen et al., 2004; Chiang et al., 2011; Scally et al., 2018). Zusätzlich steht die APF in einem positiv korrelierten Zusammenhang mit der Leistung bei kognitiven Aufgaben, wie dem PVT (Klimesch, 1997; Klimesch et al., 1993). Fatigue und andauernde Isolation, die mit sensorischer Deprivation im Zusammenhang stehen, sind mit einer geringeren APF assoziiert (Ng & Raveendran, 2007; Weber et al., 2020). In weiteren Arbeiten wurde dargelegt, dass bei größerer Kapazität und höherer Geschwindigkeit des Arbeitsgedächtnisses auch die APF höher ist (Haegens et al., 2014; Klimesch et al., 1993; Richard Clark et al., 2004). Die Grundlage der Veränderungen der APF konnte von Herrmann et al. (2006) mithilfe von Elektrostimulation nachgestellt werden. Die Forscher nutzten hierbei hochfrequenten elektrischen Input, um ein Stadium der erhöhten kortikalen Erregung abzubilden, und induzierten so eine Veränderung der APF (Herrmann et al., 2016).

Insgesamt lässt die Datenlage darauf schließen, dass die Variabilität der APF ein Marker ist, der die Aktivität von neuronalen Netzwerken widerspiegelt und sich im Rahmen von vielfältigen Aufgaben, Input und bei informationsverarbeitenden Mechanismen autonom verändert (Mierau et al., 2017).

#### **1.4.5 Alpha Attenuation Test (AAT)**

Anhand der Tatsache, dass die APF noch keine etablierte Methode ist, um Veränderungen der Schläfrigkeit zu messen, wird deutlich, dass es einer weiteren objektiven Messmethode bedarf, um die Wirkung der Lichtexposition auf die Wachheit der Patient:innen zu beschreiben. In der vorliegenden Untersuchung wird hierfür der Alpha Attenuation Test (AAT) genutzt. Dabei handelt es sich um eine objektive und zeitsparende Methode zur Bestimmung der individuellen Müdigkeit der Patient:innen. Der Test wurde von Stampi et al. im Jahr 1995 entwickelt und beruht auf der physiologischen Entdeckung, dass die EEG-Alpha-Power bei offenen Augen mit

ansteigender Müdigkeit zunimmt, wohingegen diese bei geschlossenen Augen abnimmt. Der AAT korreliert mit dem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) (Stampi et al., 1995) und der KSS (Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006). Da viele Symptome der Insomnie die Tagesbefindlichkeit beeinflussen, ist es verwunderlich, dass sich eine große Mehrzahl der existierenden Studien ausschließlich mit nächtlichen Schlafparametern beschäftigen. Dementsprechend soll in der vorliegenden Untersuchung eine Erhebung der Schläfrigkeit im Wachzustand erfolgen. Hierfür wurde eine zehnminütige Version des AAT verwendet und die Beziehung zwischen der Alpha-Power bei offenen und geschlossenen Augen untersucht. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass ein höherer Alpha Attenuation Index (AAI) mit höherer Wachheit, Aufmerksamkeit und geringerer subjektiver Schläfrigkeit assoziiert ist (de Zeeuw et al., 2019; Putilov & Donskaya, 2014; Stampi et al., 1995). In einer Untersuchung von Kaida et al. (2006) zeigte sich bei gesunden Patient:innen nach vormittäglicher Lichtexposition ein höherer AAT-Index am Nachmittag.

Ein wesentliches Ziel von Therapieverfahren bei Insomnie sollte darin bestehen, die abendliche Erregung und Aktivierung zu verringern, durch eine erhöhte Müdigkeit die verlängerte Einschlafzeit zu reduzieren und im Idealfall den Nachtschlaf zu verbessern. Die Veränderungen der Müdigkeit am Abend lassen sich mittels AAT sichtbar machen. Insgesamt ist der AAT eine konstante Methode, um die objektive Müdigkeit unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen zu messen, wohingegen die gefundenen Ergebnisse in der EEG-Alpha-Power seltener koinzidieren.

Insgesamt existieren verschiedene, sich fundamental unterscheidende, Messmethoden, um die EEG-Alpha-Aktivität bei Patient:innen mit Insomnie zu untersuchen. Nicht nur für die Erforschung der Wirksamkeit von Lichtinterventionen, sondern auch für die neurologische Grundlagenforschung scheint es relevant zu sein, unterschiedliche elektrophysiologische Marker zu erheben.

## **1.5 Fragestellung und Hypothesen**

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Effekte einer morgendlichen Lichtexposition auf das zentralnervöse Aktivierungsniveau von Patient:innen mit Insomnie. Dabei wurden verschiedene Maße der Alpha-Wellen-Aktivität von Patient:innen mit Insomnie erhoben, zu verschiedenen Messzeitpunkten vor und nach einer dreistündigen Lichtexposition. Es wurden jeweils Wach-EEGs am Abend sowie am Vormittag durchgeführt, um Unterschiede in Bezug auf die am zweiten Tag stattfindende Intervention festzustellen.

In vorangegangenen Studien wurden bereits die akut erregenden Effekte von Licht auf die EEG-Aktivität nachgewiesen (Bjorvatn et al., 1999; Cajochen et al., 2005; Münch et al., 2006). Uneindeutig sind bis dato Studienergebnisse, die einen Akuteffekt von Licht am Tag zeigen, wenn das Melatoninlevel minimal ist und daher keine Suppression feststellbar ist. Hier gibt es weiterhin konträre Ergebnisse und weitreichende Debatten (Borragán et al., 2017; de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Lok, Smolders, et al., 2018; Sahin et al., 2014; Segal et al., 2016). Auf Grund des 24h-Hyperarousals von Patient:innen mit einer insomnischen Störung ist es relevant, zu untersuchen, ob die Lichtexposition ebenfalls einen aktivierenden Effekt hat. Deswegen stellt sich die Frage, ob bei Patient:innen mit Insomnie eine Veränderung der Alpha-Aktivität im Wach-EEG während der Lichtexposition zu erkennen ist.

**H1:** Bei Patient:innen mit Insomnie gibt es einen Unterschied zwischen der EEG-Alpha-Aktivität während morgendlicher Lichtexposition (zum Messzeitpunkt T4) und ohne Lichtexposition (zu den Messzeitpunkten T1, T3 und T6).

Bislang fehlen Studienergebnisse, die eine Veränderung der Alpha-Wellen-Aktivität bei Patient:innen mit Insomnie unter einer Lichtexposition am Tag darstellen. Insbesondere über den Akuteffekt hinaus anhaltende Veränderungen hätten hohe klinische Relevanz und könnten die schlafbezogene Symptomatik der Patient:innen beeinflussen. Aus diesem Grund muss die Frage gestellt werden, inwieweit eine Lichtexposition am Tag die EEG-Alpha-Power, den AAT und die APF des Gehirns im Wach-EEG bei Patient:innen mit Insomnie am Abend beeinflusst.

**H2:** Bei Patient:innen mit Insomnie besteht ein Unterschied zwischen der abendlichen EEG-Alpha-Wellen-Aktivität mit und ohne Lichtexposition am Tag (zum Messzeitpunkt T2 und T5).

Des Weiteren ist zu vermuten, dass die Lichtexposition auch eine längerfristige Veränderung der EEG-Alpha-Aktivität verursacht und es Unterschiede zwischen den vormittäglichen EEG-Messungen vor und nach der Lichtexposition gibt.

**H3:** Bei Patient:innen mit Insomnie besteht ein Unterschied zwischen der EEG-Alpha-Aktivität vor und nach der morgendlichen Lichtexposition (zum Messzeitpunkt T1 und T3) und am Morgen danach (zum Messzeitpunkt T6).

## 2. Methodik

### 2.1 Stichprobe

Die Interventionen und Untersuchungen wurde an 32 Patient:innen mit Insomnie (24 Frauen, acht Männer; mittleres Alter  $\pm$  SD= 48.8  $\pm$ 12.8; Range= 26-71) durchgeführt. Alle waren Patient:innen in der Klinik für Schlaf-und Chronomedizin im St. Hedwigs-Krankenhaus, Berlin, und hatten sich im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt. Bei allen Patient:innen bestand die Verdachtsdiagnose einer Insomnie, welche durch Fachärzte auf Grundlage einer anamnestischen Evaluation gestellt wurde. Als Ausschlusskriterium galt die Einnahme von Psychopharmaka während des dreitägigen Aufenthalts im Schlaflabor, da diese die EEG-Aufzeichnungen auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen können (Markand, 1990). Von den ursprünglich 32 Patient:innen wurden sechs Patient:innen ausgeschlossen, da sie im Verlauf Psychopharmaka eingenommen haben, welche die Gehirnaktivität verändern können (5x Antidepressivum; 1x Antipsychotikum; 1x Anxiolytikum, 1x Antiepileptikum). Zusätzlich gab es zwei Patient:innen, die ohne bekannte Ursache kein Alpha-Grundrhythmus und keinen eindeutigen Alpha-Peak aufweisen und ausgeschlossen wurden. Weitere sieben Patient:innen mussten ausgeschlossen werden, da sich die anfänglich gestellte Verdachtsdiagnose der Insomnie in der vPSG nicht bestätigte. Somit konnten 17 Patient:innen inkludiert werden (14 Frauen, drei Männer; mittleres Alter  $\pm$  SD= 53  $\pm$ 11.4; Range= 29-71). Bei dem höheren Frauenanteil kann von keiner Verzerrung der Daten ausgegangen werden. Es handelt sich hierbei vielmehr um eine bevölkerungsrepräsentative Verteilung der Insomnie, an der Frauen doppelt so häufig erkranken (Ohayon, 2002). Die Einnahme von retardiertem Melatonin (Circadin®, 2 mg) von neun Patient:innen zur dritten Nacht gilt nicht als Ausschlusskriterium, wird allerdings in Abschnitt 4.6 diskutiert. Am Morgen vor und während der Durchführung der Testungen durften die Patient:innen keine koffeinhaltigen Getränke konsumieren. Vor den abendlichen Messungen sollte ab drei Stunden vor Beginn der Untersuchung auf Koffein und andere Stimulanzien verzichtet werden. Die demografischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Von der Analyse der PVT-Messungen mussten weitere fünf Patient:innen ausgeschlossen werden, da diese keine auswertbaren Ergebnisse aufgrund einer hohen Anzahl an Aufmerksamkeitseinbrüchen und Frühstarts aufwiesen oder einzelne Messungen verweigerten. Somit wurden zwölf Patient:innen eingeschlossen. An den abendlichen

Tabelle 1

*Demografische Daten, Komorbiditäten, Melatonineinnahme (n= 17).*

Variable	M (S.D.)
Alter	53 (11)
% (n)	
Geschlecht	
Frauen	82% (14)
Männer	28% (3)
Psychiatrische Komorbiditäten	
Periodic Leg Movement Disorder (PLMD)	29% (5)
Bruxismus	35% (6)
affektive Störung	41% (7)
Angststörung	18% (3)
Melatonin zur Nacht 3	53% (9)

*Anmerkung: M= Mittelwert. S.D.= Standardabweichung.*

Messzeitpunkten mussten weitere vier Patient:innen ausgeschlossen werden, da auf Grund technischer Probleme keine Datenerhebung stattgefunden hatte ( $n= 8$ ).

Die Untersuchungen erfolgten nach guten wissenschaftlichen Standards und den Richtlinien der Deklaration von Helsinki, 2013. Alle Probanden wurden über ihre Rechte sowie den Verlauf der Studie aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung zur Studienteilnahme.

## 2.2 Studienprotokoll

Die Daten sind Teil einer größeren Studie zu der Wirkung von Licht auf Insomnie. Hier dargestellt sind nur die erhobenen Daten zur Aktivität des Wach-EEGs und des PVT unter Lichtexposition. Bei der Studie handelt es sich um ein prospektives, nicht-randomisiertes Within-Subject-Design mit Messwiederholung über sechs Messzeitpunkte.

Der Ablauf der Untersuchungen ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. Diese erfolgten an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Dienstag, Mittwoch und Donnerstag), wobei die Patient:innen jeweils von Montag bis Donnerstag im Rahmen einer polysomnografischen Untersuchung im Schlaflabor übernachtet haben. Das ermöglicht die Dokumentation der genauen Bettgehzeit am Abend vor der Untersuchung sowie der genauen Aufstehzeit am Morgen vor und nach der Lichtexposition.

Zu sechs Messzeitpunkten wurden Karolinska-Drowsiness-Tests durchgeführt. Diese bestehen aus einem fünfminütigen Wach-EEG mit geschlossenen und einem fünfminütigen Wach-EEG mit geöffneten Augen (Åkerstedt & Gillberg, 1990). Für alle Patient:innen wurde eine individuelle Aufstehzeit ermittelt, die 8.5 Stunden nach der im Vorhinein angegebenen Zubettgehzeit lag. Die Patient:innen wurden an allen Tagen zur gleichen Zeit geweckt. Am Mittwoch fand ungefähr 1.7 Stunden nach der individuellen Aufstehzeit der Patient:innen eine dreistündige Lichtexposition statt. Die Datenerhebung erfolgte vor und nach der Behandlung sowie während der Lichtexposition. Es handelte sich um die folgenden Messzeitpunkte: T1, am Dienstagmorgen ohne Lichtexposition; T2, am Dienstagabend ohne Lichtexposition; T3, am Mittwochmorgen ohne Lichtexposition nach der ersten im Schlaflabor verbrachten Nacht; T4, am Mittwochmorgen während der Lichtexposition; T5, abends nach der tagsüber stattgefundenen Lichtexposition und T6, am Donnerstagmorgen, dem Tag nach der Lichtexposition. Dementsprechend existieren pro Patient:in zwölf verschiedene Aufzeichnungsbedingungen. Während der EEG-Aufzeichnungen wurden die Patient:innen instruiert, sich möglichst wenig zu bewegen, um die Bewegungsartefakte im EEG minimal zu halten. Zur Überprüfung der Hypothesen wurde die Untersuchungsbedingung mit geöffneten Augen für den intraindividuellen Vergleich herangezogen. In der Mehrheit der Studie, in der ein aktivierender Effekt von Licht am Tag festgestellt wurde, war ein Wach-EEG mit geöffneten Augen durchgeführt worden. Die Untersuchungsbedingung mit geöffneten Augen ist zur Messung der erregenden Effekte geeignet und bildet Aktivierungseffekte konsistenter ab (Barry et al., 2007; Kaida, Takahashi, Åkerstedt, et al., 2006).

Zusätzlich wurde zu zehn Messzeitpunkten ein fünfminütiger auditorischer PVT durchgeführt (Roach et al., 2006). Der erste Testdurchgang am Morgen erfolgte dabei ca. 1.5 Stunden nach der individuellen Aufstehzeit. Am Abend wurde der Test ungefähr drei bis vier Stunden vor der individuellen Bettgehzeit durchgeführt. Die Ergebnisse der PVTs wurden für jeden der sechs Messzeitpunkte gemittelt.

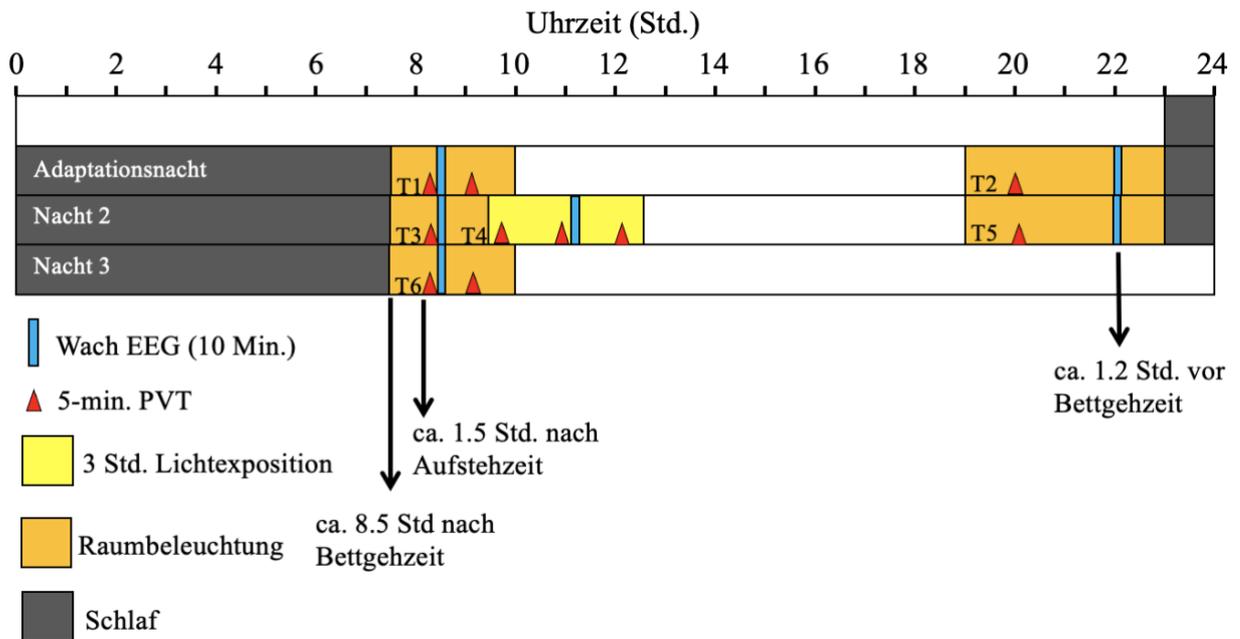


Abbildung 1: Beispielhaftes Ablaufschema des Studienprotokolls für einen Patienten oder eine Patientin mit einer habituellen Bettgehzeit von 23 Uhr, inklusive der Darstellung der 6 Messzeitpunkte der Wach-EEGs.

### 2.3 Beleuchtungsbedingungen und Räumlichkeiten

Die Studie wurde in den Räumlichkeiten der Klinik für Schlaf- und Chronomedizin im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin durchgeführt. Während der experimentellen Untersuchungen waren die Fenster der Patient:innenzimmer lichtundurchlässig verdeckt, sodass kein natürliches Tageslicht den Raum beleuchtete. Zudem sind die Räume schallgedämpt.

Die beiden experimentellen Beleuchtungsbedingungen, Raumbeleuchtung und warmes Weißlicht, unterscheiden sich hinsichtlich der Beleuchtungsstärke und der spektralen Zusammensetzung. Gemessen wurden die Lichtcharakteristika auf frontaler Ebene am Auge eines sitzenden, ca. 1,70 m großen Patient:innen, mit einem Abstand von ca. 2 m von den Leuchten. Für die Messungen wurde ein Spektroradiometer vom Typ Specbos 1201 (JETI GmbH, Jena, Deutschland) verwendet. Die Raumbeleuchtung wurde von unter der Decke hängenden Deckenflutern und die Lichtexposition von an der Wand befindlichen Leuchten erzeugt. Die Beleuchtungsbedingung an Tag 2 hatte eine in Lux (lx) gemessene Beleuchtungsstärke von 160 lx und 163 melanoptische lx. In Abbildung 4 ist die spektrale Verteilung bei Lichtexposition dargestellt. Es zeigt sich ein Hochpunkt des Lichtspektrums bei 470 nm. Die Lichtquelle hat somit ein beinahe optimales spektrales melanoptisches Potential, das in verschiedenen Studien bei ca. 480 nm lag (R. J. Lucas et al., 2001; Park et al., 2011).

Die Raumbeleuchtung hatte eine durchschnittliche Beleuchtungsstärke von  $< 15$  lx mit einer Peak-Wellenlänge von 610nm. In Abbildung 5 ist die spektrale Verteilung bei Raumbeleuchtung dargestellt. Bei beiden Lichtbedingungen werden polychromatische Lichtquellen eingesetzt.

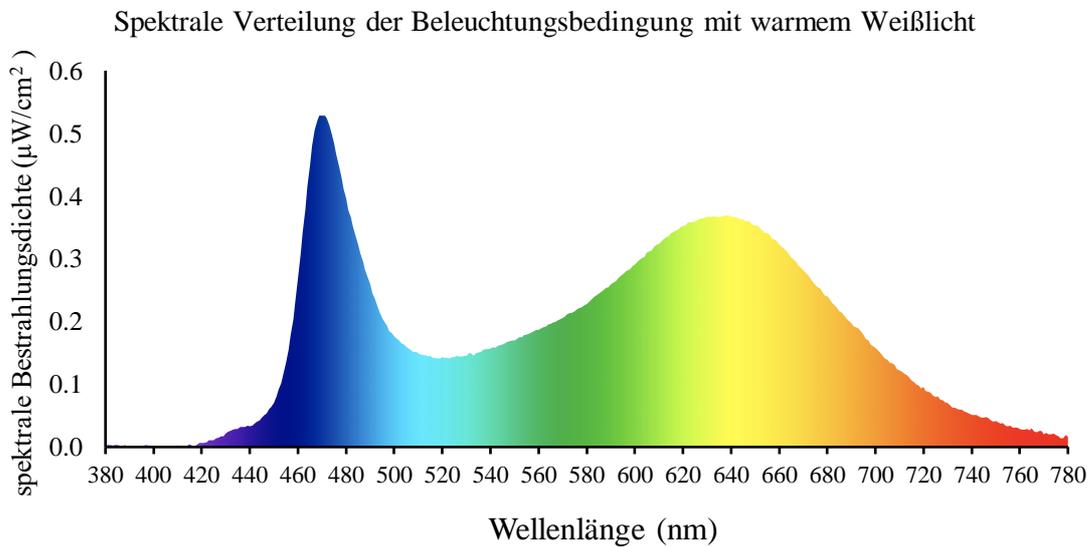


Abbildung 2: Spektrale Verteilung der Beleuchtungsbedingung mit warmem Weißlicht am Messzeitpunkt T4 mit einem Höhepunkt der Wellenlänge bei 470 nm.

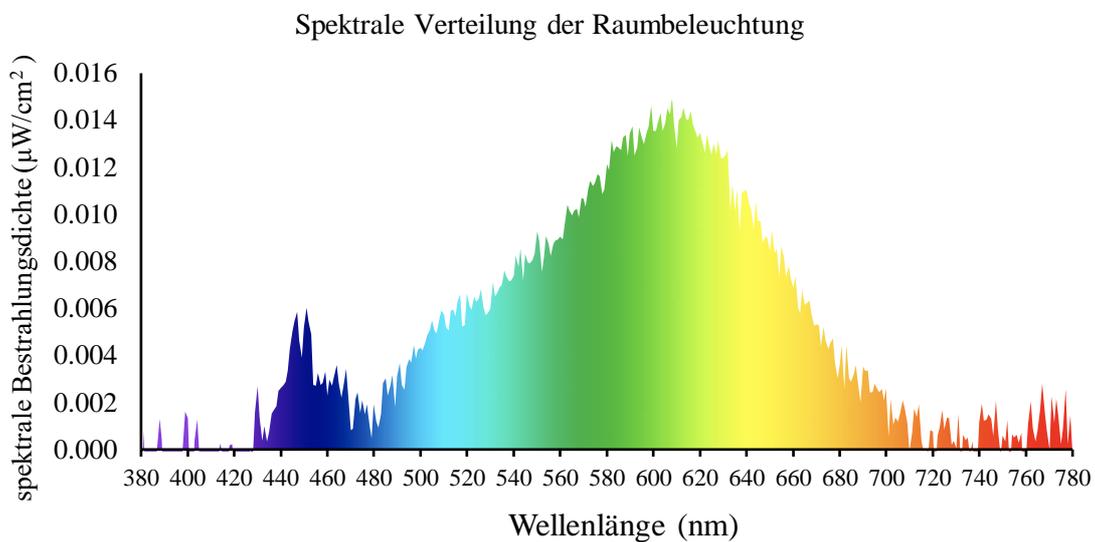


Abbildung 3: Spektrale Verteilung der Raumbeleuchtungsbedingung vor und nach der Lichtexposition.

## 2.4 Messvariablen

### 2.4.1 Wach-EEG

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte gemäß der American Academy of Sleep Medicine über sechs Ableitungskanäle (F3, F4, C3, C4, O1, O2 verschaltet mit M1 oder M2) mit der Aufzeichnungs-Hardware Monet 24-CPU (TMS International, Enschede, Niederlande) oder Embla N7000 (Natus Medical Inc, USA) und der Software REMbrandt 9.1.5.201 (Natus Medical Inc, USA). Die Goldkopfelektroden wurden mittels des internationalen 10-20-Systems auf der Kopfhaut platziert, wobei Kollodium als Klebemittel Verwendung fand (Jasper, 1958). Es wurden zwei Elektroden für ein Elektrokulogramm (EOG) rechts und links der Augen angebracht, um Augenbewegungen zu identifizieren. Vor jeder Aufzeichnungseinheit wurde kontrolliert, ob die Elektrodenimpedanzen  $<5 \text{ k}\Omega$  waren und wurden bei Bedarf korrigiert. Mit der Aufzeichnungssoftware DataLab© Vers. 7.5 von 2005 wurden die Daten mit einer Abtastrate von 160 Hz für das EEG und 100 Hz für das EOG aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen wurden low-pass (70 Hz) und high-pass gefiltert (0.3 Hz). Eine erste visuelle Überprüfung der Wach-EEGs erfolgte über die REMbrandt Software. Daran schloss sich die quantitative Analyse der EEG-Aufzeichnungen an.

### 2.4.2 EEG-Alpha-Power und Alpha-Attenuation-Test

Als Quantifizierungsvariablen des Wach-EEGs wurden in der vorliegenden Untersuchung das Powerspektrum der Alpha-Frequenz und die individuelle APF bestimmt.

Zur Berechnung des EEG-Powerspektrums wurden die EEG-Daten aus der REMbrandt-Software exportiert und auf 256 Hz gesampelt. Artefakte (Arousals, Bewegungen, Blinzeln) wurden mit der EEG MATLAB tool-box (The MathWorks, Inc., Natick, MA) semimanuell entfernt. Hierfür wurden die Aufzeichnungen der O1-Elektrode genutzt, da im okzipitalen Bereich die Alpha-Frequenz am dominantesten ist und die Messungen eine höhere Konsistenz über verschiedene Messzeitpunkte aufweisen (Babiloni et al., 2021). Im Falle von Artefakten wurde die O2-Elektrode genutzt. Weitere Studien haben gezeigt, dass die Abweichungen in den frontalen, okzipitalen und zentralen Ableitungen im ruhigen Wachzustand nur minimal sind, weswegen die Wahl der Ableitungskanäle nur eine geringe Bedeutung zu haben scheint (Merica, 2003). Die artefaktfreien Epochen wurden anschließend einer Spektralanalyse mittels der Fast-Fourier-Transformation mit einer Fensterlänge von zwei Sekunden unterzogen. In der vorliegenden Untersuchung wird die mittlere absolute EEG-Alpha-Power in dem Bereich von

8-12 Hz dargestellt. Anschließend wurde der AAT-Index berechnet, der der Differenz aus der aufsummierten Power des Alpha-Frequenzbandes mit geschlossenen und offenen Augen entspricht.

### **2.4.3 Alpha-Peak-Frequenz**

Für die Analyse der APF wurden die Aufzeichnungen mit geschlossenen Augen verwendet, da diese nach Klimesch et al. (1993) und Bazanova et al. (2011) für die Untersuchung von intraindividuellen Unterschieden besser geeignet sind. Die APF ist definiert als Frequenz, die den höchsten Powerwert innerhalb des Frequenzbandes von 8-12 Hz aufweist. Zur Analyse der APF wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Frequenzband von 7-12 Hz verwendet, um mögliche Verlangsamungen des Grundrhythmus (<8 Hz) nicht zu vernachlässigen. Nach der Datenerhebung erfolgte die weitere Auswertung der Daten durch die REMbrandt Software. Mittels visueller Prüfung wurden artefaktfreie 30s Epochen identifiziert, die anschließend einer Spektralanalyse mit der Fast-Fourier-Transformation bei einem Hamming-Fenster der Länge von vier Sekunden und einer Überlappung von 50% unterzogen wurden. Hieraus wurde die individuelle APF mit einem hierfür erstellten Algorithmus in Form eines Visual Basic Skripts jeweils für O1 und O2 ermittelt. Dieser bildet einen Mittelwert über einen Frequenzbereich von 5-20 Hz und ermittelt den Frequenzwert, bei dem die-EEG Power am höchsten ist. Dieser Wert muss mindestens einer Power des fünffachen Mittelwerts entsprechen. Aus den Werten von O1 und O2 wird dann ein Mittelwert gebildet. Bei Artefakten wurde jeweils die verbleibende Ableitung genutzt. Wie Benzanova et al. (2011) und Hooper (2005) feststellten, handelt es sich bei der APF um einen geeigneten Marker, um die intraindividuellen Schwankungen der Alpha-Frequenz zu bestimmen. Dieser findet zum jetzigen Zeitpunkt allerdings wenig Verwendung in der Schlafforschung.

### **2.4.4 Psychomotorischer Vigilanztest**

Aufmerksamkeit und Erregung auf Verhaltensebene wurden mit dem auditorischen PVT gemessen. Dies ist der aktuelle Goldstandard in der Schlafforschung zur Bestimmung der anhaltenden Aufmerksamkeit, da dieser sensitiv gegenüber Schlafdefiziten ist (Dinges & Powell, 1985; Roach et al., 2006; Van Dongen & Dinges, 2005). Der fünfminütige PVT (PVT-192: Ambulatory Monitoring Inc, Ardsley, NY) wurde an einem Medion Akoya E6422 oder Dell Inspiron 5521 Laptop durchgeführt. Die Patient:innen müssen dabei so schnell wie möglich auf einen zufällig erscheinenden auditorischen Stimulus reagieren, indem sie die

Leerzeichen-Taste mit dem Zeigefinger ihrer dominanten Hand drücken. Auf dem Bildschirm ist ein schwarzes Kreuz dargestellt. Nach der Präsentation des auditorischen Stimulus wird den Patient:innen die erreichte RT für eine Sekunde auf dem Bildschirm angezeigt. Die Interstimulus-Intervalle sind 2000 ms bis 10000 ms lang. Analysiert wurden folgende PVT-Leistungsmaße: die mittleren RT, die mittleren schnellsten und langsamsten 10 % der Antworten und die Anzahl an *Lapses* (RT >500ms), d. h. Aufmerksamkeitseinbrüchen. Die Antworten für den ersten Stimulus wurden von der Analyse ausgeschlossen, ebenso die Antworten mit einer RT <150 ms, da diese als Frühstarts gewertet werden (Basner & Dingens, 2011). Die Antworten wurden auf dem Laptop gespeichert und anschließend in die Computer-Software E-DataAid (Version 2.0) geladen. Da zu den sechs Messzeitpunkten teilweise mehrere PVTs durchgeführt wurden (an T1, T4 und T6; siehe Abbildung 3), wurden jeweils die Mittelwerte der erhobenen Werte gebildet. Bei fehlenden Werten werden die Antworten der verbleibenden Messzeitpunkte genutzt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit den Statistikprogrammen IBM SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) und Microsoft Office Excel 2007® (Microsoft Corporation©, Seattle, Washington/USA).

Zur Beschreibung der metrischen Variablen wurden die Lagemaße Mittelwert und Median und die Streuungsmaße Standardabweichungen und Standardfehler berechnet.

Zur Überprüfung der ersten Hypothese wurde ein *t*-Test für abhängige Stichproben genutzt, um zu untersuchen, ob sich die Mittelwerte zweier verbundener Stichproben unterscheiden. Es ist notwendig einen *t*-Test für verbundene Stichproben zu verwenden, da die Werte jedes Patient:innen je Messzeitpunkt nicht unabhängig voneinander sind. Es wurden die EEG-Alpha-Power-Werte mit geöffneten Augen, die APF, die AAT-Indizes und die PVT-Variablen der abendlichen Messzeitpunkte (T2 und T5) miteinander verglichen. Voraussetzungen für den *t*-Test sind das Intervallskalenniveau der abhängigen Variablen sowie die Normalverteilung der Residuen. Es wird hierbei einseitig getestet, da vorherige Forschung Anhaltspunkte dafür liefert, dass der Effekt einseitig auftritt. Durch die Konzentration auf eine einzige Richtung der Verteilung wird die Präzision der Ergebnisse verbessert und die Wahrscheinlichkeit von Fehlern aufgrund der Annahme einer falschen Nullhypothese minimiert.

Zur Überprüfung der restlichen Hypothesen wurde eine ANOVA mit Messwiederholung verwendet. Es wurde getestet, ob sich die APF, die Alpha-Powerspektralwerte, die AAT-Indizes und die PVT-Variablen zwischen den morgendlichen Messzeitpunkten unterscheiden. Hierbei wurde der Haupteffekt des Messzeitpunktes betrachtet. Die Voraussetzung für die Berechnung einer ANOVA ist die Normalverteilung der abhängigen Variablen.

Die Werteverteilungen der metrisch skalierten Variablen in den Stichproben wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet und grafisch mithilfe von Histogrammen und Quantil-Quantil-Plots (Q-Q-Plots) analysiert. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, da er im Vergleich zu dem Kolmogorov-Smirnov-, Lilliefors- und Anderson-Darling-Test die höchste statistische Power aufweist (Razali, 2011). Bei Ablehnung der Normalverteilungsannahme werden entweder die entsprechenden metrischen Variablen einer logarithmischen Transformation unterzogen oder nicht-parametrische Testverfahren (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang- und Friedman-Test) verwendet.

Zur genaueren Analyse der Gruppenunterschiede werden Bonferroni- korrigierte Post-hoc-Tests durchgeführt. Für alle Analysen wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0.05$  gesetzt. Zur Vergleichbarkeit der interindividuellen Variation der Messwerte der EEG-Alpha-Frequenzen und deren Streuung und Verteilung wurden für die grafische Darstellung Boxplots verwendet. Als zusätzliche Sekundäranalysen wurde der Zusammenhang der mittleren Alpha-Power, der mittleren APF und des mittleren AAT-Index mit dem Alter sowie die Zusammenhänge der drei abhängigen Variablen untereinander bestimmt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Ergebnisse**

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in Tabelle zwei nachzuvollziehen. Die Ergebnisse der Inferenzstatistik werden in Abschnitt 3.2 berichtet.

Zur Vergleichbarkeit der interindividuellen Variation der Messwerte der EEG-Alpha-Frequenzen und deren Streuung und Verteilung wurden für die grafischen Darstellung Boxplots verwendet. Es liegt eine breite Streuung der Messwerte mit Extremwerten (3-facher Interquartilsabstand) vor. Die Extremwerte wurden in die Analysen inkludiert, da es sich um reale, in der Population vertretene Messwerte handelt. Besonders in klinischen Stichproben kann es durch Ausschluss dieser Patient:innen zu Verzerrungen und Informationsverlust

kommen. Bei der Verwendung des Friedman-Tests ist die Existenz von Extremwerten unproblematisch, da es sich um ein robustes Testverfahren handelt.

### 3.1.1 EEG-Alpha-Power

Der gesamte Verlauf der absoluten Power-Werte der Wach-EEGs mit geöffneten Augen über alle Messzeitpunkte in einem Frequenzbereich von 3-25 Hz ist Abbildung 3 zu entnehmen. Die Verteilung der EEG-Alpha-Power-Werte ist in Abbildung 7 grafisch veranschaulicht. Zu erkennen ist ein Anstieg der EEG Power im Alpha-Frequenzband von 8-12 Hz. Es gibt kaum erkennbare Unterschiede zwischen den abendlichen und morgendlichen Messungen. Auffällig ist auch die erhöhte EEG-Beta-Power am ersten Abend im Vergleich zum Abend nach der Lichtexposition, welche in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht wird.

Die höchste absolute EEG-Alpha-Power wurde am zweiten Abend (T5) gemessen ( $M= 5.25 \mu V^2$ ,  $SD= 5.56$ ). Von den Tagesmessungen zeigt der erste Tag (T1) den höchsten Wert ( $M= 5.0 \mu V^2$ ,  $SD= 4.90$ ). Der geringste Wert wurde am Messzeitpunkt T4 gemessen, während der Lichtexposition ( $M= 3.89 \mu V^2$ ,  $SD= 3.11$ ). Sowohl die Mediane als auch die Mittelwerte weisen ähnliche Ausprägungen auf. Der geringste Interquartilsabstand ist am zweiten Abend zu beobachten. Am Dienstag-und Mittwochabend, sowie am Dienstagmorgen sind extreme Ausreißer zu erkennen (3-facher Interquartilsabstand).

Verlauf der mittleren EEG Power mit geöffneten Augen über 6 Messzeitpunkte

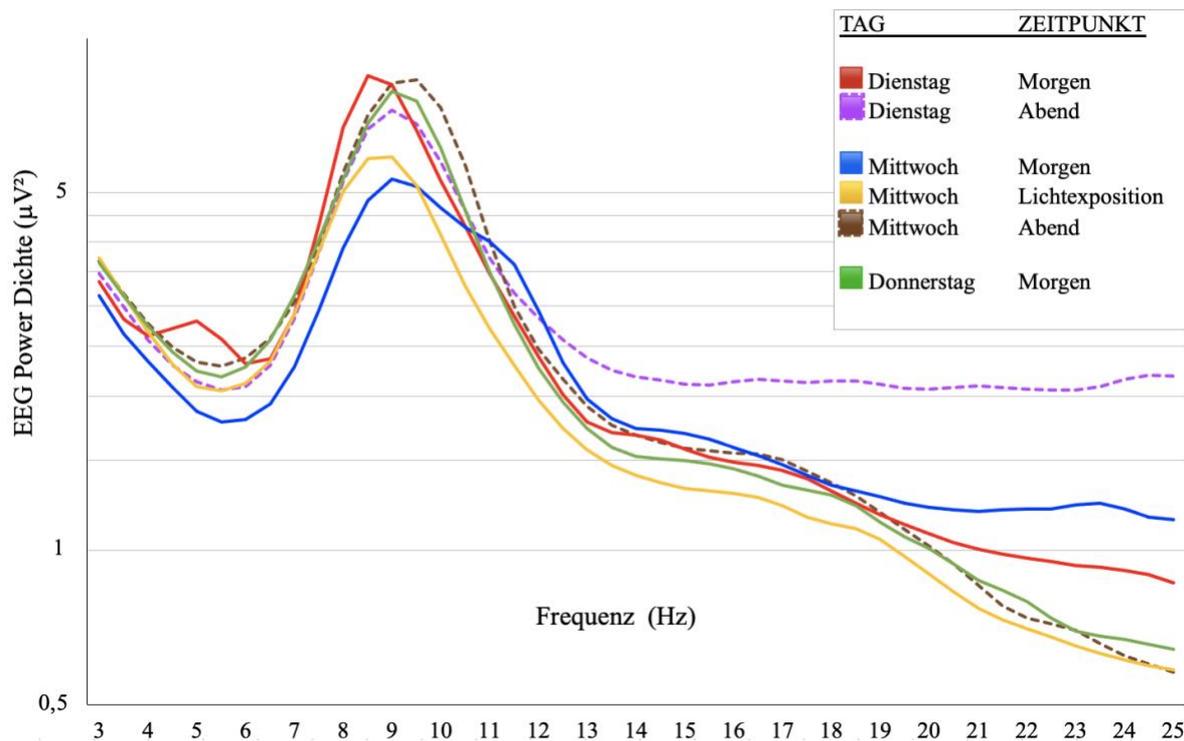


Abbildung 6: Verlauf der mittleren EEG-Power in  $\mu V^2$  mit geöffneten Augen in einem Frequenzbereich von 3-25 Hz über die sechs Messzeitpunkte. Erkennbar ist ein Anstieg der EEG-Alpha-Power im Bereich von ca. 8-12 Hz (Alpha-Frequenzband). Als Achsenskalierung der y-Achse wurde eine logarithmische Darstellung zur Basis 10 verwendet.

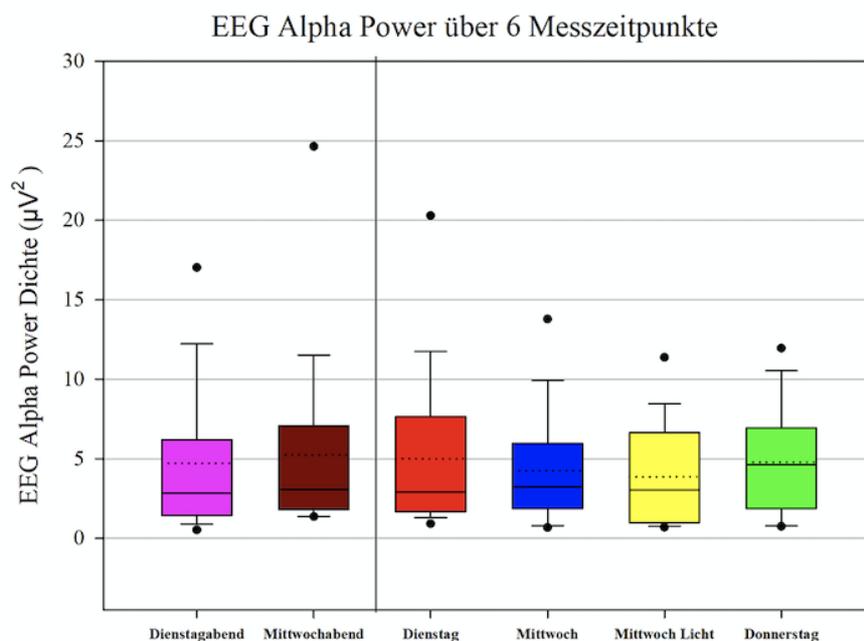


Abbildung 7: Boxplot der EEG-Alpha-Power mit geöffneten Augen über die sechs Messzeitpunkte (dargestellte Reihenfolge: T2, T5, T1, T3, T4, T6). Der Median wird durch die horizontale durchgezogene Linie und der Mittelwert durch die gepunktete Linie dargestellt. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

### 3.1.2 APF

Die deskriptiven Ergebnisse der APF sind in Tabelle 2 aufgeführt sowie Abbildung 8 grafisch veranschaulicht. Am ersten Abend wurde eine höhere mittlere APF gemessen ( $M= 9.64$  Hz,  $SD= 1.08$ ) als am zweiten Abend ( $M= 9.42$  Hz,  $SD=0.98$ ). Beim Vergleich der Tagesmessungen zeigt sich der höchste Wert zum Messzeitpunkt T4, während der Lichtexposition ( $M= 9.69$  Hz,  $SD= 1.05$ ). Es bestehen kaum Unterschiede zwischen den Interquartilsabständen, die insgesamt groß sind.

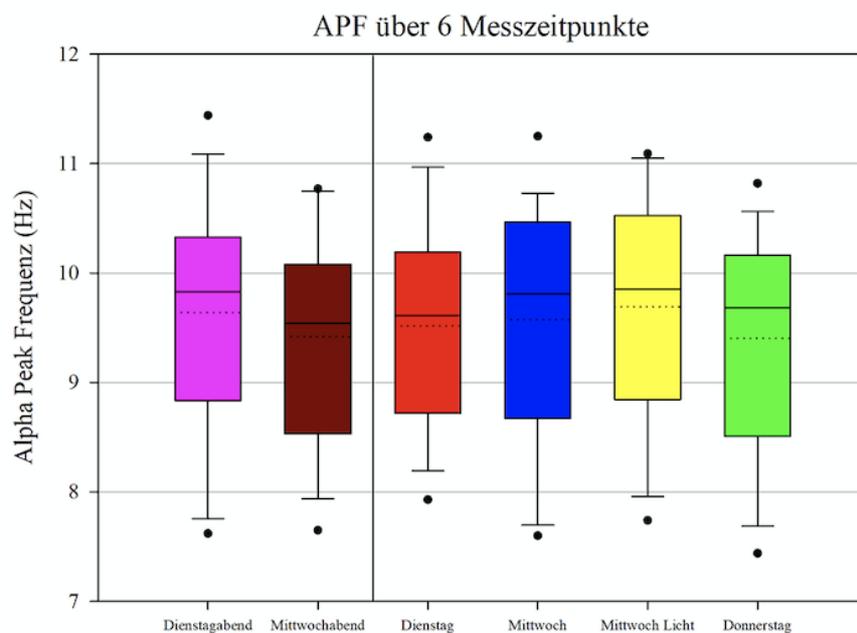


Abbildung 8: Boxplot der Alpha-Peak-Frequenz in Hertz über die sechs Messzeitpunkte (dargestellte Reihenfolge: T2, T5, T1, T3, T4, T6). Der Median wird durch die horizontale durchgezogene Linie und der Mittelwert durch die gepunktete Linie dargestellt. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

### 3.1.3 AAT

Die genauen deskriptiven Indizes des AAT sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Abbildung 6 zeigt die grafische Darstellung der AAT-Indizes aller Messzeitpunkte. Der höchste AAT-Index der

Abende wurde vor der ersten Nacht ( $M= 4.34$ ,  $SD= 4.40$ ) gemessen. Der AAT-Index der Tagesmesswerte ist während der Lichtexposition (T4) am höchsten ( $M= 4.31$ ,  $SD= 3.51$ ). Die Mediane und Mittelwerte unterscheiden sich auf deskriptiver Ebene kaum voneinander. Die geringsten Interquartilsabstände sind am Mittwoch während der Lichtexposition und am Mittwochabend nach der Lichtexposition zu beobachten, wobei insgesamt große Interquartilsabstände vorhanden sind. Am Dienstagabend ist ein extremer Ausreißer zu erkennen (3-facher Interquartilsabstand).

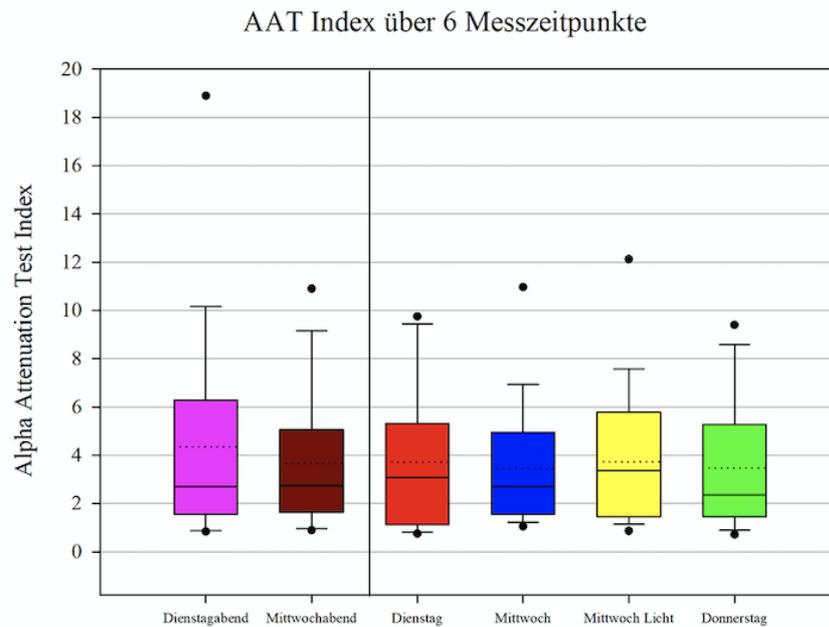


Abbildung 9: Boxplot des AAT-Index über alle Messzeitpunkte (dargestellte Reihenfolge: T2, T5, T1, T3, T4, T6). Der Median wird durch die horizontale durchgezogene Linie und der Mittelwert durch die gepunktete Linie dargestellt. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

Tabelle 2

*Deskriptive Statistiken der mittleren APF in Hz, der mittleren EEG-Alpha-Power in  $\mu V^2$  und des mittleren AAT-Index zu den sechs Messzeitpunkten, sowie der Bettgezeit zu den Messzeitpunkten T2 und T5.*

Variable	M (S.D.)
<b>EEG-Alpha-Power</b>	
T1 (Dienstag)	5.00 (4.90)
T2 (Dienstagabend)	4.71 (4.46)
T3 (Mittwoch)	4.24 (3.37)
T4 (Lichtexposition Mittwoch)	3.88 (3.12)
T5 (Mittwochabend)	5.24 (5.56)
T6 (Donnerstag)	4.79 (3.33)
<b>APF</b>	
T1 (Dienstag)	9.52 (0.94)
T2 (Dienstagabend)	9.64 (1.08)
T3 (Mittwoch)	9.58 (1.07)
T4 (Lichtexposition Mittwoch)	9.69 (1.05)
T5 (Mittwochabend)	9.42 (0.98)
T6 (Donnerstag)	9.40 (1.00)
<b>AAT-Index †</b>	
T1 (Dienstag)	3.71 (3.04)
T2 (Dienstagabend)	4.34 (4.40)
T3 (Mittwoch)	3.44 (2.52)
T4 (Lichtexposition Mittwoch)	4.31 (3.51)
T5 (Mittwochabend)	3.68 (2.79)
T6 (Donnerstag)	3.47 (2.68)
<b>Bettgezeit</b>	
Dienstagabend	23:11 Uhr
Mittwochabend	23:23 Uhr

*Anmerkung: M= Mittelwert. S.D.= Standardabweichung. APF= Alpha Peak Frequenz. AAT= Alpha Attenuation Test. †= niedrigere Werte entsprechen einer höheren Müdigkeit.*

Die Bettgezeit lag im Durchschnitt bei 23:11 Uhr zum Zeitpunkt T2 und bei 23:23 Uhr zum Zeitpunkt T5.

### 3.1.4 PVT

Die deskriptiven Ergebnisse der PVT-Variablen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Analysiert wurden die mittlere Reaktionszeit, der Mittelwert der 10% der kürzesten Reaktionszeiten, der Mittelwert der 10% der längsten Reaktionszeiten und die Anzahl der *Lapses* (Reaktionszeit > 500 ms).

Tabelle 3

*Daten des psychomotorischen Vigilanztests (PVT) der sechs Messzeitpunkte.*

Variable	Mittlere RT (ms) (S.D.)	Schnellsten 10% RT (ms) (S.D.)	Langsamsten 10% RT (ms) (S.D.)	Anzahl <i>Lapses</i> (S.D.)
<b>Messzeitpunkte</b>				
T1 (Dienstag); n= 13	272.94 (19.29)	228.17 (18.25)	322.25 (45.99)	0.92 (1.00)
T2 (Dienstagabend); n= 13	266.22 (19.03)	219.37 (18.95)	316.95 (24.98)	0.69 (0.75)
T3 (Mittwoch); n= 12	264.73 (18.21)	218.62 (15.72)	312.95 (27.14)	0.92 (1.73)
T4 (Licht Mittwoch); n= 13	268.53 (17.12)	219.95 (14.76)	319.38 (26.12)	0.73 (0.55)
T5 (Mittwochabend); n= 8	249.10 (17.90)	208.27 (12.73)	301.30 (27.89)	0.25 (0.46)
T6 (Donnerstag); n= 13	268.53 (17.12)	223.03 (19.33)	322.01 (38.74)	0.69 (0.63)

*Anmerkung: RT= Reaktionszeit. S.D.= Standardabweichung. ms= Millisekunden.*

## 3.2. Überprüfung der inferenzstatistischen Voraussetzungen

Die Voraussetzung für die Berechnung von  $t$ -Tests ist die Normalverteilung der Residuen. Bei einem  $t$ -Test für abhängige Stichproben muss die Differenz der Werte von T2 und T5 normalverteilt sein, um parametrische Analysen durchführen zu können. Auch für die ANOVA mit Messwiederholung muss die abhängige Variable innerhalb jedes Messzeitpunktes normalverteilt sein. Für die APF, die mittlere RT des PVT der Abende, die schnellsten 10%-Werte des PVT und die langsamsten mittleren 10%-Werte des PVT der Abende war der Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant ( $p > .05$ ). Somit kann  $H_0$ , wonach die Daten normalverteilt sind, für diese Variablen angenommen werden. Für die EEG-Alpha-Power-Werte, die AAT-Indizes, die PVT-Variablen der Tagesmessungen sowie alle Werte der *Lapses* im PVT war der Shapiro-Wilk-Test signifikant ( $p < .001$ ). Aus diesem Grund wurden die nicht-normalverteilten Daten der abendlichen Messungen der EEG-Alpha-Power (T2 und T5) sowie die Daten des AAT vor der Durchführung der Inferenzstatistik logarithmisch zur Basis 10 transformiert. Dementsprechend konnte nachfolgend das parametrische Analyseverfahren  $t$ -Test bei paarigen Werten für die Abende durchgeführt werden. Die EEG-Alpha-Power- und die PVT-Werte der Tagesmessungen konnten nicht vollständig einheitlich normalisiert werden. Um eine Vergleichbarkeit der Testergebnisse zu gewährleisten, wurde für alle Tests der Tagesmessungen der nicht-parametrische Friedman-Test als Äquivalent zur Varianzanalyse mit Messwiederholung verwendet. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße ( $n=17$ ) sind zudem nicht-parametrische Analyseverfahren den parametrischen vorzuziehen.

## 3.3 Überprüfung der Hypothesen

### 3.3.1 Unterschiede zwischen den morgendlichen Messungen

Es zeigt sich ein signifikanter Effekt des Messzeitpunktes auf die EEG Alpha-Power am Morgen mit geöffneten Augen ( $\chi^2(3) = 9.918$ ,  $p = .019$ ,  $n = 17$ ). Die vier Messzeitpunkte unterscheiden sich signifikant voneinander (Abbildung 10B). Paarweise post-hoc Vergleiche mit dem Wilcoxon-Test mit Bonferroni-Korrektur ergaben ein verändertes Signifikanzlevel von  $\alpha < 0.008$ . Es gibt einen signifikanten Effekt zwischen dem Messzeitpunkt T4 und T6 ( $z = -3.195$ ,  $p = .001$ ,  $n = 17$ ). Die Effektstärke  $f$  nach Cohen (Cohen, 1992) liegt bei .77 und entspricht einem starken Effekt. Es gibt keinen signifikanten Effekt zwischen dem Messzeitpunkt T3 und T1 ( $z = -1.302$ ,  $p = .193$ ,  $n = 17$ ) und ebenso nicht zwischen T4 und T1 ( $z = -1.728$ ,  $p = .084$ ,  $n = 17$ ). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen T6 und T1 ( $z =$

-.260  $p= .795$ ,  $n= 17$ ) und zwischen dem Zeitpunkt T4 und T3 ( $z= -.308$ ,  $p= .758$ ,  $n= 17$ ) und ebenfalls nicht zwischen T6 und T3 ( $z= -1.633$ ,  $p= .102$ ,  $n=17$ ).

Der Vergleich der morgendlichen Messungen der APF zeigt keinen signifikanten Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $\chi^2(3)= 5.574$ ,  $p= .134$ ,  $n= 17$ ) (Abbildung 11B).

Im Friedman-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den AAT-Indizes am Morgen ( $\chi^2(3)= 5.471$ ,  $p= .140$ ,  $n= 17$ ) (Abbildung 12B).

Beim Vergleich der PVT-Variablen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Reaktionszeiten ( $t= 1.700$ ,  $p= .637$ ,  $n= 12$ ), den *Lapses* ( $t= .130$ ,  $p= .937$ ,  $n= 12$ ), den langsamsten 10% Werten ( $t= 2.900$ ,  $p= .407$ ,  $n= 12$ ) und den schnellsten 10% Werten ( $t= 4.800$ ,  $p= .187$ ,  $n= 12$ ) am Morgen (Abbildung 13B).

Somit kann die erste Hypothese, die besagt, dass es einen akuten Effekt der Lichtexposition gibt, teilweise bestätigt werden. Die dritte Hypothese, die sagt, dass sich die EEG-Alpha-Aktivität am Morgen nach der Lichtexposition vom Morgen vor der Lichtexposition unterscheidet, kann nicht bestätigt werden.

### 3.3.2 Unterschied zwischen den abendlichen Messungen

Es zeigt sich, dass die Lichtexposition keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die EEG-Alpha-Power am Abend hat ( $t= .793$ ,  $p= .439$ ,  $n= 17$ ). In den deskriptiven Statistiken zeigt sich, dass die EEG-Alpha-Power am zweiten Abend nach der Lichtexposition höher ist als am Abend vor der Lichtexposition (Abbildung 10A).

Es ist ein signifikanter Unterschied zwischen den abendlichen APF-Werten vor und nach der Lichtexposition zu finden ( $t= 1.828$ ,  $p= .043$ ,  $n= 17$ ). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei  $d = .57$  und entspricht damit einem mittleren Effekt. Die APF ist am ersten Abend signifikant höher als am zweiten Abend (Abbildung 11A).

Es ist kein statistischer Unterschied zwischen den AAT-Indizes vor und nach der Lichtexposition zu finden ( $t= -.275$ ,  $p= .393$ ,  $n= 17$ ). Deskriptiv lässt sich ein geringerer Wert am zweiten Abend erkennen (Abbildung 12A).

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Reaktionszeiten im PVT der Abendmessungen ( $t= 2.257, p= .029, n= 8$ ). Die Patient:innen haben am Abend nach der Lichtexposition signifikant kürzere RT als am 1. Abend (Abbildung 13A). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei  $d= .65$  und entspricht damit einem mittleren Effekt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den kürzesten 10% der Reaktionszeiten im PVT vor und nach der Lichtexposition ( $t= .728, p= .490, n= 8$ ) und zwischen den längsten 10% der Reaktionszeiten im PVT ( $t= .817, p= .441, n= 8$ ). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den PVT-Lapses am 1. und am 2. Abend ( $t= 1.158, p= .285, n= 8$ ) (Abbildung 14A).

Die zweite Hypothese, die besagt, dass es einen anhaltenden Effekt der Lichtexposition bis zum Abend gibt, kann somit teilweise bestätigt werden.

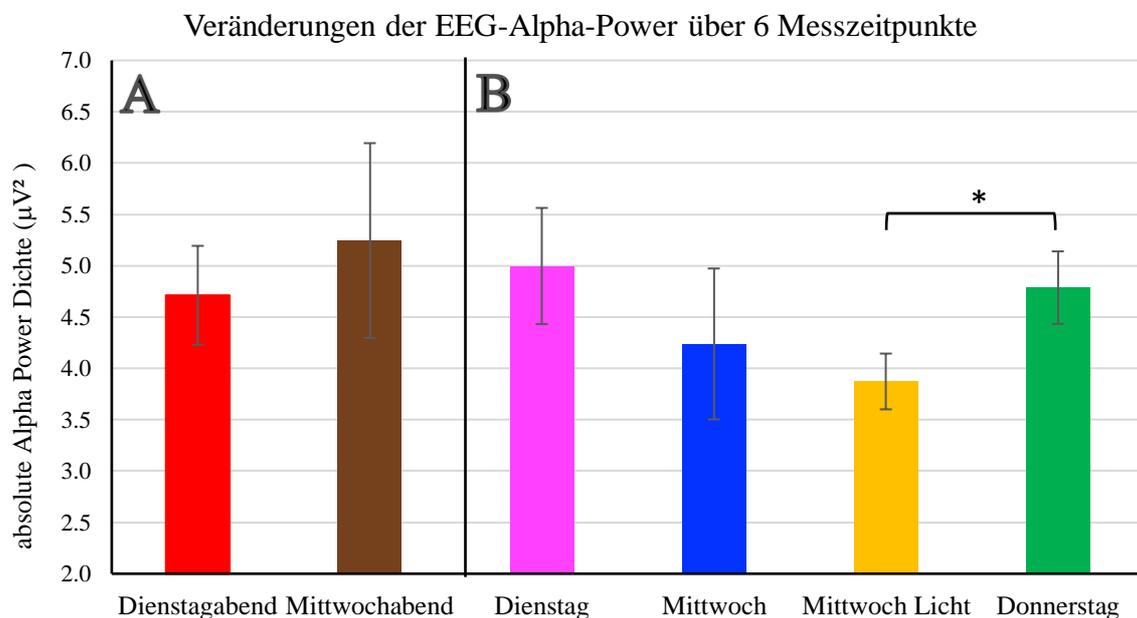


Abbildung 10: Veränderungen der EEG-Alpha-Power mit geöffneten Augen über die sechs Messzeitpunkte. Die Lichtexposition fand am Mittwoch statt. Dargestellt sind nicht-normalisierte Mittelwerte der EEG-Alpha-Power als Rohwerte. Abschnitt A= abendliche Messungen. Abschnitt B= morgendliche Messungen.  $MW \pm SE$  ( $n= 17$ ).  $*p < 0.05$ .

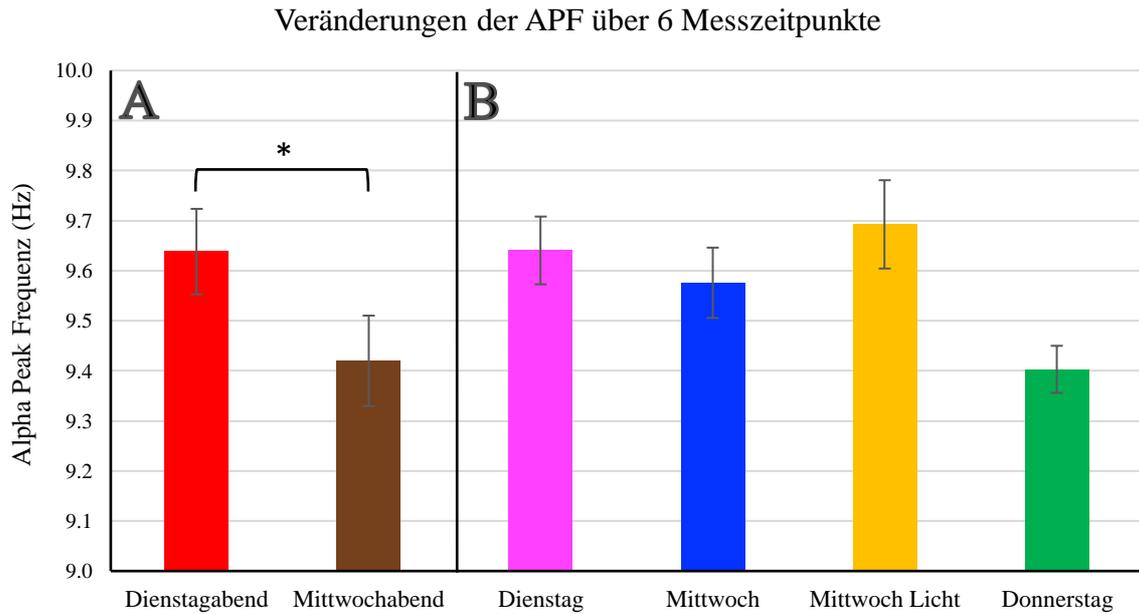


Abbildung 11: Veränderungen der APF über die sechs Messzeitpunkte. Die Lichtexposition fand am Mittwoch statt. Dargestellt sind nicht-normalisierte Mittelwerte der EEG-Alpha-Power als Rohwerte. Abschnitt A= abendliche Messungen. Abschnitt B= morgendliche Messungen.  $MW \pm SE$  ( $n = 17$ ).  $*p < 0.05$ .

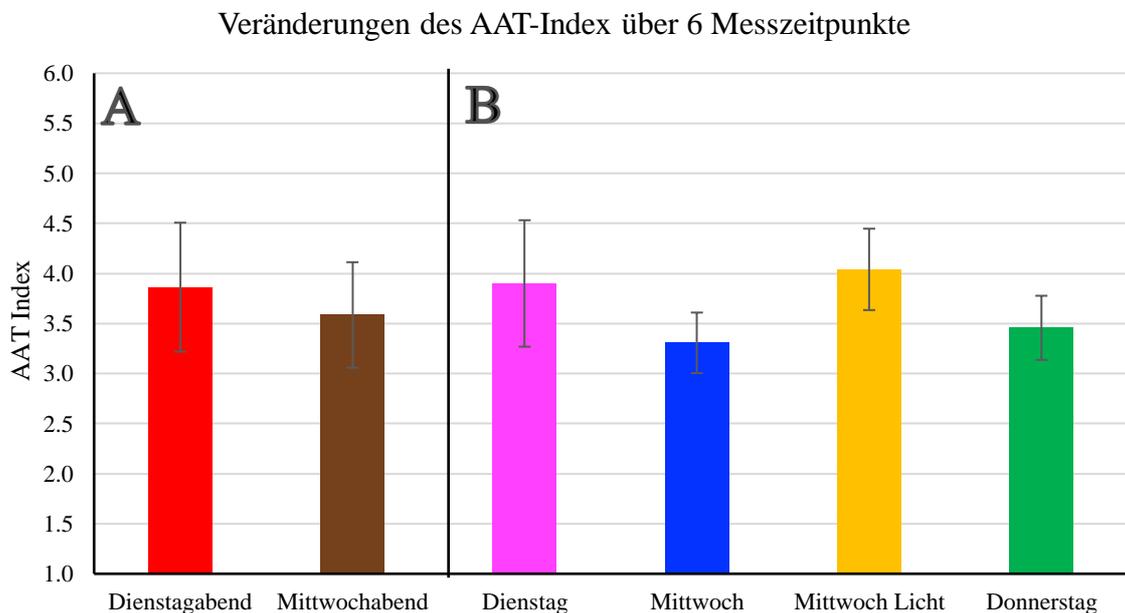


Abbildung 12: Veränderungen des AAT-Index über die sechs Messzeitpunkte. Die Lichtexposition fand am Mittwoch statt. Dargestellt sind nicht-normalisierte Mittelwerte des AAT-Index als Rohwerte. Ein höherer AAT-Index weist auf eine stärkere Erregung hin. Abschnitt A= abendliche Messungen. Abschnitt B= morgendliche Messungen.  $MW \pm SE$  ( $n = 17$ ).

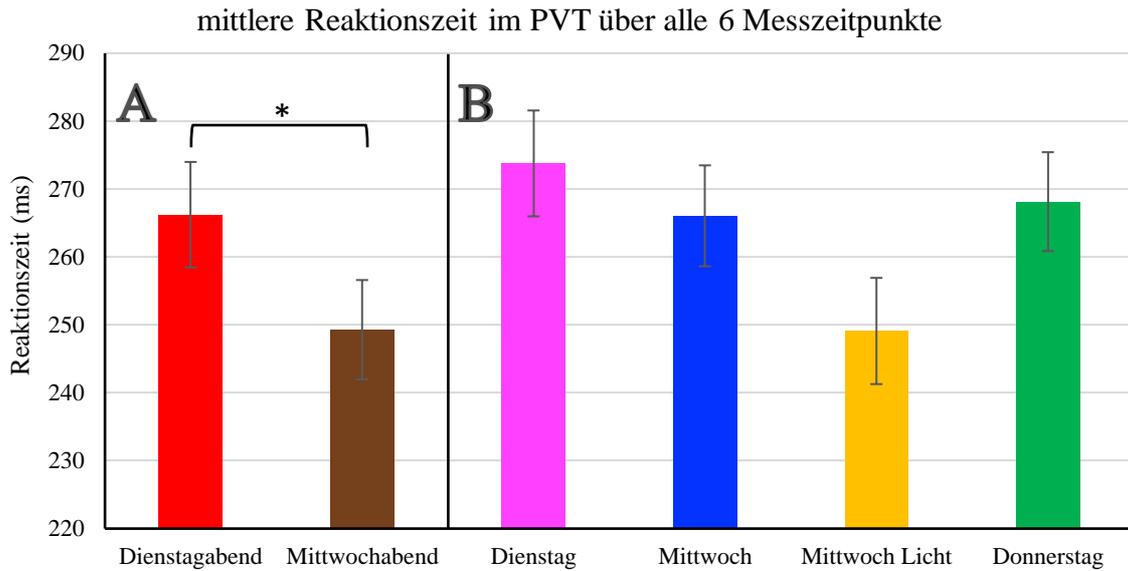


Abbildung 13: Veränderungen der mittleren Reaktionszeiten im PVT über die sechs Messzeitpunkte. Die Lichtexposition fand am Mittwoch statt. Abschnitt A= abendliche Messungen. Abschnitt B= morgendliche Messungen.  $MW \pm SE$  ( $n = 17$ ).  $*p < 0.05$ .

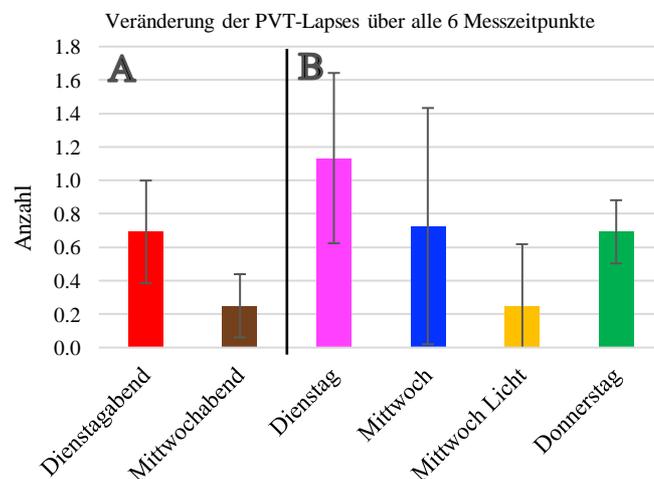
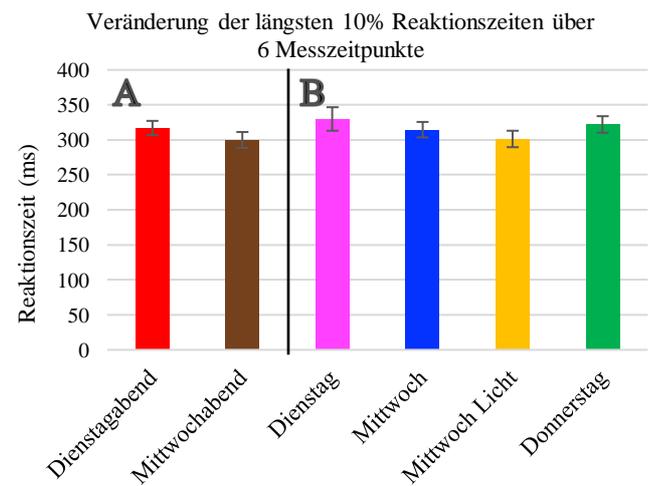
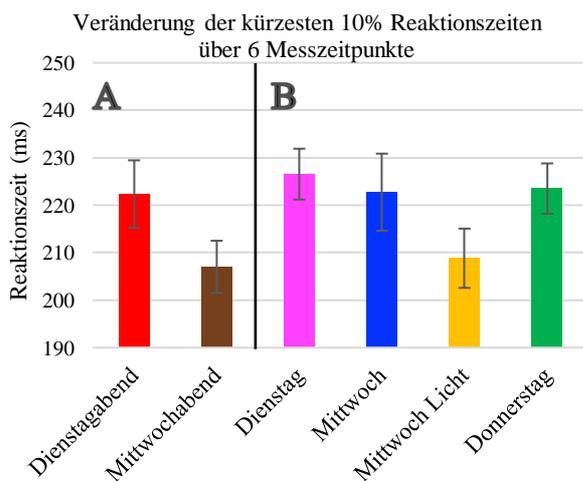


Abbildung 14: Veränderungen der kürzesten 10% der Reaktionszeiten, der längsten 10% der Reaktionszeiten und der Anzahl der Lapses im PVT über die sechs Messzeitpunkte. Die Lichtexposition fand am Mittwoch statt. Abschnitt A= abendliche Messungen. Abschnitt B= morgendliche Messungen.  $MW \pm SE$  ( $n=17$ ).

### 3.3.3 Korrelative Zusammenhänge

Es besteht eine signifikante Spearman-Korrelation zwischen der mittleren APF und der EEG-Alpha-Power ( $r_{sp} = -.551$ ,  $p = .022$ ,  $n = 17$ ; Abbildung 15). Es gibt keine signifikanten Korrelationen zwischen dem mittleren AAT-Index und der mittleren EEG-Alpha-Power ( $r_{sp} = -.228$ ,  $p = .379$ ,  $n = 17$ ) oder dem mittleren AAT-Index und der mittleren APF ( $r_{sp} = .360$ ,  $p = .155$ ,  $n = 17$ ), wie in Abbildung 16 dargestellt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen dem Alter und der APF ( $r_{sp} = -.461$ ,  $p = .063$ ,  $n = 17$ ), gemittelt über alle Zeitpunkte und alle Personen. Die Spearman-Korrelation zwischen der EEG-Alpha-Power und dem Alter ist nicht signifikant geworden ( $r_{sp} = .304$ ,  $p = .236$ ,  $n = 17$ ), ebenso wie die Korrelation zwischen dem AAT-Index und dem Alter ( $r_{sp} = .014$ ,  $p = .959$ ,  $n = 17$ ).

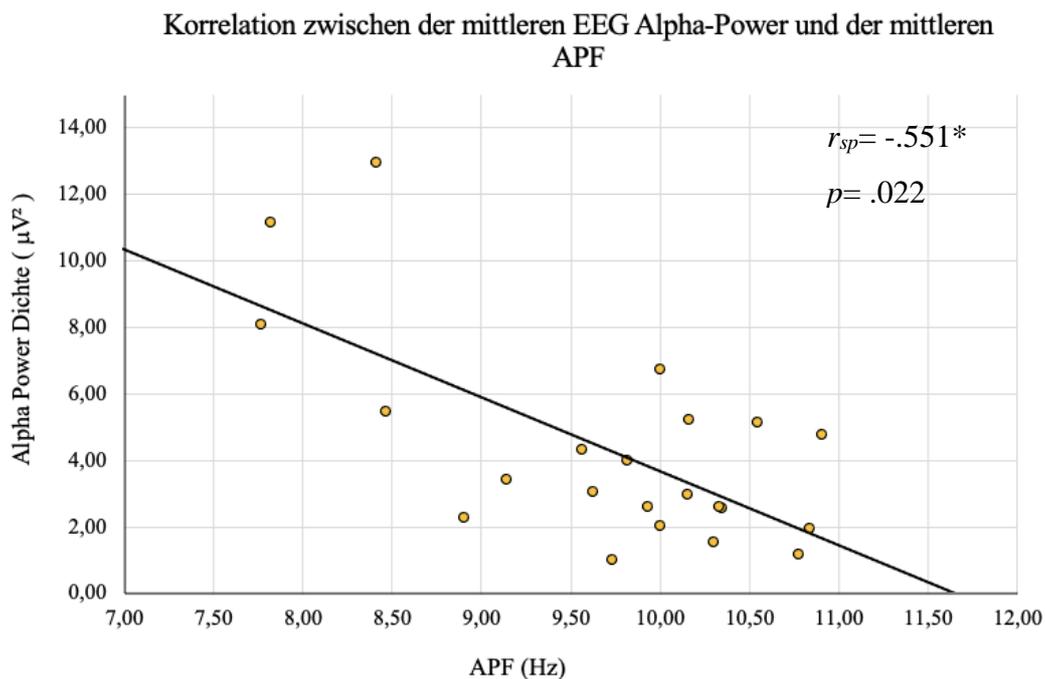


Abbildung 15: Streudiagramm mit linearer Trendlinie. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der mittleren EEG-Alpha-Power ( $\mu V^2$ ) und der mittleren Alpha-Peak-Frequenz (Hz). Zu erkennen ist eine Abnahme der APF mit zunehmendem Alter ( $n=17$ ).  $*p < 0.05$ .

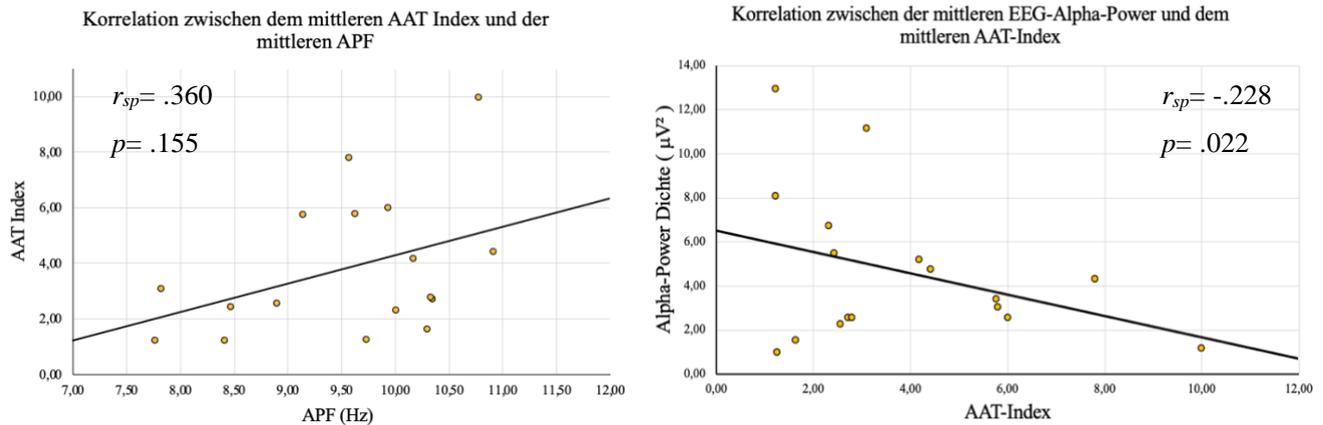


Abbildung 16: Streudiagramme mit Trendlinie. Links dargestellt ist der Zusammenhang zwischen dem mittleren AAT-Index und der mittleren APF (Hz). Rechts dargestellt ist der Zusammenhang der mittleren EEG-Alpha-Power und dem mittleren AAT-Index ( $n = 17$ ).

## 4. Diskussion

Um die neurophysiologischen Effekte einer Lichtexposition bei Patient:innen mit Insomnie zu untersuchen, wurden zwei elektrophysiologische Messvariablen erhoben. Zum einen wurde die EEG-Alpha-Power berechnet und zum anderen die Alpha-Peak-Frequenz erfasst. Zur Einschätzung der objektiven Müdigkeit wurde mittels der Powerspektralwerte der AAT bestimmt. Zusätzlich wurde der PVT durchgeführt, um eine mögliche Veränderung der Vigilanz auf neurobehavioraler Ebene darzustellen. Nach unserer Kenntnis, handelt es sich hierbei um die erste Studie, in der die elektrophysiologischen Effekte im Wach-EEG von Patient:innen mit Insomnie durch Lichtexposition am Tag betrachtet werden. Es hat sich gezeigt, dass sich die EEG-Alpha-Power mit geöffneten Augen und die APF während und nach der Lichtexposition signifikant unterscheiden. Zudem war eine Veränderung der Reaktionszeiten im PVT nach der Lichtexposition feststellbar. Beim Vergleich der AAT-Indizes konnten keine signifikanten Unterschiede über die Messzeitpunkte gefunden werden. Nachfolgend werden sowohl die gefundenen als auch die nicht identifizierten Unterschiede diskutiert.

### 4.1 Veränderung der EEG-Alpha-Power

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit eine Lichtexposition am Tag die Elektrophysiologie von Patient:innen mit Insomnie verändert und deren zentralnervöses Aktivierungsniveau beeinflusst. Durch die einige Stunden nach dem Aufstehen stattfindende

Lichtexposition sollte keine Phasenverschiebung induziert werden, sondern eine mögliche Veränderung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus detektiert werden. Das Aktivierungsniveau scheint bei Patient:innen mit Insomnie verändert zu sein, was einen erheblichen Anteil der Symptomatik, wie z. B. reduzierte Schläfrigkeit am Abend, ausmacht (Vetter et al., 2019).

Bei der Betrachtung der EEG-Alpha-Power zu allen Messzeitpunkten ist auffällig, dass es kaum Variationen in der Aktivierung gibt und fast kein Unterschied zwischen den Messungen am Abend und am Tag vorliegt. Dies könnte ein Hinweis auf ein 24-h Hyperarousal sein, wie es in zahlreichen Arbeiten zur Pathophysiologie der Insomnie bereits beschrieben wurde (Dressle et al., 2023; Kalmbach et al., 2018; Nofzinger et al., 2004; Riemann et al., 2010).

Eine Reduzierung des pathologisch erhöhten zentralnervösen Aktivierungsniveaus kann Leidensdruck und Tagesbeeinträchtigung der Patient:innen mit Insomnie reduzieren (Oh et al., 2020; Riemann et al., 2010). Insbesondere ein reduziertes abendliches Aktivierungsniveau kann zu einer Symptomreduktion beitragen und den Schlaf der Patient:innen positiv beeinflussen.

#### **4.1.1 Veränderungen der EEG-Alpha-Power während der Lichtexposition**

Die wissenschaftliche Debatte, inwieweit eine Lichtexposition am Tag Effekte auf die menschliche Physiologie hat, ist bis dato noch ungeklärt. Untersuchungen kamen zu konträren Ergebnissen, ob erregende Effekte ohne eine Melatoninsuppression auftreten können. So wurden in einigen Studien erregende Effekte einer Lichtexposition am Tag auf die EEG-Alpha-Power gefunden (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Sahin et al., 2014). Dahingegen konnte in anderen Untersuchungen keine Wirkung einer Lichtexposition am Tag festgestellt werden (Badia et al., 1991; Borragán et al., 2017; Daurat et al., 1993; Lok, Smolders, et al., 2018). Demzufolge liefern die vorliegenden Daten, dass Licht am Vormittag die Aktivierung akut erhöhen kann, interessante Ansatzpunkte, um die Kontroverse voranzubringen. In der Mehrheit der Studien, in denen ein akut erregender Effekt einer Lichtexposition nachweisbar war, wurde das Wach-EEG mit geöffneten Augen betrachtet (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016), weswegen die Werte der EEG-Alpha-Power mit geöffneten Augen in der vorliegenden Studie interpretiert und diskutiert werden. Dabei ist zu beachten, dass im Gegensatz zur EEG-Alpha-Power mit geschlossenen Augen geringe Werte für eine höhere Aktivierung sprechen (Marzano et al., 2007; Stampi et al., 1995).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Veränderung der EEG Alpha-Power während der Lichtexposition. Der geringste Wert der EEG-Alpha-Power am Tag wurde während der Lichtexposition gemessen. Dies erweitert die Ergebnisse vorangegangener Studien auch für Patient:innen mit Insomnie, in denen bei gesunden Probanden eine erhöhte Aktivierung durch Lichtexposition am Tag festgestellt wurde (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016).

Aktuell besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass kurzwelliges Licht am späten Abend oder in der Nacht die Melatoninausschüttung unterdrückt, indem der SCN, der für die Sekretion verantwortlich ist, direkte Informationen des RHT erhält (Cajochen et al., 2005; Gooley et al., 2003; Khalsa et al., 2003; Zeitzer et al., 2000). Die Ursachen für den aktivierenden Effekt von Licht am Tag, wenn kaum Plasmamelatonin vorhanden ist, sind bis dato noch unbekannt. Es gibt jedoch Erklärungsversuche, bei denen ebenfalls circadiane Mechanismen in Betracht gezogen werden. Saper et al. (2005) vermuten, dass die ipRGC die Lichtinformationen am Tag ebenfalls über den RHT oder den geniculohypothalamischen Trakt (GHT) zum SCN projizieren und über das Neuropeptid Orexin im lateralen Hypothalamus weiter zum Locus coeruleus (LC) im Hirnstamm transportieren, der eine zentrale Struktur im ARAS darstellt (Burlet et al., 2002; Yoshida et al., 2006). Dieser Weg dient als mögliche Erklärung für den erregungssteigernden Effekt von Licht, ohne das Mitwirken des Hormons Melatonin.

Bei den existierenden Studien, in denen eine Lichtexposition am Tag bei Patient:innen mit Insomnie betrachtet wurde, unterscheidet sich die Patient:innengruppe von der in dieser Arbeit untersuchten. So wurden vermehrt ältere sowie Demenz-Patient:innen mit gestörtem Schlaf untersucht (Cahan & Abbott, 2020; M. Figueiro et al., 2014). Bei diesen Gruppen verbesserten sich die Schlafparameter durch die Lichtintervention am Tag. Phipps-Nelson et al. (2003) untersuchten die Wirkung einer Lichtexposition am Tag auf die subjektive Schläfrigkeit und die Reaktionszeit von gesunden Probanden im Rahmen einer Schlafrestriktion. Sie konnten in dieser Studie eine reduzierte Schläfrigkeit und eine verbesserte Reaktionszeit nach einer Lichtexposition, trotz Schlafdeprivation, nachweisen.

Der gemessene Effekt der Lichtexposition auf die EEG-Alpha-Power in der vorliegenden Stichprobe liefert relevante eigenständige Erkenntnisse für die Pathophysiologie und Therapie einer Insomnie. Es handelt sich somit um die erste Studie, in der die Effekte einer Lichtexposition bei einer heterogen Patient:innengruppe mit Insomnie untersucht werden. Trotz der störungsbedingten Schlafdeprivation erhöht sich die Vigilanz der Betroffenen, wodurch im Idealfall die Funktionsfähigkeit am Tag verbessert wird.

Das hier verwendete experimentelle Design sieht eine ca. dreistündige Lichtexposition mit einer Beleuchtungsstärke von 160 lx vor. In der Mehrzahl der Studien, in denen die Veränderung der Alpha-Power bei Lichtexposition betrachtet und ein signifikanter Effekt auf die Alpha-Power nachgewiesen wurde, dauerte die Beleuchtung mehr als vier Stunden an oder hatte eine Intensität von >1000 lx (Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Rüger et al., 2006; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016). In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich jedoch, dass auch eine kürzere und schwächere Beleuchtung zu akuten elektrophysiologischen Veränderungen führt und die Vigilanz von Patient:innen erhöhen kann. Dies repliziert die Ergebnisse von de Zeeuw et al. (2019), die den stärksten erregenden Effekt von Licht bei einer geringen Lichtintensität gefunden haben. Erklärt wird diese Entdeckung durch die Adaptation des menschlichen circadianen Systems an die geringen Lichtintensitäten der heutigen Umwelt (de Zeeuw et al., 2019). Für die niederschwellige Behandlung der insomnischen Störung ist diese Erkenntnis von hoher Relevanz. Das Ergebnis kann dazu genutzt werden, die Funktions- und Leistungsfähigkeit von Patient:innen mit Insomnie akut zu fördern und deren Teilhabe zu verbessern, indem beispielsweise Lichtquellen am Arbeitsplatz installiert werden, ohne hohe Beleuchtungsstärken verwenden zu müssen.

#### **4.1.2 Veränderungen der EEG-Alpha-Power an den Abenden**

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Einfluss des Lichts auf die EEG-Alpha-Power am Abend gefunden werden. Im Vergleich mit Studien, in denen die EEG-Alpha-Power bei gesunden Probanden untersucht wurde, scheint ein Mittelwert von  $4.98 \mu\text{V}^2$  am Abend und  $4.47 \mu\text{V}^2$  am Tag mit geöffneten Augen im oberen Bereich zu liegen, wobei keine Altersähnlichkeit gegeben ist (de Zeeuw et al., 2019; Klimesch, 1999). Ursächlich für die erhöhte EEG-Alpha-Power könnte eine kortikale Übererregung sein, die bei Patient:innen mit Insomnie durch ein psychophysiologisches Hyperarousal, inklusive Schlaferwartungsängsten und erhöhter kognitiver Aktivität, entsteht (Baglioni et al., 2014; Riemann et al., 2010; Van Someren, 2021). Somit sind die gefundenen deskriptiven Ergebnisse ein Hinweis für das Vorliegen eines abendlichen Hyperarousals bei Patient:innen mit Insomnie. Die bei den Patient:innen am Abend und am Tag bestimmten EEG-Alpha-Power-Werte unterscheiden sich nur minimal voneinander. Dies könnte ein Hinweis auf die reduzierte circadiane Amplitude sein, da bei gesunden Probanden signifikante Unterschiede zwischen den EEG-Alpha-Power-Werten zu den verschiedenen Tageszeiten vorliegen (Otmani et al., 2005). Um diese

Interpretation zu bestätigen, ist eine Untersuchung mit einer gesunden Kontrollgruppe inklusive Alters-Matching notwendig sowie die Erhebung circadianer Marker, wie z. B. des Plasmamelatoninlevels zu mehreren Messzeitpunkten.

Ein wesentliches therapeutisches Ziel bei der insomnischen Störung ist eine Reduzierung des abendlichen Hyperarousals. Geeignete Interventionen sind beispielsweise die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (Riemann et al., 2014) oder die Therapie mit exogenem Melatonin (Baglioni et al., 2020). Eine Stabilisierung des circadianen Systems im Rahmen der Interventionen könnte zu den gewünschten symptomreduzierenden Effekten führen. Inwieweit hierfür eine Lichttherapie eingesetzt werden kann, sollte in der vorliegenden Untersuchung überprüft werden, konnte jedoch mittels der EEG-Alpha-Power nicht bestätigt werden. So scheint die Veränderung der EEG-Alpha-Power während der Lichtexposition nicht längerfristig anzuhalten.

#### **4.1.3 Veränderungen der EEG-Alpha-Power am Morgen**

Es zeigt sich keine signifikante Veränderung der EEG-Alpha-Power am Tag nach der Lichtexposition. Aus diesem Grund kann keine langfristige circadiane und zentralnervöse Modulation der EEG-Alpha-Power durch die Lichtexposition festgestellt werden.

Auf deskriptiver Ebene ist eine Erhöhung der EEG-Alpha-Power zu beobachten, was ein Indikator für eine geringere kortikale Aktivierung ist und ein Hinweis für einen veränderten Schlaf nach der Lichtexposition sein könnte. Es konnte zwar kein signifikanter andauernder Effekt des Lichtes auf die Alpha-Power gefunden werden, aber ungeachtet dessen bieten die gefundenen deskriptiven Tendenzen einen interessanten Ansatzpunkt für nachfolgende Untersuchungen, in denen eine Analyse umfangreicher Schlafparameter erfolgen sollte.

Es kommen verschiedene Ursachen für die statistisch unbedeutenden Unterschiede der EEG-Alpha-Power am Abend und am nächsten Morgen infrage. Zum einen bestehen messmethodische Probleme bei der Berechnung des Powerspektrums. Die klassische spektrale Poweranalyse aggregiert die EEG-Power zu definierten Frequenzbändern (Hooper, 2005; Schwibbe et al., 1981). Hierbei werden mehrere Epochen des Aufzeichnungsmaterials gemittelt und anschließend zu einem Alpha-Frequenzband zusammengefasst (Im, 2018). Die EEG-Alpha-Power wird als ein statisches Signal betrachtet, das nicht die Realität abbildet. Ein intraindividuellem Vergleich über verschiedene Messzeitpunkte mit nur geringen Veränderungen scheint somit zu Informationsverlust zu führen (Hooper, 2005; Schwibbe et al.,

1981). Aufgrund hoher interindividueller Variabilität der Alpha-Frequenz geht bei dieser Methode ein erheblicher Teil der EEG-Alpha-Power verloren, der sich außerhalb dieser Bänder befindet (Hooper, 2005; Klimesch et al., 1996; Schwibbe et al., 1981). Zusätzlich können Anteile der benachbarten Frequenzen fälschlicherweise als Alpha-Aktivität in die Berechnung der EEG-Alpha-Power inkludiert werden (Haegens et al., 2014; Schwibbe et al., 1981). Aufgrund der Abnahme mit zunehmendem Alter wird die EEG-Alpha-Power älterer Patient:innen bei dieser Methode zusätzlich vernachlässigt (Scally et al., 2018). Somit ist es möglich, dass eine Reduktion der Alpha-Power gerade bei älteren Patient:innen nicht dargestellt wird, weil die Alpha-Power unter  $7 \mu V^2$  fällt. Wie Schwibbe et al. (1981) zeigen, führt die Berechnung der APF zu ca. 1.5-2-mal mehr Varianz und experimenteller Sensitivität, sodass die Wahrscheinlichkeit zunimmt, einen experimentellen Effekt zu finden. Aus diesem Grund wurde in dieser Untersuchung zusätzlich die AFP erhoben, die im anschließenden Unterkapitel diskutiert wird.

Ein Unterschied der vorliegenden Studie zu vorangegangenen Untersuchungen besteht darin, dass sich die Patient:innen vor und nach der Lichtexposition in einem Untersuchungsraum mit normaler Raumbeleuchtung befanden. Dahingegen waren die Probanden anderer Studien, in denen ein Effekt der Lichtexposition am Tag nachgewiesen wurde, zuvor gedimmtem Licht ( $<5lx$ ) ausgesetzt (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Sahin et al., 2014; Smolders et al., 2016). Aufgrund der Adaptationsmechanismen des menschlichen circadianen und visuellen Systems an vorangegangene Lichtbedingungen kann vermutet werden, dass die Raumbeleuchtung die möglichen Effekte einer Lichtexposition am Tag reduziert (Chang et al., 2011; Smith et al., 2004). So haben Cajochen et al. (2000) gezeigt, dass bei einer Raumbeleuchtung von  $100lx$  der erregende Effekt einer  $9100 lx$  hellen Lichtexposition in der Nacht nur halb so stark ist wie bei gedimmtem Licht ( $>5lx$ ). Die Sensitivität gegenüber einer Lichtexposition hängt folglich massiv von der Raumbeleuchtung ab, die somit einen bedeutenden Einfluss auf die subjektive Erregung und elektrophysiologische Veränderungen hat (Cajochen et al., 2000).

Umso bedeutender ist es, dass trotz der Raumbeleuchtung aktivierende Effekte zum Zeitpunkt der Lichtexposition zu finden sind. Dass dies mögliche bis zum Abend und bis zum nächsten Tag überdauernde Effekte der Lichtexposition beeinflussen kann, konnte nicht festgestellt werden und sollte in nachfolgenden Untersuchungen mithilfe unterschiedlicher Lichtbedingungen überprüft werden.

Um die Wirkung von Licht auf den circadianen Rhythmus in daran anknüpfenden Studien genauer zu untersuchen, ist eine objektive Messung der circadianen Phasenlage

notwendig. Mittels einer Untersuchung des DLMOs über eine einzelne Blutprobe (Wittenbrink et al., 2018) kann der Zeitpunkt des Wach-EEGs in Relation zur internalen circadianen Uhr genau interpretiert werden. Ohne dieses Wissen ist es kaum möglich, die Veränderung des circadianen Rhythmus zu deuten. Ausschlaggebend wäre die Information, ob das Wach-EEG in der WMZ oder danach stattgefunden hat, was mithilfe des DLMOs bestimmt werden kann. Ein zusätzlicher Vorteil der Identifikation des individuellen DLMO besteht darin, dass der Zeitpunkt der Lichtexposition so gewählt werden kann, dass die Melatoninproduktion tatsächlich minimal ist, sodass eine Phasenverschiebung für die Patient:innen unwahrscheinlich ist (Khalsa et al., 2003). Sollte die Lichtexposition während einer Phase mit erhöhtem Plasmamelatoninspiegel erfolgen, so hätte dies eine Phasenverschiebung nach hinten zur Folge (Khalsa et al., 2003; Lockley et al., 2006; Rüger et al., 2006). Bei der gewählten Uhrzeit kann, mit Bezug auf vorherige Studienergebnisse (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lovato & Lack, 2013; Riemann et al., 2002) und bei Betrachtung der PRC für den phasenverschiebenden Effekt von Licht nach Zeitzer et al. (2000) und Khalsa et al. (2003), davon ausgegangen werden, dass keine circadiane Phasenverschiebung stattfindet. Unterstützt wird diese Aussage durch die mittleren Schlafenszeiten an den Abenden (T2= 23:11 Uhr und T5= 23:23 Uhr), die keinen Hinweis auf eine Phasenvorverlagerung liefern, sondern in tendenziell sogar in die entgegengesetzte Richtung weisen.

## **4.2 Veränderung der Alpha-Peak-Frequenz**

Wie bereits beschrieben, scheint es Nachteile bei der Verwendung der Alpha-Power zu geben. Klimesch et al. (1996) haben gezeigt, dass die Berechnung der individuellen APF eine geeignete Methode zur Messung der dynamischen und temporalen Unterschiede des Wach-EEGs innerhalb von Personen ist. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit, bei der der intraindividuelle Vergleich über mehrere Messzeitpunkte zentral ist, neben der EEG-Alpha-Power auch die individuelle APF erhoben. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studien, in denen die Veränderungen der APF durch Lichtexposition am Tage untersucht wurden. In den meisten Arbeiten geht es um die Rolle der APF im Rahmen kognitiver Prozesse (Jann et al., 2010; Klimesch, 1997; Klimesch et al., 1993; Mierau et al., 2017; Osaka, 1984; Rathee et al., 2020; Richard Clark et al., 2004) und die regulative Funktion zur Aktivierung und Deaktivierung sensorischer Hirnareale (Haegens et al., 2014). Es zeigt sich, dass kognitive Aktivierung sowie sensorische Aufgaben die APF erhöhen, wohingegen Fatigue, Müdigkeit und Ablenkung die individuelle APF reduzieren (Klimesch et al., 1993; Ng & Raveendran,

2007). Auch die Erhöhung der APF nach sportlicher Aktivität scheint durch neuronale Veränderungen im ARAS ausgelöst zu werden, was durch erhöhten somatosensorischen und mentalen Input moduliert wird (Gutmann et al., 2015; Jann et al., 2010; Mierau et al., 2017).

Es hat sich herausgestellt, dass die APF ein vielversprechender Indikator für Erregung und Aktivierung auf kognitiver Ebene darstellt.

#### 4.2.1 Veränderung der APF während der Lichtexposition

In keiner der bisher existierenden Arbeiten zur Wirkung einer Lichtexposition bei Insomnie wurde die APF erhoben. Aus diesem Grund handelt es sich um eine wesentliche Erkenntnis, dass eine Lichtexposition die APF nicht akut beeinflusst. Tendenziell ist jedoch eine Erhöhung der APF während der Lichtexposition zu erkennen. Nach Mierau et al. (2017) ist die Variabilität der APF ein Hinweis auf Veränderungen der autonomen neuronalen Aktivierung als Reaktion auf erhöhten Input und erhöhte Informationsverarbeitung. Zwar ist diese deskriptiv zu erkennen, wird allerdings nicht signifikant, wie es bei der EEG-Alpha-Power der Fall ist. Die Ursache hierfür könnte darin bestehen, dass zwar die akute neuronale Aktivierung im Sinne einer Erhöhung der EEG-Alpha-Power während der kurzen Lichtexposition erkennbar ist, eine so rasche Veränderung der Informationsverarbeitung und der exekutiven Funktionen, wie sie die APF misst, allerdings verlangsamt eintritt.

Als weiterer Grund für den fehlenden aktivierenden Effekt des Lichts, der bereits von Nelson (1979) erwähnt sowie von Rahmann et al. (2014) und Lok et al. (2018) aufgegriffen wurde, ist anzuführen, dass die Alpha-Aktivität schon am Morgen ihr Maximum erreicht hat, sodass ein weiterer Anstieg nicht möglich ist („ceiling effect of alertness“). Die APF, bei der zum Messzeitpunkt T4 eine Zunahme zu beobachten ist, kann aufgrund eines derartigen *ceiling effects* möglicherweise nicht weiter ansteigen, sodass der Schwellenwert der Signifikanz nicht erreicht wird. Dies würde auch erklären, warum eine nächtliche Lichtexposition einen stärkeren Effekt auf die Alpha-Aktivität hat als eine Lichtexposition am Tag (Cajochen et al., 2000; Khalsa et al., 2003; Lok, Woelders, et al., 2018). Ein *ceiling-effect* sollte bei Patient:innen mit Insomnie verstärkt auftreten, da ihre Elektrophysiologie durch eine kognitives und kortikales 24h-Hyperarousal gekennzeichnet ist und sie dementsprechend bereits höhere Baseline-Werte aufweisen als gesunde Probanden (Riemann et al., 2010). Ob ein derartiger Effekt auch bei der APF auftritt, wurde zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht belegt, kann aber vermutet werden. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine weiteren Untersuchungen, in denen die Alpha-Aktivität bei Patient:innen mit Insomnie im Zeitverlauf untersucht wurde, weshalb ein Vergleich mit anderen

Studienergebnissen nur unter Vorbehalt stattfinden kann. Die vorliegenden Ergebnisse liefern somit wesentliche neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Insomnie.

#### **4.2.2 Veränderungen der APF am Abend**

Am Abend nach der Lichtexposition zeigt sich eine reduzierte APF. Dies ist in Anbetracht des angenommenen abendlichen psychophysiologischen Hyperarousals bei Patient:innen mit Insomnie (Riemann et al., 2010; Van Someren, 2021), das insbesondere für Einschlafstörungen verantwortlich ist, von hoher klinischer Relevanz. Die hohe APF am ersten Abend lässt vermuten, dass ein derartiges kognitives Hyperarousal in der vorliegenden Stichprobe vorzuliegen scheint. Bei Einbeziehung des Altersunterschiedes der Stichproben in die Betrachtung weisen gesunde Probanden eine niedrigere APF auf (Klimesch et al., 1993, 1996; Mierau et al., 2017). Die APF ist nicht nur ein Indikator für Erregung, sondern zusätzlich ein Marker für kognitive Performanz und mentale Aktivierung (Haegens et al., 2014; Klimesch et al., 1993; Mierau et al., 2017). Wie bereits in einer Übersichtsarbeit zur Pathophysiologie der Insomnie dargestellt haben, kann das bei Patient:innen mit Insomnie beobachtete kortikale Hyperarousal zu einer erhöhten sensorischen Informationsverarbeitung führen. Weitere Studien belegen den Zusammenhang zwischen einer erhöhten APF und erhöhter Informations- und sensorischer Verarbeitung (Haegens et al., 2014; Humes et al., 2013; Mierau et al., 2017). Insofern können die gefundenen erhöhten APF-Werte am ersten Abend als derartige Symptome interpretiert werden.

Die Reduktion der APF spricht für eine geringere kortikale Aktivität und Erregung, ebenso wie eine geringere mentale Aktivierung. Im Idealfall führt dies zu einer erhöhten Müdigkeit am Abend nach der Lichtexposition sowie zu geringeren Grübeltendenzen, weniger Rumination und Ängsten, was im besten Fall insomnische Symptome reduziert. Ein geringeres abendliches Aktivierungsniveau durch Lichtexposition am Tage kann eine kürzere Einschlafzeit und längere Gesamtschlafzeit zur Folge haben, was Figueiro et al. (2014) bei älteren Probanden bereits nachgewiesen haben.

#### **4.2.3 Veränderungen der APF am Morgen**

Die morgendlichen APF-Werte am letzten Tag unterscheiden sich nicht signifikant von den Messungen vor der Lichtexposition. Die anhaltende Veränderung der kognitiven Funktionsfähigkeit, die am zweiten Abend zu beobachten ist, scheint demnach nur kurzfristig vorzuliegen und sich nicht bis in den Morgen zu halten.

Der geringe Messwert am letzten Tag könnte auf einen verbesserten Schlaf mit einer längeren Gesamtschlafzeit zurückzuführen sein, sodass die morgendliche Müdigkeit der Patient:innen nach hinten verschoben ist und in die Zeit der Datenerhebung fällt. Die Patient:innen wurden jeden Morgen 8.5 Stunden nach der im Vorfeld angegebenen individuellen Bettgehzeit geweckt. Patient:innen mit Insomnie schlafen im Durchschnitt weniger als 8.5 Stunden, was zur Folge hat, dass die meisten Patient:innen bereits einige Zeit vor dem Aufstehen nicht mehr schliefen. Wenn sich die Gesamtschlafenszeit nun durch die Lichtexposition verlängert, kann vermutet werden, dass die Patient:innen noch schlaftrunken (englisch: *sleep inertia*) sind. Diese Zeit nach dem Aufwachen ist gekennzeichnet von erhöhter Müdigkeit, Desorientierung und beeinträchtigter kognitiver Performanz, sowie erhöhter EEG-Alpha-Power und reduzierter EEG-Beta-Power (Ferrara et al., 2006; Hilditch & McHill, 2019). Dieser Zustand wird in der Literatur auch als dritter am Schlaf beteiligter Prozess beschrieben, neben Prozess S und Prozess C (Folkard & Åkerstedt, 1992; Hilditch & McHill, 2019). Zur Kontrolle, ob *sleep inertia* eine Rolle in den vorliegenden Ergebnissen spielt, ist es notwendig umfangreiche polysomnografische Schlafparameter auszuwerten und so eine mögliche Veränderung des Schlafes durch eine Lichtexposition zu betrachten. Diese Befunde hätten hohe klinische Relevanz, da eine Verbesserung des Schlafes ein wesentliches Ziel der Insomnie-Behandlung ist.

Ein weiterer Erklärungsansatz für den Abfall der APF am letzten Tag basiert auf einer möglichen Adaptation des circadianen Systems an die Lichtverhältnisse am Tag zuvor. So könnte die Lichtexposition dazu führen, dass die normale Raumbelichtung als dunkel wahrgenommen wird, weshalb kognitive Aktivierung und Erregung aus diesem Grund geringer ausfallen. In einigen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich das menschliche circadiane System an vorangegangene Lichtverhältnisse adaptiert (Cajochen et al., 2000; Chang et al., 2011). So zeigten Chang et al. (2011), dass gedimmtes Licht vor einer Lichtexposition zu einer verstärkten Melatonin-suppression und Phasenverschiebung sowie zu einem höheren Aktivierungsniveau führt als eine übliche Raumbelichtung vor einer Lichtexposition. Ob dies auch umgekehrt der Fall ist und Licht a priori zu geringeren aktivierenden Effekten bei niedrigerer Beleuchtung am nächsten Tag führt, muss in nachfolgenden Untersuchungen erforscht werden.

Wie den Ergebnissen zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Verläufe der APF und der Alpha-Power über die Messzeitpunkte leicht. Die unterschiedlichen Effekte der Lichtexposition lassen sich in der APF und der Alpha-Power erkennen. Demnach liegt die Vermutung nahe, dass die beiden Marker unterschiedliche Aktivierungszustände messen und

es in nachfolgenden Untersuchungen sinnvoll wäre, ebenfalls beide Variablen zu erheben, um die gesamte Bandbreite der elektrophysiologischen Erregung zu betrachten.

### **4.3 Alpha Attenuation Test (AAT)**

In der vorliegenden Studie wurde, zusätzlich zur EEG-Alpha-Power und der APF, der AAT-Index berechnet, der ein reliabler und valider Index zur Messung der objektiven Müdigkeit und Erregung ist (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Stampi et al., 1995). Entwickelt von Stampi et al. (1995), ergibt sich dieser aus dem Verhältnis der EEG-Alpha-Power mit geschlossen Augen zu jener mit geöffneten Augen. Aus verschiedenen Gründen ist es sinnvoll, diesen ebenfalls zu betrachten. Denn der AAT-Index ist ein stabiler Marker zur Messung von Vigilanz und Aktivierung, wohingegen die Alpha-Power für Fluktuationen anfällig ist und von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird, wie z. B. Kontextbedingungen oder der Tagesform (Anokhin et al., 2006; Smit et al., 2006). Unter diesen Umständen ist es möglich, dass die Ergebnisse der EEG-Alpha-Power von anderen Faktoren als der Vigilanz beeinflusst werden. Zusätzlich wurden in Studien stärkere Korrelationen des AAT mit subjektiven und objektiven Schläfrigkeitsmaßen gefunden (Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006). Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass der AAT Müdigkeit besser messen kann als die EEG-Alpha-Power. Im gleichen Sinne wie die EEG-Alpha-Power ist auch der AAT-Index bei den Patient:innen mit Insomnie der vorliegenden Stichprobe mit im Mittel 3.7 höher als bei gesunden Probanden aus anderen Untersuchungen, bei denen im Durchschnitt ein AAT-Index von 2.4 vorliegt (de Zeeuw et al., 2019), was für ein Hyperarousal bei der hier untersuchten Patient:innengruppe spricht. Ebenso schwankt der AAT-Index zwischen Morgen und Abend in geringerem Maße als bei gesunden Probanden (Stampi et al., 1995). Dies ist ein Hinweis auf eine geringere circadiane Amplitude mit einem reduzierten circadianen Schlafdruck.

Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen im AAT durch die Lichtexposition. Dennoch sind interessante Veränderungen auf deskriptiver Ebene erkennbar. So wurde die geringste Müdigkeit während der Lichtexposition gemessen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf den aktivierenden Effekt von Licht am Tag, wie er bereits in vorangegangenen Untersuchungen festgestellt wurde (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Phipps-Nelson et al., 2003; Sahin et al., 2014) und unterstreicht die gefundenen Ergebnisse der EEG-Alpha-Power im Sinne einer erhöhten Aktivierung während der

Lichtexposition. Die fehlende signifikante Veränderung können auch hier auf einen *ceiling-effect* zurückzuführen sein.

Des Weiteren zeigte sich eine Reduktion des AAT-Index zur zweiten Nacht, ähnlich wie bei der APF zu finden. Dies bestätigt noch einmal die gefundenen Ergebnisse innerhalb der APF sowie die Interpretationen der Ergebnisse der APF im vorherigen Unterkapitel (4.2).

#### **4.4 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)**

Um eine Insomnie zu diagnostizieren, ist das Vorliegen von Funktionseinschränkungen am Tag notwendig (American Psychiatric Association, 2013). Dennoch ist die Studienlage in Bezug auf die durch die Insomnie bedingten funktionalen Einschränkungen am Tag uneindeutig. Um die möglichen, durch Licht induzierten Veränderungen auf Verhaltensebene sichtbar zu machen, wurde der PVT bei den Patient:innen mit Insomnie durchgeführt.

In der vorliegenden Stichprobe sind die mittleren Reaktionszeiten am Tag mit denen einer gesunden Probandengruppe vergleichbar (de Zeeuw et al., 2018; Phipps-Nelson et al., 2003; Shekleton et al., 2013). Somit lässt sich das vorhandene 24h-Hyperarousal nicht durch Veränderungen auf neurobehavioraler Ebene feststellen. Ebenso zeigen sich keine reduzierten Werte im PVT, wie aufgrund der anhaltenden Schlafdeprivation zu vermuten wäre. Auffällig ist der kaum vorhandene Unterschied zwischen den morgendlichen und abendlichen Messungen. Unter Berücksichtigung der Uhrzeiten der abendlichen Messungen (T3: 20:12 Uhr und T5: 19:11 Uhr), die in der WMZ liegen, scheint dies besonders relevant zu sein. Bei gesunden Probanden ist während der WMZ eine deutliche Verbesserung der Performanz zu erwarten, die durch ein Schlafdefizit bei einer gesunden Stichprobe noch verstärkt auftritt (Shekleton et al., 2013). Die kaum vorhandene Leistungssteigerung während der WMZ bei den Patient:innen mit Insomnie in der vorliegenden Stichprobe könnte ein Hinweis auf eine reduzierte Amplitude des circadianen Systems sein, mit einem hohen homöostatischen Schlafdruck und einem hohen circadianen Druck der Wachheit. Der circadiane Druck der Wachheit ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Leistung in den Abendstunden, trotz eines ansteigenden homöostatischen Schlafdrucks, wie in Abschnitt 1.1.3 bereits erläutert (Borbély et al., 2016). Eine Stabilisierung des circadianen Systems, d. h. die Wiederherstellung einer ausreichend großen circadianen Amplitude, ist von Bedeutung, da in anderen Arbeiten gezeigt wurde, dass der stabilisierende Effekt von Licht am Tag die Empfindlichkeit des circadianen Systems gegenüber abendlicher Lichtexposition reduzieren könnte (Münch et al., 2017). Dies ist in der heutigen hell beleuchteten Gesellschaft, gerade für Personen mit einem

sensitiven circadianen System, wie es Patient:innen mit Insomnie zu sein scheinen, ein großer Gewinn.

Beim Vergleich der PVT-Ergebnisse vor und nach der Lichtexposition ist allerdings die geringe Stichprobengröße zu berücksichtigen, die auf die hohe Rate an fehlerhaften oder fehlenden Messungen zurückzuführen ist. Die statistische Power ist hier als gering zu bewerten und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Dennoch bieten die gefundenen Ergebnisse interessante Anhaltspunkte für nachfolgende Untersuchungen.

#### **4.4.1 Veränderungen des PVT am Abend**

Den Daten ist zu entnehmen, dass Lichtexposition am Morgen Patient:innen mit Insomnie zu einer schnelleren Reaktionsfähigkeit am Abend führt. Es handelt sich hierbei um die erste uns bekannte Studie, in der langfristige psychomotorische Verhaltensveränderungen bei Patient:innen mit Insomnie durch eine Lichtexposition festgestellt werden konnten. Die Datenerhebung erfolgte während der WMZ (T3: 20:12 Uhr und T5: 19:11 Uhr) und somit früher als die Wach-EEGs. Die verkürzte RT kann einen Hinweis auf eine Stärkung der circadianen Amplitude durch einen stärkeren circadianen Druck der Wachheit nach der Lichtexposition darstellen.

In sich anschließenden Untersuchungen wäre es interessant, weitere abendliche Messungen durchzuführen, um zu überprüfen, ob es am späten Abend zu einem stärkeren Abfall der Leistung kommt, wie es durch einen gestärkten circadianen Rhythmus und eine geringere Erregung zu erwarten wäre und wie es die Daten zur EEG-Alpha-Aktivität vermuten lassen.

#### **4.4.2 Veränderungen des PVT am Morgen**

Sowohl während der Lichtexposition als auch am Tag danach konnte kein vigilanzsteigernder Effekt nachgewiesen werden. Somit konnten die Ergebnisse von Studien repliziert werden, in denen kein akuter Einfluss einer Lichtexposition auf die kognitive Performanz im PVT gefunden werden konnte (Borragán et al., 2017; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006). In den meisten Studien, in denen ein akuter Effekt einer Lichtexposition in psychomotorischen Performanztests festgestellt wurde, wurde dieser bei einer höheren Lichtintensität (>1000 lx) als in der vorliegenden Studie nachgewiesen (160 lx) (Phipps-Nelson et al., 2003; Smolders et al., 2012). Umso interessanter ist der verspätet einsetzende Effekt der Lichtexposition bei geringer Lichtintensität bei Patient:innen mit Insomnie. Smolders et al. (2012) konnten zeigen,

dass Licht einen stärkeren Effekt bei mentaler Fatigue hat. Unter der Annahme, dass Patient:innen mit Insomnie auf Grund des Hyperarousals unter erhöhter mentaler Erschöpfung und Fatigue leiden (Shekleton et al., 2010), lässt sich vermuten, dass diese auch besonders gut auf eine Lichtexposition (auch mit geringer Lichtintensität) reagieren. Die fehlenden Effekte des Lichts auf den PVT bestätigten ebenfalls das in der vorliegenden Studie fehlende Ergebnis einer akuten Veränderung der APF durch die Lichtexposition, die als ein Indikator für kognitive Erregungssteigerung interpretiert werden kann. Auf der Basis der gefundenen Effekte im PVT und der APF am Abend kann vermutet werden, dass eine Wirkung des Lichts auf kognitiver Ebene erst zeitversetzt auftritt.

## **4.5 Korrelationen**

Wie bereits dargelegt, gibt es feine Unterschiede zwischen den in dieser Arbeit genutzten Messmethoden. Dennoch zeigt sich in der vorliegenden Studie eine signifikante Korrelation zwischen der EEG-Alpha-Power und der APF. Dieses Ergebnis repliziert die Ergebnisse vorangegangener Studien für Patient:innen mit Insomnie, in denen eine derartige Assoziation ebenfalls nachgewiesen werden konnten (Smit et al., 2006; Wieneke et al., 1980). Die Ergebnisse von Smit et al. (2006) und Wieneke et al. (1980) sowie die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass sowohl die APF als auch die Alpha-Power Indikatoren für Aktivierung und Erregung sind.

## **4.6 Limitationen**

Die vorliegende Untersuchung weist einige Limitationen auf, die es zu berücksichtigen gilt. Die größte Einschränkung dieser Studie ist die fehlende gesunde Kontrollgruppe (KG), mit der eine bessere Einordnung der Studienergebnisse im Rahmen der insomnischen Störung möglich gewesen wäre. Diese Lücke können zahlreiche Studien mit gesunden Probanden füllen, in denen die Hirnaktivität bei unterschiedlichen Lichtexpositionen am Tag betrachtet wurde, sodass ein Vergleich mit den vorliegenden Ergebnisse teilweise möglich ist (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Haratani, et al., 2006; Lockley et al., 2006; Sahin et al., 2014). Bei der Betrachtung der APF wäre jedoch eine KG von Vorteil gewesen, da in dieser Studie erstmals die APF bei Lichtexposition am Tag untersucht wurde. Vergleichbare APF liegen hauptsächlich für mentale und physische Aufgaben vor (Haegens et al., 2014; Mierau et al., 2017; Osaka, 1984; Rathee et al., 2020).

Es fand keine Betrachtung der lichtbezogenen Vorgeschichte statt. Dies ist von Nachteil, da es eine Eigenschaft des menschlichen circadianen Systems ist, sich an vorangegangene Lichtbedingungen zu adaptieren. Wenn in den Tagen vor der experimentellen Bedingung eine Aussetzung mit geringen Lichtintensitäten stattfand, besteht die Möglichkeit, dass das circadiane System sensitiver auf die Lichtexposition reagiert (Cajochen et al., 2000; Chang et al., 2011; Smith et al., 2004). In den genannten Studien wurde dies allerdings in Bezug auf die Effekte nächtlicher Lichtexposition untersucht und eine adaptierte Melatoninsuppression als Erklärung herangezogen. Inwieweit die a priori stattgefundene Lichtexposition jedoch nur die Melatoninsuppression betrifft und nicht die Lichtexposition am Tag, muss erst erforscht werden. In nachfolgenden Studien sollte das Ausmaß der vorangegangenen Lichtexposition als konfundierende Variable in die Untersuchung miteinbezogen werden. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass auch die Aussetzung mit Licht am Nachmittag nach der Lichtexposition im Labor nicht kontrolliert wurde. Dabei ist eine große interindividuelle Variabilität zwischen den Patient:innen zu vermuten. Denn einige Patient:innen haben den restlichen Tag im Freien verbracht, während andere im Labor blieben oder nach Hause fuhren. Dies kann einen Einfluss auf die abendliche Messung am Mittwoch haben.

Die lichtbezogene Variabilität zwischen den Patient:innen kann insofern ignoriert werden, als es sich um ein Within-Subject-Design handelt. Es kann davon ausgegangen werden kann, dass sich die Intensität und spektrale Zusammensetzung des Lichts, dem die Patient:innen am Nachmittag ausgesetzt sind, nicht zwischen Dienstag- und Mittwochnachmittag unterscheidet. Für eine verbesserte studienübergreifende Vergleichbarkeit sollten diese Variablen dennoch in sich anschließenden Studien kontrolliert werden.

Zudem sollte in zukünftigen Studien eine genaue Analyse des DLMOs vorgenommen werden. Denn ohne Informationen über den individuellen Chronotyp kann nicht eindeutig bestimmt werden, in welcher Phasenlage die Wach-EEGs und die Lichtexposition stattgefunden haben. In Abhängigkeit davon, ob das abendliche Wach-EEG beispielsweise vor, während oder nach der WMZ stattgefunden hat, muss von unterschiedlicher Alpha-Aktivität ausgegangen werden, was den interindividuellen Vergleich erschwert und für zusätzliche Varianz sorgt. Eine Aufzeichnung des Wach-EEGs in der WMZ sollte beispielsweise zu höheren Alpha-Frequenzen führen als davor oder danach (de Zeeuw et al., 2018). Ohne Wissen über den DLMO kann nicht genau beurteilt werden, ob die Lichtexposition ca. 1.7 h nach dem Aufstehen zu einem Zeitpunkt geringer Melatoninlevel stattgefunden hat. Bei einem überdurchschnittlich späten Chronotyp („Eulen“) könnte die Lichtexposition folglich noch zu

einer Suppression der Melatoninproduktion geführt und eine Phasenvorverschiebung induziert haben (Khalsa et al., 2003). Die Hypothese, ob durch die Lichtexposition eine Amplitudenverstärkung stattgefunden hat, wäre dann nicht zu überprüfen. Die Prävalenz der extrem späten Chronotypen ist allerdings gering (Roenneberg et al., 2007). Eine Blutanalyse mit Betrachtung des genauen DLMOs der Patient:innen könnte diesem Problem Abhilfe schaffen, um die Wach-EEGs aller Patient:innen in der gleichen Phasenlage zu erheben. Darüber hinaus wurde nicht zwischen den genauen Formen der Insomnie unterschieden. In einigen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass eine Sleep-Onset-Insomnie und eine Sleep-Maintenance-Insomnie unterschiedliche spektrale Verteilungen im Alpha-Frequenzband vor dem Einschlafen aufweisen (Cervena et al., 2014). So konnten Cervena et al. (2014) zeigen, dass bei der Gruppe der Patient:innen mit Sleep-Maintenance-Insomnie der Anteil an EEG-Alpha-Power vor dem Schlafen höher lag als bei der Sleep-Onset-Insomnie-Gruppe und der KG. Dies könnte bedeuten, dass besonders die abendlichen Wach-EEGs interindividuell nur bedingt vergleichbar sind. Ob sich die Wirkung der Lichtexposition unterschiedlich auf die Insomnie-Diagnosen auswirkt, sollte deshalb in nachfolgenden Studien Beachtung finden.

Zu berücksichtigen ist daneben die Einnahme von exogenem Melatonin (Circadin® 2 mg) von neun Patient:innen in der zweiten Nacht. Denn die Einnahme von retardierendem Melatonin kann verschiedene übergreifende Effekte auf den menschlichen Organismus haben (Pandiperumal et al., 2008). Bei einer Einnahme zu Beginn der Nacht können amplitudenverstärkende und phasenverschiebende Effekte (Dahlitz et al., 1991; Lewy et al., 1995) postuliert werden. Diese haben jedoch keine Auswirkungen auf die abendlichen Messungen der vorliegenden Studie, da die Wach-EEGs vor der Melatonineinnahme durchgeführt wurden. Genauer betrachtet werden muss allerdings der Messzeitpunkt T6, der durch die Melatonineinnahme zur davor liegenden Nacht beeinflusst worden sein kann. Aus diesem Grund wurde exogenes Melatonin als weiterer Faktor in die Varianzanalyse mit Messwiederholung eingeschlossen, um einen möglichen Interaktionseffekt auszuschließen. Dieses Modell wurde nicht signifikant. Aus diesem Grund kann ein akuter Einfluss des Melatonins auf die gefundenen Effekte der EEG-Alpha-Power am Tag ausgeschlossen werden.

Auf Grund von Verzögerungen bei der Applikation des EEGs am Abend kam es teilweise zu einer ungenauen Einhaltung der Schlafenszeiten und der Aufzeichnung der Wach-EEGs. Es muss von einer gewissen Variabilität der Phasenlage der Patient:innen ausgegangen werden, sodass ein intraindividueller Vergleich kritisch betrachtet werden muss.

Zudem handelt sich um eine recht heterogene Stichprobe bezüglich Schwere der Insomnie, Chronifizierungsgrad, Komorbiditäten und Medikation. Alle diese unterschiedlichen

klinischen Charakteristika können einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben. Jedoch kann die Heterogenität der Stichprobe auch als Vorteil betrachtet werden, da so die Repräsentativität der Ergebnisse erhöht wird und die Übertragbarkeit im breiten klinischen Kontext gesicherter ist.

Die geringe Stichprobengröße, entstanden durch die hohe Zahl an Ausschlüssen auf Grund der Einnahme von Psychopharmaka, kann als weitere Limitation angesehen werden, die die Repräsentativität der Daten sowie die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Dementsprechend ist die statistische Power der Untersuchung als gering ( $p < 0.8$ ) zu bewerten, was G\*Power Berechnungen bestätigen und zu einer geringen statistischen Trennschärfe führt. Es muss von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster oder zweiter Art ausgegangen werden (Button et al., 2013). Es wäre sinnvoll, die Ergebnisse mit einer größeren Stichprobe zu replizieren, was eine reliablere Interpretation ermöglichen würde.

#### **4.7 Implikationen**

Die Tatsache, dass es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine nicht-medikamentöse Behandlungsmethode für Patient:innen mit Insomnie gibt, die das abendliche Hyperarousal reduziert und gleichzeitig die Funktions- und Leistungsfähigkeit am Tag aufrechterhält, verdeutlicht die Tragweite der gefundenen Ergebnisse. Es konnte gezeigt werden, dass die Lichtexposition das abendliche kognitive Hyperarousal reduzieren kann. Das ist von hoher klinischer Relevanz, da diese Übererregung einen Großteil der insomnischen Symptomatik bedingt oder als eigenes Symptom betrachtet werden muss. Viele Behandlungsmethoden zielen auf eine Verringerung des kognitiven Hyperarousals ab. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie eröffnen neue Möglichkeiten für den Einsatz einer Lichttherapie bei Insomnie und sollten unter Betrachtung dieses Zwecks weiter untersucht werden. In nachfolgenden Untersuchungen scheint es sinnvoll zu sein, umfangreiche polysomnografische und subjektive Schlafparameter auszuwerten, um so die Wirkung von Licht am Tag auf den Schlaf zu erfassen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zudem, dass eine Lichtexposition am Tag eine geeignete Methode darstellt, um die Erregung und Vigilanz von Patient:innen mit Insomnie mit einem Schlafdefizit zu verbessern. So kann die Installation von Tageslichtlampen am Arbeitsplatz sinnvoll sein, um Aktivierung und Vigilanz zu steigern (M. Figueiro et al., 2014, 2019; Viola et al., 2008). Dies kann sich positiv auf die Arbeitsproduktivität auswirken und Unfälle reduzieren (Boubekri et al., 2014; Viola et al., 2008). Es ist bedeutend, dass bereits eine geringe Intensität ( $< 200$  lx) des Lichts ausreicht, um erregungssteigernde Effekte zu erzielen.

Dies verringert das Auftreten von Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Augenschmerzen oder autonomer Hyperaktivität (Terman & Terman, 2005), die bei einer Lichtexposition mit hellem Licht (>1000 lx) in seltenen Fällen möglich sind.

Die möglichst langandauernde Bestrahlung mit natürlichem Tageslicht scheint hilfreich zu sein (Brown et al., 2022). Die Vermutung liegt nahe, dass dies nicht nur die Vigilanz erhöht, sondern den gesamten Gesundheitszustand verbessert (Boubekri et al., 2014; M. G. Figueiro et al., 2017). Dies ist insbesondere in Anbetracht der hohen Komorbiditätsrate bei Patient:innen mit Insomnie relevant (Baglioni et al., 2011; Schlack et al., 2013). In einem aktuellen Artikel formulieren Brown et al. (2022) Empfehlungen bezüglich einer Lichtexposition am Tage. Die Wissenschaftler beschreiben hierbei eine Lichtexposition am Tage mit >250 lx und polychromatischem Licht mit einer Wellenlänge von ca. 480 nm als essenziell für ein funktionierendes circadianes, neuroendokrines und neurobehaviorales System. Hierbei sollte so viel natürliches Tageslicht wie möglich auf das Auge treffen.

Eine Lichtexposition am Tag hat den Vorteil, dass es nicht zu einer Phasenverschiebung kommt, wodurch keine negativen Effekte eines circadianen *Misalignments* entstehen, wie bereits in vorherigen Studien gezeigt wurde (Czeisler & Gooley, 2007; Khalsa et al., 2003).

Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass die APF ein geeigneter objektiver Marker zur Erfassung der Veränderungen des zentralnervösen Aktivierungsniveaus ist, mit dessen Hilfe bereits kleine Unterschiede in der Vigilanz sichtbar gemacht werden können. In zukünftigen Untersuchungen ist es deshalb ratsam, neben der EEG-Alpha-Power, die große Schwankungen aufweist, stets auch die APF zu erfassen, insbesondere dann, wenn ein Messwiederholungsdesign genutzt wird und intraindividuelle Unterschiede erfasst werden sollen.

Anhand der unterschiedlichen Ergebnisse der APF und der EEG-Alpha-Power wird deutlich, welche Bedeutung eine differenzierte Verwendung der Begrifflichkeiten im Rahmen der EEG-Alpha-Wellen-Aktivität in der Fachliteratur hat. Diese erfolgt zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichend. Deshalb sollte darauf geachtet werden, dass bei elektrophysiologischen Studien eine genaue Methodenbeschreibung stattfindet, sodass eine Replikation der Ergebnisse unproblematisch ist. Eine ungenaue Methodenbeschreibung könnte auch die Ursache sein, warum in so vielen Studien konträre Veränderungen der EEG-Alpha-Power unter einer Lichtexposition gefunden wurden. Beispielsweise fehlen häufig Informationen darüber, ob das Wach-EEG mit geschlossenen oder geöffneten Augen stattgefunden hat, welche spektrale Zusammensetzung das verwendeten Lichts hatte oder in welchem Verhältnis zur individuellen Aufstehzeit der Patient:innen die Lichtexposition erfolgte.

Insgesamt kann durch die vorliegende Untersuchung ein weiterer Beitrag zur Hyperarousal-Theorie der Insomnie geliefert werden. Eine Lichtintervention kann als geeignete Methode angesehen werden, um die mit dem abendlichen kortikalen Hyperarousal verbundene Symptomatik, zumindest kurzfristig, zu verbessern. So konnte die abendliche kognitive Überregung, gemessen an der APF, reduziert und die psychomotorische Performanz in der WMZ verbessert werden. Ein Effekt, der bis in den nächsten Tag hinein anhält, wurde jedoch nicht gefunden. Der Frage, ob eine Lichtexposition am Tag Effekte auf die Elektrophysiologie des menschlichen Gehirns und das Verhalten hat, sind bereits zahlreiche Forschungsteams nachgegangen, die dabei zu divergenten Ergebnissen gelangten. In einigen Untersuchungen wurden keine erregenden Effekte gefunden (Badia et al., 1991; Borragán et al., 2017; Daurat et al., 1993; Lok, Woelders, et al., 2018) während in anderen vigilanzsteigernde Effekte nachgewiesen werden konnten (de Zeeuw et al., 2019; Kaida, Takahashi, Åkerstedt, et al., 2006; Rahman et al., 2014; Sahin et al., 2014; Vandewalle et al., 2006). Hier leistet die vorliegende Untersuchung einen Beitrag zur Position, dass Licht auch am Tag einen Einfluss auf die Gehirnaktivität und die psychomotorische Performanz haben kann. Eine Lichtexposition sollte als Behandlungsbaustein zur Reduzierung des abendlichen Hyperarousals bei Patient:innen mit Insomnie weiter untersucht werden. Es erscheint sinnvoll, leitliniengerechte Verfahren, wie z. B. die KVT für Insomnie oder eine Medikation, mit einer Lichtexposition zu kombinieren, um an verschiedenen Stellen des multifaktoriellen Störungskonzeptes der Insomnie einzugreifen. Auf diese Weise können der Leidensdruck und die Funktionseinschränkungen der Patient:innen reduziert sowie deren Teilhabe ermöglicht werden.

## **5. Zusammenfassung**

Die Insomnie ist die am meisten verbreitete Schlafstörung weltweit und geht einher mit massiven Einschränkungen in physiologischer, psychologischer und sozialer Funktionsfähigkeit. Patient:innen mit Insomnie leiden an einem multifaktoriellen Hyperarousal, das einen erheblichen Anteil der Symptomatik ausmacht. Eine niederschwellige Intervention, die das Hyperarousal der Patient:innen reduziert, ist ein wesentliches Ziel zur Wiederherstellung von Teilhabe in einem oder mehreren Lebensbereichen. Inwieweit die Lichtexposition einen akuten sowie anhaltenden Effekt auf das Hyperarousal der Patient:innen mit Insomnie hat, sollte in der vorliegenden Arbeit erforscht werden.

Um die verschiedenen Wirkungen des Lichtes zu untersuchen, bedarf es eines objektiven Markers, der die zentralnervöse Aktivierung der Patient:innen messen kann. In der vorliegenden Studie wurde die EEG-Alpha-Aktivität im Wach-EEG mittels drei verschiedener Messmethoden erhoben sowie die psychomotorische Performanz untersucht, um so Veränderungen des Aktivierungsniveaus vor, während und nach der Lichtexposition sichtbar zu machen. Es war zu beobachten, dass die Lichtexposition die EEG-Alpha-Power akut beeinflusst, im Sinne einer erhöhten kortikalen Aktivierung während der Lichtexposition. Des Weiteren zeigte sich ein anhaltender Effekt der Lichtexposition bis in den Abend, zu erkennen an einer geringeren Alpha-Peak-Frequenz am Abend nach der Lichtexposition. Dies ist ein Hinweis auf eine geringere kognitive Aktivierung und Erregung. Ein anhaltender Effekt des Lichts ist ebenfalls an einer verbesserten psychomotorischen Performanz während der Wake-Maintenance-Zone am frühen Abend nach der Lichtexposition erkennbar, was ein Zeichen für erhöhte Aufmerksamkeit und Vigilanz ist.

Die Erkenntnis, dass eine Lichtexposition einen akuten und anhaltenden Effekt auf die zentralnervöse Aktivierung bei Patient:innen mit Insomnie hat, ist von hoher klinischer Relevanz. So kann eine Reduzierung des abendlichen kognitiven Hyperarousals vielfältige positive Auswirkungen auf die insomnische Symptomatik der Patient:innen haben und unter Umständen einen Teil des Leidensdruck reduzieren. In Anbetracht der eingeschränkten Funktionsfähigkeit und des Leistungsniveaus der Patient:innen am Tag ist es interessant, zu sehen, dass es trotz des 24h-Hyperarousals zu einer Erhöhung der Vigilanz und Aktivierung während der Lichtexposition kommt, und für diesen Effekt bereits eine geringe Lichtintensität ausreicht. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse scheint die Implementierung einer Lichtintervention in den multimodalen Behandlungsplan sowie die Alltagsgestaltung von Patient:innen mit Insomnie sinnvoll zu sein.

## Literaturverzeichnis

- Aeschbach, D., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Jackson, M. A., Giesen, H. A., & Wehr, T. A. (1997). Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: Evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neuroscience Letters*, 239(2–3), 121–124. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00904-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00904-X)
- Aeschbach, D., Matthews, J. R., Postolache, T. T., Jackson, M. A., Giesen, H. A., & Wehr, T. A. (1999). Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277(6), R1771–R1779. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.6.R1771>
- Åkerstedt, T., & Gillberg, M. (1990). Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual. *International Journal of Neuroscience*, 52(1–2), 29–37. <https://doi.org/10.3109/00207459008994241>
- American Academy of Sleep Medicine (Hrsg.). (2014). *International classification of sleep disorders* (3. ed). American Acad. of Sleep Medicine.
- American Academy of Sleep Medicine. (2023). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 3.0.
- American Psychiatric Association (Hrsg.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Anokhin, A. P., Heath, A. C., & Myers, E. (2006). Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry: A twin study. *Biological Psychology*, 71(3), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.06.004>
- Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: Influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of Reproduction*, 3(1), 13–22. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0030013>
- Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.05.002>
- Aschoff, J. (1960). Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. In Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (Vol. 25, pp. 11–28). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Aurlen, H., Gjerde, I. O., Aarseth, J. H., Eldøen, G., Karlsen, B., Skeidsvoll, H., & Gilhus, N. E. (2004). EEG background activity described by a large computerized database.

- Clinical Neurophysiology*, 115(3), 665–673.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.019>
- Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., ... Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, 17(9), 1528–1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>
- Badia, P., Myers, B., Boecker, M., Culpepper, J., & Harsh, J. R. (1991). Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiology & Behavior*, 50(3), 583–588. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90549-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90549-4)
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1–3), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Baglioni, C., Bostanova, Z., Bacaro, V., Benz, F., Hertenstein, E., Spiegelhalder, K., Rücker, G., Frase, L., Riemann, D., & Feige, B. (2020). 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. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1949. <https://doi.org/10.3390/jcm9061949>
- Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., & Riemann, D. (2014). Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Medicine Reviews*, 18(3), 195–213. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2013.04.001>
- Baker, F. C., & Colrain, I. M. (2010). Daytime sleepiness, psychomotor performance, waking EEG spectra and evoked potentials in women with severe premenstrual syndrome. *Journal of Sleep Research*, 19(1p2), 214–227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00782.x>
- Banks, S., & Dinges, D. F. (2007). Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 03(05), 519–528. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26918>
- Bano-Otalora, B., Martial, F., Harding, C., Bechtold, D. A., Allen, A. E., Brown, T. M., Belle, M. D. C., & Lucas, R. J. (2021). Bright daytime light enhances circadian amplitude in

- a diurnal mammal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(22), e2100094118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100094118>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., Magee, C. A., & Rushby, J. A. (2007). EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2765–2773. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.028>
- Bazanova, O. M. (2011). Individual alpha peak frequency variability and reproducibility in various experimental conditions. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I P Pavlova*, 61(1), 102–111.
- Bazanova, O. M. (2012). Alpha EEG Activity Depends on the Individual Dominant Rhythm Frequency. *Journal of Neurotherapy*, 16(4), 270–284. <https://doi.org/10.1080/10874208.2012.730786>
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570.
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1070–1073. <https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Bjorvatn, B., Kecklund, G., & Åkerstedt, T. (1999). Bright light treatment used for adaptation to night work and re-adaptation back to day life. A field study at an oil platform in the North Sea. *Journal of Sleep Research*, 8(2), 105–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00146.x>
- Blume, C., Garbazza, C., & Spitschan, M. (2019). Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*, 23(3), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>
- Boggild, H., Suadicani, P., Hein, H. O., & Gyntelberg, F. (1999). Shift work, social class, and ischaemic heart disease in middle aged and elderly men; a 22 year follow up in the Copenhagen Male Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(9), 640–645. <https://doi.org/10.1136/oem.56.9.640>
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195–204.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131–143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Borragán, G., Deliens, G., Peigneux, P., & Leproult, R. (2017). Bright light exposure does not prevent the deterioration of alertness induced by sustained high cognitive load demands.

- Journal of Environmental Psychology*, 51, 95–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2017.03.008>
- Boubekri, M., Cheung, I. N., Reid, K. J., Wang, C.-H., & Zee, P. C. (2014). Impact of Windows and Daylight Exposure on Overall Health and Sleep Quality of Office Workers: A Case-Control Pilot Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(06), 603–611.  
<https://doi.org/10.5664/jcsm.3780>
- Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., & Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young Adults. *Biological Psychiatry*, 39(6), 411–418. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00188-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00188-3)
- Brown, S. A., Schmitt, K., & Eckert, A. (2011). Aging and Circadian Disruption: Causes and Effects. *Aging*, 3(8), 813–817. <https://doi.org/10.18632/aging.100366>
- Brown, T. M., Brainard, G. C., Cajochen, C., Czeisler, C. A., Hanifin, J. P., Lockley, S. W., Lucas, R. J., Münch, M., O’Hagan, J. B., Peirson, S. N., Price, L. L. A., Roenneberg, T., Schlangen, L. J. M., Skene, D. J., Spitschan, M., Vetter, C., Zee, P. C., & Wright, K. P. (2022). Recommendations for daytime, evening, and nighttime indoor light exposure to best support physiology, sleep, and wakefulness in healthy adults. *PLOS Biology*, 20(3), e3001571. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001571>
- Bruce, M., Scott, N., Lader, M., & Marks, V. (1986). The psychopharmacological and electrophysiological effects of single doses of caffeine in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 22(1), 81–87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02883.x>
- Burlet, S., Tyler, C. J., & Leonard, C. S. (2002). Direct and Indirect Excitation of Laterodorsal Tegmental Neurons by Hypocretin/Orexin Peptides: Implications for Wakefulness and Narcolepsy. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2862–2872.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02862.2002>
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C., Bialy, L., Tubman, M., Ospina, M., Klassen, T. P., & Witmans, M. (2007). The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs. *Journal of General Internal Medicine*, 22(9), 1335–1350. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 365–376.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3475>

- Cahan, J. G., & Abbott, S. M. (2020). Use of Light Therapy for Insomnia in the Elderly: Role of Circadian Rhythm Disorders. *Current Sleep Medicine Reports*, 6(3), 176–183. <https://doi.org/10.1007/s40675-020-00181-z>
- Cajochen, C. (2007). Alerting effects of light. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 453–464. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.009>
- Cajochen, C., Brunner, D. P., Krauchi, K., Graw, P., & Wirz-Justice, A. (1995). Power Density in Theta/Alpha Frequencies of the Waking EEG Progressively Increases During Sustained Wakefulness. *Sleep*, 18(10), 890–894. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.10.890>
- Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., Mager, R., Wirz-Justice, A., & Stefani, O. (2011). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1432–1438. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00165.2011>
- Cajochen, C., Khalsa, S. B. S., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. (1999). EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277(3), R640–R649. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.3.R640>
- Cajochen, C., Kräuchi, K., Danilenko, K. V., & Wirz-Justice, A. (1998a). Evening administration of melatonin and bright light: Interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *Journal of Sleep Research*, 7(3), 145–157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00106.x>
- Cajochen, C., Kräuchi, K., Danilenko, K. V., & Wirz-Justice, A. (1998b). Evening administration of melatonin and bright light: Interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *Journal of Sleep Research*, 7(3), 145–157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00106.x>
- Cajochen, C., Kräuchi, K., von Arx, M.-A., Möri, D., Graw, P., & Wirz-Justice, A. (1996). Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. *Neuroscience Letters*, 207(3), 209–213. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12517-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12517-9)
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related Changes in the Circadian and Homeostatic Regulation of Human Sleep. *Chronobiology International*, 23(1–2), 461–474. <https://doi.org/10.1080/07420520500545813>

- Cajochen, C., Münch, M., Kobiacka, S., Kräuchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., Orgül, S., & Wirz-Justice, A. (2005). High Sensitivity of Human Melatonin, Alertness, Thermoregulation, and Heart Rate to Short Wavelength Light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(3), 1311–1316. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0957>
- Cajochen, C., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. (2002). Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience*, *114*(4), 1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00209-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00209-9)
- Cajochen, C., Zeitzer, J. M., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research*, *115*(1), 75–83. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00236-9)
- Cardinali, D. P. (2019). Melatonin as a chronobiotic/cytoprotector: Its role in healthy aging. *Biological Rhythm Research*, *50*(1), 28–45. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491200>
- Cervena, K., Espa, F., Perogamvros, L., Perrig, S., Merica, H., & Ibanez, V. (2014). Spectral analysis of the sleep onset period in primary insomnia. *Clinical Neurophysiology*, *125*(5), 979–987. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.010>
- Chang, A.-M., Scheer, F. A. J. L., & Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to prior photic history: The human circadian system adapts to prior light history. *The Journal of Physiology*, *589*(5), 1095–1102. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201194>
- Chellappa, S. L., Gordijn, M. C. M., & Cajochen, C. (2011). Can light make us bright? Effects of light on cognition and sleep. In *Progress in Brain Research* (Bd. 190, S. 119–133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53817-8.00007-4>
- Chellappa, S. L., Steiner, R., Blattner, P., Oelhafen, P., Götz, T., & Cajochen, C. (2011). Non-Visual Effects of Light on Melatonin, Alertness and Cognitive Performance: Can Blue-Enriched Light Keep Us Alert? *PLoS ONE*, *6*(1), e16429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016429>
- Chiang, A. K. I., Rennie, C. J., Robinson, P. A., van Albada, S. J., & Kerr, C. C. (2011). Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks. *Clinical Neurophysiology*, *122*(8), 1505–1517. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.040>
- Cipolla-Neto, J., & Amaral, F. G. do. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, *39*(6), 990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>

- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>
- Colombo, M. A., Ramautar, J. R., Wei, Y., Gomez-Herrero, G., Stoffers, D., Wassing, R., Benjamins, J. S., Tagliazucchi, E., van der Werf, Y. D., Cajochen, C., & Van Someren, E. J. W. (2016). Wake High-Density Electroencephalographic Spatospectral Signatures of Insomnia. *Sleep*, *39*(5), 1015–1027. <https://doi.org/10.5665/sleep.5744>
- Coutin-Churchman, P., Moreno, R., Añez, Y., & Vergara, F. (2006). Clinical correlates of quantitative EEG alterations in alcoholic patients. *Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 740–751. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.021>
- Crönlein, T. (2017). Insomnie. In T. Crönlein, W. Galetke, & P. Young, *Schlafmedizin 1×1* (S. 43–79). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-49789-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-49789-0_2)
- Crönlein, T., Geisler, P., Langguth, B., Eichhammer, P., Jara, C., Pieh, C., Zully, J., & Hajak, G. (2012). Polysomnography reveals unexpectedly high rates of organic sleep disorders in patients with prediagnosed primary insomnia. *Sleep and Breathing*, *16*(4), 1097–1103. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0608-8>
- Czeisler, C. A., & Gooley, J. J. (2007). Sleep and Circadian Rhythms in Humans. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *72*(1), 579–597. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.064>
- Czeisler, C. A., Kronauer, R. E., Allan, J. S., Duffy, J. F., Jewett, M. E., Brown, E. N., & Ronda, J. M. (1989). Bright Light Induction of Strong (Type 0) Resetting of the Human Circadian Pacemaker. *Science*, *244*(4910), 1328–1333. <https://doi.org/10.1126/science.2734611>
- Czeisler, C. A., Shanahan, T. L., Klerman, E. B., Martens, H., Brotman, D. J., Emens, J. S., Klein, T., & Rizzo, J. F. (1995). Suppression of Melatonin Secretion in Some Blind Patients by Exposure to Bright Light. *New England Journal of Medicine*, *332*(1), 6–11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199501053320102>
- Dahlitz, M., Alvarez, B., Parkes, J. D., English, J., Arendt, J., & Vignau, J. (1991). Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *The Lancet*, *337*(8750), 1121–1124. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92787-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92787-3)
- Dauchy, R. T., Blask, D. E., Hoffman, A. E., Xiang, S., Hanifin, J. P., Warfield, B., Brainard, G. C., Anbalagan, M., Dupepe, L. M., Dobek, G. L., Belancio, V. P., Dauchy, E. M., & Hill, S. M. (2019). Influence of Daytime LED Light Exposure on Circadian Regulatory Dynamics of Metabolism and Physiology in Mice. *Comparative Medicine*, *69*(5), 350–373. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000001>

- Dauchy, R. T., Wren-Dail, M. A., Hoffman, A. E., Hanifin, J. P., Warfield, B., Brainard, G. C., Hill, S. M., Belancio, V. P., Dauchy, E. M., & Blask, D. E. (2016). Effects of Daytime Exposure to Light from Blue-Enriched Light-Emitting Diodes on the Nighttime Melatonin Amplitude and Circadian Regulation of Rodent Metabolism and Physiology. *Comparative Medicine*, *66*(5), 373–383.
- Daurat, A., Aguirre, A., Foret, J., Gonnet, P., Keromes, A., & Benoit, O. (1993). Bright light affects alertness and performance rhythms during a 24-h constant routine. *Physiology & Behavior*, *53*(5), 929–936. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90271-G](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90271-G)
- de Zeeuw, J., Papakonstantinou, A., Nowozin, C., Stotz, S., Zaleska, M., Hädel, S., Bes, F., Münch, M., & Kunz, D. (2019). Living in Biological Darkness: Objective Sleepiness and the Pupillary Light Responses Are Affected by Different Metameric Lighting Conditions during Daytime. *Journal of Biological Rhythms*, *34*(4), 410–431. <https://doi.org/10.1177/0748730419847845>
- de Zeeuw, J., Wisniewski, S., Papakonstantinou, A., Bes, F., Wahnschaffe, A., Zaleska, M., Kunz, D., & Münch, M. (2018). The alerting effect of the wake maintenance zone during 40 hours of sleep deprivation. *Scientific Reports*, *8*(1), 11012. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29380-z>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dijk, D.-J. & Czeisler, C. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of Neuroscience*, *15*(5), 3526–3538. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995>
- Dijk, D.-J., & Duffy, J. F. (2020). Novel Approaches for Assessing Circadian Rhythmicity in Humans: A Review. *Journal of Biological Rhythms*, *35*(5), 421–438. <https://doi.org/10.1177/0748730420940483>
- Dijk, D.-J., Duffy, J. F., Silva, E. J., Shanahan, T. L., Boivin, D. B., & Czeisler, C. A. (2012). Amplitude Reduction and Phase Shifts of Melatonin, Cortisol and Other Circadian Rhythms after a Gradual Advance of Sleep and Light Exposure in Humans. *PLoS ONE*, *7*(2), e30037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030037>
- Dijk, D.-J., & von Schantz, M. (2005). Timing and Consolidation of Human Sleep, Wakefulness, and Performance by a Symphony of Oscillators. *Journal of Biological Rhythms*, *20*(4), 279–290. <https://doi.org/10.1177/0748730405278292>

- Dinges, D. F., Pack, F., & William, K. (1997). Cumulative Sleepiness, Mood Disturbance, and Psychomotor Vigilance Performance Decrements During a Week of Sleep Restricted to 4–5 Hours per Night. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.4.267>
- Dinges, D. F., & Powell, J. W. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, *17*(6), 652–655. <https://doi.org/10.3758/BF03200977>
- Domino, E. F., Ni, L., Thompson, M., Zhang, H., Shikata, H., Fukai, H., Sakaki, T., & Ohya, I. (2009). Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases. *International Journal of Psychophysiology*, *74*(3), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.08.011>
- Dorrian, J., Rogers, N. L., & Dinges, D. F. (2004). Psychomotor vigilance performance: Neurocognitive assay sensitive to sleep loss. *Sleep deprivation*, 39-70.
- Dressle, R. J., Riemann, D., Spiegelhalder, K., Frase, L., Perlis, M. L., & Feige, B. (2023). On the relationship between EEG spectral analysis and pre-sleep cognitive arousal in insomnia disorder: Towards an integrated model of cognitive and cortical arousal. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/jsr.13861>
- Dustman, R. E., Shearer, D. E., & Emmerson, R. Y. (1993). EEG and event-related potentials in normal aging. *Progress in Neurobiology*, *41*(3), 369–401. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(93\)90005-d](https://doi.org/10.1016/0301-0082(93)90005-d)
- Edinger, J. D., Means, M. K., Carney, C. E., & Krystal, A. D. (2008). Psychomotor Performance Deficits and Their Relation to Prior Nights' Sleep Among Individuals with Primary Insomnia. *Sleep*, *31*(5), 599–607. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.599>
- Eeg-Olofsson, O. (1971). The development of the electroencephalogram in normal adolescents from the age of 16 through 21 years. *Neuropadiatrie*, *3*(1), 11–45. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091798>
- Ell, J., Benz, F., Walter, N., Steinmetz, L., Brückner, H., Lehr, D., Riemann, D., & Spiegelhalder, K. (2021). Chronobiologische Aspekte der Insomnie. *Somnologie*, *25*(2), 110–118. <https://doi.org/10.1007/s11818-021-00295-8>
- Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Hirscher, V., Nissen, C., & Riemann, D. (2013). The microstructure of sleep in primary insomnia: An overview and extension. *International Journal of Psychophysiology*, *89*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.04.002>

- Ferrara, M., Curcio, G., Fratello, F., Moroni, F., Marzano, C., Pellicciari, M., & Gennaro, L. (2006). The electroencephalographic substratum of the awakening. *Behavioural Brain Research, 167*(2), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.09.012>
- Ferri, R., Cosentino, F. I. I., Manconi, M., Rundo, F., Bruni, O., & Zucconi, M. (2014). Increased Electroencephalographic High Frequencies during the Sleep Onset Period in Patients with Restless Legs Syndrome. *Sleep, 37*(8), 1375–1381. <https://doi.org/10.5665/sleep.3934>
- Figueiro, M. G., Stevenson, B., Heerwagen, J., Kampschroer, K., Hunter, C. M., Gonzales, K., Plitnick, B., & Rea, M. S. (2017). The impact of daytime light exposures on sleep and mood in office workers. *Sleep Health, 3*(3), 204–215. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.03.005>
- Figueiro, M., Kalsher, M., Stevenson, B., Heerwagen, J., Kampschroer, K., & Rea, M. (2019). Circadian-effective light and its impact on alertness in office workers. *Lighting Research & Technology, 51*(2), 171–183. <https://doi.org/10.1177/1477153517750006>
- Figueiro, M., Plitnick, B., Lok, A., Jones, G., Higgins, P., Hornick, T., & Rea, M. (2014). Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer disease and related dementia living in long-term care facilities. *Clinical Interventions in Aging, 15*27. <https://doi.org/10.2147/CIA.S68557>
- Flynn-Evans, E. E., Shekleton, J. A., Miller, B., Epstein, L. J., Kirsch, D., Brogna, L. A., Burke, L. M., Bremer, E., Murray, J. M., Gehrman, P., Rajaratnam, S. M. W., & Lockley, S. W. (2017). Circadian Phase and Phase Angle Disorders in Primary Insomnia. *Sleep, 40*(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx163>
- Folkard, S., & Åkerstedt, T. (1992). A three-process model of the regulation of alertness-sleepiness. *Sleep, arousal, and performance*, 11–26.
- Ford, D. E. (1989). Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: An Opportunity for Prevention? *JAMA, 262*(11), 1479. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430110069030>
- Frase, L., Selhausen, P., Krone, L., Tsodor, S., Jahn, F., Feige, B., Maier, J. G., Mainberger, F., Piosczyk, H., Kuhn, M., Klöppel, S., Sterr, A., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Nitsche, M. A., & Nissen, C. (2019). Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimulation, 12*(3), 674–683. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.001>

- Freeman, D., Sheaves, B., Waite, F., Harvey, A. G., & Harrison, P. J. (2020). Sleep disturbance and psychiatric disorders. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 628–637. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30136-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30136-X)
- Gallicchio, L., & Kalesan, B. (2009). Sleep duration and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research*, 18(2), 148–158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x>
- Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., Hamer, R. M., Jacobsen, F. M., Suppes, T., Wisner, K. L., & Nemeroff, C. B. (2005). The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 656–662. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.656>
- Gooley, J. J., Lu, J., Fischer, D., & Saper, C. B. (2003). A Broad Role for Melanopsin in Nonvisual Photoreception. *The Journal of Neuroscience*, 23(18), 7093–7106. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-18-07093.2003>
- Gronfier, C., Wright, K. P., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2007). Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 9081–9086. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702835104>
- Gutmann, B., Mierau, A., Hülsdünker, T., Hildebrand, C., Przyklenk, A., Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2015). Effects of Physical Exercise on Individual Resting State EEG Alpha Peak Frequency. *Neural Plasticity*, 2015, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/717312>
- Haegens, S., Cousijn, H., Wallis, G., Harrison, P. J., & Nobre, A. C. (2014). Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*, 92, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.049>
- Hagemann, D., Hewig, J., Walter, C., & Naumann, E. (2008). Skull thickness and magnitude of EEG alpha activity. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(6), 1271–1280. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.02.010>
- Hajak, G., Rodenbeck, A., Staedt, J., Bandelow, B., Huether, G., & Rüther, E. (1995). Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of Pineal Research*, 19(3), 116–122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1995.tb00179.x>
- Hansen, T., Bratlid, T., Lingjærde, O., & Brenn, T. (1987). Midwinter insomnia in the subarctic region: Evening levels of serum melatonin and cortisol before and after treatment with

- bright artificial light. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 75(4), 428–434.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02811.x>
- Hedström, A. K., Hössjer, O., Bellocco, R., Ye, W., Trolle, L. Y., & Åkerstedt, T. (2021). Insomnia in the context of short sleep increases suicide risk. *Sleep*, 44(4), zsa245.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa245>
- Herrmann, C. S., Murray, M. M., Ionta, S., Hutt, A., & Lefebvre, J. (2016). Shaping Intrinsic Neural Oscillations with Periodic Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 36(19), 5328–5337. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0236-16.2016>
- Hilditch, C. J., & McHill, A. W. (2019). Sleep inertia: Current insights. *Nature and Science of Sleep*, Volume 11, 155–165. <https://doi.org/10.2147/NSS.S188911>
- Hobson, J. A. (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437(7063), 1254–1256. <https://doi.org/10.1038/nature04283>
- Hoffmann, F. (2013). Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13745>
- Hooper, G. S. (2005). Comparison of the distributions of classical and adaptively aligned EEG power spectra. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 179–189.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.07.008>
- Howells, F. M., Temmingh, H. S., Hsieh, J. H., van Dijen, A. V., Baldwin, D. S., & Stein, D. J. (2018). Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: A study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder. *Translational Psychiatry*, 8(1), 75.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0105-y>
- Hughes, J. R., & Cayaffa, J. J. (1977). The EEG in patients at different ages without organic cerebral disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 42(6), 776–784. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90231-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90231-0)
- Humes, L. E., Busey, T. A., Craig, J., & Kewley-Port, D. (2013). Are age-related changes in cognitive function driven by age-related changes in sensory processing? *Attention, Perception, & Psychophysics*, 75(3), 508–524. <https://doi.org/10.3758/s13414-012-0406-9>
- Im, C.-H. (Hrsg.). (2018). *Computational EEG Analysis: Methods and Applications*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-0908-3>
- Inagaki, N., Honma, S., Ono, D., Tanahashi, Y., & Honma, K. (2007). Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end

- of daily activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(18), 7664–7669. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607713104>
- Jagannath, A., Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(5), 888–894. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.03.008>
- Jann, K., Koenig, T., Dierks, T., Boesch, C., & Federspiel, A. (2010). Association of individual resting state EEG alpha frequency and cerebral blood flow. *NeuroImage*, *51*(1), 365–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.024>
- Jansen, P. R., Watanabe, K., Stringer, S., Skene, N., Bryois, J., Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Benjamins, J. S., Muñoz-Manchado, A. B., Nagel, M., Savage, J. E., Tiemeier, H., White, T., Tung, J. Y., Hinds, D. A., Vacic, V., Wang, X., Sullivan, P. F., van der Sluis, S., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nature Genetics*, *51*(3), 394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>
- Jasper, H. H. (1958). *Ten-twenty electrode system of the international federation*. *10*, 371–375.
- Jewett, M. E., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (1991). Light-induced suppression of endogenous circadian amplitude in humans. *Nature*, *350*(6313), 59–62. <https://doi.org/10.1038/350059a0>
- Johnson, R. F., Moore, R. Y., & Morin, L. P. (1988). Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Research*, *460*(2), 297–313. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90374-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90374-5)
- Kaida, K., Takahashi, M., Åkerstedt, T., Nakata, A., Otsuka, Y., Haratani, T., & Fukasawa, K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clinical Neurophysiology*, *117*(7), 1574–1581. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.011>
- Kaida, K., Takahashi, M., Haratani, T., Otsuka, Y., Fukasawa, K., & Nakata, A. (2006). Indoor Exposure to Natural Bright Light Prevents Afternoon Sleepiness. *Sleep*, *29*(4), 462–469. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.4.462>
- Kalmbach, D. A., Cuamatzi-Castelan, A. S., Tonnu, C. V., Tran, K. M., Anderson, J. R., Roth, T., & Drake, C. L. (2018). Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: Current insights. *Nature and Science of Sleep*, *10*, 193–201. <https://doi.org/10.2147/NSS.S138823>

- Katz, D. A., & McHorney, C. A. (2002). The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *The Journal of Family Practice*, *51*(3), 229–235.
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A Phase Response Curve to Single Bright Light Pulses in Human Subjects. *The Journal of Physiology*, *549*(3), 945–952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F., & Kronauer, R. E. (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of biological rhythms*, *17*(2), 181–193.
- Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, *26*(1–3), 319–340. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(97\)00773-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(97)00773-3)
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, *29*(2), 169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H., & Pachinger, T. (1996). Alpha Frequency, Reaction Time, and the Speed of Processing Information: *Journal of Clinical Neurophysiology*, *13*(6), 511–518. <https://doi.org/10.1097/00004691-199611000-00006>
- Klimesch, W., Schimke, H., & Pfurtscheller, G. (1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography*, *5*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1007/BF01128991>
- Kondacs, A., & Szabó, M. (1999). Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clinical Neurophysiology*, *110*(10), 1708–1716. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00122-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00122-4)
- Kubicki, S., & Höller, L. (1980). Systematische Einteilung der EEG-Grundrhythmen und Normvarianten. *EEG-Labor*, *2*, 32–53.
- Kunz, D., Dauvilliers, Y., Benes, H., García-Borreguero, D., Plazzi, G., Seboek Kinter, D., Coloma, P., Rausch, M., Sassi-Sayadi, M., & Thein, S. (2023). Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs*, *37*(1), 93–106. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8>
- Kunz, D. (2021). Rethinking the use of hypnotics for treatment of insomnia in the elderly. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *22*(8), 953–957.

- Kunz, D., Mahlberg, R., Müller, C., Tilmann, A., & Bes, F. (2004). Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 128-134.
- Lack, L. C., Gradisar, M., Van Someren, E. J. W., Wright, H. R., & Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Medicine Reviews*, 12(4), 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.02.003>
- Lack, L. C., Lovato, N., & Micic, G. (2017). Circadian rhythms and insomnia. *Sleep and Biological Rhythms*, 15(1), 3–10. <https://doi.org/10.1007/s41105-016-0072-8>
- Lack, L. C., Mercer, J. D., & Wright, H. (1996). Circadian rhythms of early morning awakening insomniacs. *Journal of Sleep Research*, 5(4), 211–219. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00211.x>
- Lack, L. C., & Wright, H. R. (2007). Treating chronobiological components of chronic insomnia. *Sleep Medicine*, 8(6), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.10.003>
- Lamond, N., Dawson, D., & Roach, G. D. (2005). Fatigue assessment in the field: Validation of a hand-held electronic psychomotor vigilance task. *Aviation, space, and environmental medicine*, 76(5), 486–489.
- Lavie, P. (1986). Ultrashort sleep-waking schedule. III. ‘Gates’ and ‘Forbidden zones’ for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(5), 414–425. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90123-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90123-9)
- Lazar, A. S., Santhi, N., Hasan, S., Lo, J. C.-Y., Johnston, J. D., Von Schantz, M., Archer, S. N., & Dijk, D.-J. (2013). Circadian period and the timing of melatonin onset in men and women: Predictors of sleep during the weekend and in the laboratory. *Journal of Sleep Research*, 22(2), 155–159. <https://doi.org/10.1111/jsr.12001>
- Leger, D., Bayon, V., Elbaz, M., Philip, P., & Choudat, D. (2011). Underexposure to light at work and its association to insomnia and sleepiness. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.006>
- Lewy, A. J., Ahmed, S., Jackson, J. M. L., & Sack, R. L. (1992). Melatonin Shifts Human Circadian Rhythms According to a Phase-Response Curve. *Chronobiology International*, 9(5), 380–392. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
- Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The Dim Light Melatonin Onset as a Marker for Circadian Phase Position. *Chronobiology International*, 6(1), 93–102. <https://doi.org/10.3109/07420528909059144>
- Lewy, A. J., Sack, R. L., Blood, M. L., Bauer, V. K., Cutler, N. L., & Thomas, K. H. (1995). Melatonin Marks Circadian Phase Position and Resets the Endogenous Circadian

- Pacemaker in Humans. In D. J. Chadwick & K. Ackrill (Hrsg.), *Novartis Foundation Symposia* (S. 303–326). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470514597.ch15>
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2008). Sleep Deprivation and Vigilant Attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 305–322. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.002>
- Liu, X., de Zwart, J. A., Schölvinc, M. L., Chang, C., Ye, F. Q., Leopold, D. A., & Duyn, J. H. (2018). Subcortical evidence for a contribution of arousal to fMRI studies of brain activity. *Nature Communications*, 9(1), 395. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02815-3>
- Lockley, S. W., Brainard, G. C., & Czeisler, C. A. (2003). High Sensitivity of the Human Circadian Melatonin Rhythm to Resetting by Short Wavelength Light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4502–4505. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030570>
- Lockley, S. W., Evans, E. E., Scheer, F. A. J. L., Brainard, G. C., Czeisler, C. A., & Aeschbach, D. (2006). Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*, 29(2), 161–168.
- Lok, R., Smolders, K. C. H. J., Beersma, D. G. M., & de Kort, Y. A. W. (2018). Light, Alertness, and Alerting Effects of White Light: A Literature Overview. *Journal of Biological Rhythms*, 33(6), 589–601. <https://doi.org/10.1177/0748730418796443>
- Lok, R., Woelders, T., Gordijn, M. C. M., Hut, R. A., & Beersma, D. G. M. (2018). White Light During Daytime Does Not Improve Alertness in Well-rested Individuals. *Journal of Biological Rhythms*, 33(6), 637–648. <https://doi.org/10.1177/0748730418796036>
- Lovato, N., & Lack, L. (2013). The Role of Bright Light Therapy in Managing Insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 351–359. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.06.003>
- Lucas, R. (2012). Anatomic and physiologic considerations of the intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells. *Acta Ophthalmologica*, 90, 0–0. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.3861.x>
- Lucas, R. J., Douglas, R. H., & Foster, R. G. (2001). Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nature Neuroscience*, 4(6), 621–626. <https://doi.org/10.1038/88443>
- Lushington, K., Dawson, D., & Lack, L. (2000). Core body temperature is elevated during constant wakefulness in elderly poor sleepers. *Sleep*, 23(4), 1.
- Mahlberg, R., Kienast, T., Hädel, S., Heidenreich, J. O., Schmitz, S., & Kunz, D. (2009). Degree of pineal calcification (DOC) is associated with polysomnographic sleep

- measures in primary insomnia patients. *Sleep Medicine*, *10*(4), 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.05.003>
- Markand, O. N. (1990). Alpha Rhythms. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *7*(2). [https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/1990/04000/Alpha\\_Rhythms.3.aspx](https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/1990/04000/Alpha_Rhythms.3.aspx)
- Marzano, C., Fratello, F., Moroni, F., Concetta Pellicciari, M., Curcio, G., Ferrara, M., Ferlazzo, F., & De Gennaro, L. (2007). Slow Eye Movements and Subjective Estimates of Sleepiness Predict EEG Power Changes During Sleep Deprivation. *Sleep*, *30*(5), 610–616. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.610>
- Mayer, G., Rodenbeck, A., Geisler, P., & Schulz, H. (2015). Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, *19*(2), 116–125. <https://doi.org/10.1007/s11818-015-0006-8>
- Meghdadi, A. H., Stevanović Karić, M., McConnell, M., Rupp, G., Richard, C., Hamilton, J., Salat, D., & Berka, C. (2021). Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PLOS ONE*, *16*(2), e0244180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244180>
- Merica, H. (2003). A Unique Pattern of Sleep Structure is Found to be Identical at all Cortical Sites: A Neurobiological Interpretation. *Cerebral Cortex*, *13*(10), 1044–1050. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1044>
- Mierau, A., Klimesch, W., & Lefebvre, J. (2017). State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience*, *360*, 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.037>
- Mignot, E., Mayleben, D., Fietze, I., Leger, D., Zammit, G., Bassetti, C. L. A., Pain, S., Kinter, D. S., & Roth, T. (2022). Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: Results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Neurology*, *21*(2), 125–139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1)
- Mohawk, J. A., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2012). Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, *35*(1), 445–462. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Morin, C. M., Bélanger, L., LeBlanc, M., Ivers, H., Savard, J., Espie, C. A., Mérette, C., Baillargeon, L., & Grégoire, J.-P. (2009). The Natural History of Insomnia: A

- Population-Based 3-Year Longitudinal Study. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 447. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.610>
- Morphy, H., Dunn, K., Lewis, M., Boardman, H., & Croft, P. (2007). Epidemiology of Insomnia: A Longitudinal Study in a UK Population. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.274>
- Mucci, A., Volpe, U., Merlotti, E., Bucci, P., & Galderisi, S. (2006). Pharmaco-EEG in psychiatry. *Clinical EEG and neuroscience*, 37(2), 81–98.
- Münch, M., Kobiálka, S., Steiner, R., Oelhafen, P., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2006). Wavelength-dependent effects of evening light exposure on sleep architecture and sleep EEG power density in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(5), R1421–R1428. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00478.2005>
- Münch, M., Schmieder, M., Bieler, K., Goldbach, R., Fuhrmann, T., Zumstein, N., Vonmoos, P., Scartezini, J.-L., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2017). Bright Light Delights: Effects of Daily Light Exposure on Emotions, Restactivity Cycles, Sleep and Melatonin Secretion in Severely Demented Patients. *Current Alzheimer Research*, 14(10). <https://doi.org/10.2174/1567205014666170523092858>
- Ng, S. C., & Raveendran, P. (2007). EEG Peak Alpha Frequency as an Indicator for Physical Fatigue. In T. Jarm, P. Kramar, & A. Zupanic (Hrsg.), *11th Mediterranean Conference on Medical and Biomedical Engineering and Computing 2007* (Bd. 16, S. 517–520). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-73044-6\\_132](https://doi.org/10.1007/978-3-540-73044-6_132)
- Nissen, C., Frase, L., Hajak, G., & Wetter, T. C. (2014). Hypnotika – Stand der Forschung. *Der Nervenarzt*, 85(1), 67–76. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3893-6>
- Nofzinger, E. A., Buysse, D. J., Germain, A., Price, J. C., Miewald, J. M., & Kupfer, D. J. (2004). Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 2126–2128. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2126>
- Nowozin, C., Wahnschaffe, A., Rodenbeck, A., Zeeuw, J. de, Hädel, S., Kozakov, R., Schöpp, H., Münch, M., & Kunz, D. (2017). Applying Melanopic Lux to Measure Biological Light Effects on Melatonin Suppression and Subjective Sleepiness. *Current Alzheimer Research*, 14(10). <https://doi.org/10.2174/1567205014666170523094526>
- Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., Okamoto, N., Tomioka, K., Nezu, S., Ikada, Y., & Kurumatani, N. (2012). Positive Effect of Daylight Exposure on Nocturnal Urinary Melatonin Excretion in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO

- Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(11), 4166–4173.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1873>
- Oh, D. Y., Park, S. M., & Choi, S. W. (2020). Daytime Neurophysiological Hyperarousal in Chronic Insomnia: A Study of qEEG. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3425.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9113425>
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>
- Okajima, I., Komada, Y., & Inoue, Y. (2011). A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia: CBT for insomnia: a meta-analysis. *Sleep and Biological Rhythms*, 9(1), 24–34. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2010.00481.x>
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: Physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, 117(9), 1885–1901.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.017>
- Ong, J. C., & Crawford, M. R. (2013). Insomnia and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.04.004>
- Ong, J. C., Shapiro, S. L., & Manber, R. (2008). Combining Mindfulness Meditation with Cognitive-Behavior Therapy for Insomnia: A Treatment-Development Study. *Behavior Therapy*, 39(2), 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2007.07.002>
- Osaka, M. (1984). Peak Alpha Frequency of EEG during a Mental Task: Task Difficulty and Hemispheric Differences. *Psychophysiology*, 21(1), 101–105.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1984.tb02325.x>
- Otmani, S., Rogé, J., & Muzet, A. (2005). Sleepiness in professional drivers: Effect of age and time of day. *Accident Analysis & Prevention*, 37(5), 930–937.  
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2005.04.011>
- Pandiperumal, S., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D., Maestroni, G., Zisapel, N., & Cardinali, D. (2008). Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*, 85(3), 335–353.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.001>
- Park, J. C., Moura, A. L., Raza, A. S., Rhee, D. W., Kardon, R. H., & Hood, D. C. (2011). Toward a Clinical Protocol for Assessing Rod, Cone, and Melanopsin Contributions to the Human Pupil Response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(9), 6624.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.11-7586>

- Perlis, M. L., Pigeon, W. R., & Drummond, S. P. A. (2007). Neurobiology of Insomnia. In *Neurobiology of Disease* (S. 735–744). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012088592-3/50070-0>
- Phipps-Nelson, J., Redman, J. R., Dijk, D.-J., & Rajaratnam, S. M. W. (2003). Daytime Exposure to Bright Light, as Compared to Dim Light, Decreases Sleepiness and Improves Psychomotor Vigilance Performance. *Sleep*, 26(6), 695–700. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.6.695>
- Phipps-Nelson, J., Redman, J. R., Schlangen, L. J. M., & Rajaratnam, S. M. W. (2009). BLUE LIGHT Exposure Reduces Objective Measures of Sleepiness during Prolonged Nighttime Performance Testing. *Chronobiology International*, 26(5), 891–912.
- Pittendrigh, C. S. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 25, pp. 159-184). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Prayag, A., Münch, M., Aeschbach, D., Chellappa, S., & Gronfier, C. (2019). Light Modulation of Human Clocks, Wake, and Sleep. *Clocks & Sleep*, 1(1), 193–208. <https://doi.org/10.3390/clockssleep1010017>
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *The Journal of Neuroscience*, 20(2), 600–605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-02-00600.2000>
- Putilov, A. A., & Donskaya, O. G. (2014). Alpha attenuation soon after closing the eyes as an objective indicator of sleepiness. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41(12), 956–964. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12311>
- Rahman, S. A., Flynn-Evans, E. E., Aeschbach, D., Brainard, G. C., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2014). Diurnal Spectral Sensitivity of the Acute Alerting Effects of Light. *Sleep*, 37(2), 271–281. <https://doi.org/10.5665/sleep.3396>
- Rahman, S. A., St Hilaire, M. A., Gronfier, C., Chang, A., Santhi, N., Czeisler, C. A., Klerman, E. B., & Lockley, S. W. (2018). Functional decoupling of melatonin suppression and circadian phase resetting in humans. *The Journal of Physiology*, 596(11), 2147–2157. <https://doi.org/10.1113/JP275501>
- Rathee, S., Bhatia, D., Punia, V., & Singh, R. (2020). Peak Alpha Frequency in Relation to Cognitive Performance. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 11(03), 416–419. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712585>
- Razali, N. M. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*.

- Regente, J., de Zeeuw, J., Bes, F., Nowozin, C., Appelhoff, S., Wahnschaffe, A., Münch, M., & Kunz, D. (2017). Can short-wavelength depleted bright light during single simulated night shifts prevent circadian phase shifts? *Applied Ergonomics*, *61*, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2016.12.014>
- Reiter, R. J. (1991). Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions\*. *Endocrine Reviews*, *12*(2), 151–180. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-151>
- Richard Clark, C., Veltmeyer, M. D., Hamilton, R. J., Simms, E., Paul, R., Hermens, D., & Gordon, E. (2004). Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across the age span. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *53*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2003.12.011>
- Riedner, B. A., Goldstein, M. R., Plante, D. T., Rumble, M. E., Ferrarelli, F., Tononi, G., & Benca, R. M. (2016). Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Sleep*, *39*(4), 801–812. <https://doi.org/10.5665/sleep.5632>
- Riemann, D., Baglioni, C., Feige, B., & Spiegelhalter, K. (2014). Insomnien – Stand der Forschung. *Der Nervenarzt*, *85*(1), 43–49. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3892-7>
- Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., Klose, P., Langhorst, J., Mayer, G., Nissen, C., Pollmächer, T., Rabstein, S., Schlarb, A., Sitter, H., Weeß, H.-G., Wetter, T., & Spiegelhalter, K. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie*, *21*(1), 2–44. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>
- Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., Feige, B., Horny, A., Hummel, R., Weske, G., Al-Shajlawi, A., & Voderholzer, U. (2002). Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Research*, *113*(1–2), 17–27. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00249-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00249-4)
- Riemann, D., M., C., & F., C. (2011). Das Kapitel Schlafstörungen im DSM-V – ein Zwischenbericht. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, *59*(4), 275–280. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000082>
- Riemann, D., Nissen, C., Palagini, L., Otte, A., Perlis, M. L., & Spiegelhalter, K. (2015). The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, *14*(5), 547–558. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00021-6)

- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews, 14*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.002>
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Hirscher, V., Baglioni, C., & Feige, B. (2012). REM Sleep Instability – A New Pathway for Insomnia? *Pharmacopsychiatry*, s-0031-1299721. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299721>
- Roach, G. D., Dawson, D., & Lamond, N. (2006). Can a Shorter Psychomotor Vigilance Task Be Used as a Reasonable Substitute for the Ten-Minute Psychomotor Vigilance Task? *Chronobiology International, 23*(6), 1379–1387. <https://doi.org/10.1080/07420520601067931>
- Robertson, J. A., Broomfield, N. M., & Espie, C. A. (2007). Prospective comparison of subjective arousal during the pre-sleep period in primary sleep-onset insomnia and normal sleepers. *Journal of Sleep Research, 16*(2), 230–238. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00579.x>
- Roche, R. A. P., Dockree, P. M., Garavan, H., Foxe, J. J., Robertson, I. H., & O'Mara, S. M. (2004). EEG alpha power changes reflect response inhibition deficits after traumatic brain injury (TBI) in humans. *Neuroscience Letters, 362*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.11.064>
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., & Merrow, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews, 11*(6), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.005>
- Roenneberg, T., & Merrow, M. (2016). The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology, 26*(10), R432–R443. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
- Rosenthal, N. E., Joseph-Vanderpool, J. R., Levendosky, A. A., Johnston, S. H., Allen, R., Kelly, K. A., Souetre, E., Schultz, P. M., & Starz, K. E. (1990). Phase-Shifting Effects of Bright Morning Light as Treatment for Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep*. <https://doi.org/10.1093/sleep/13.4.354>
- Rüger, M., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., de Vries, B., & Daan, S. (2003). Acute and Phase-Shifting Effects of Ocular and Extraocular Light in Human Circadian Physiology. *Journal of Biological Rhythms, 18*(5), 409–419. <https://doi.org/10.1177/0748730403256650>
- Rüger, M., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., de Vries, B., & Daan, S. (2006). Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology:

- Comparison of daytime and nighttime exposure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290(5), R1413–R1420. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00121.2005>
- Sadato, N., Nakamura, S., Oohashi, T., Nishina, E., Fuwamoto, Y., Waki, A., & Yonekura, Y. (1998). Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: A PET study. *NeuroReport*, 9(5). [https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1998/03300/Neural\\_networks\\_for\\_generation\\_and\\_suppression\\_of.24.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1998/03300/Neural_networks_for_generation_and_suppression_of.24.aspx)
- Sahin, L., Wood, B. M., Plitnick, B., & Figueiro, M. G. (2014). Daytime light exposure: Effects on biomarkers, measures of alertness, and performance. *Behavioural Brain Research*, 274, 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.017>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Scally, B., Burke, M. R., Bunce, D., & Delvenne, J.-F. (2018). Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 71, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.004>
- Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M., & Cohrs, S. (2013). Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 740–748. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1689-2>
- Schwabedal, J. T. C., Riedl, M., Penzel, T., & Wessel, N. (2016). Alpha-wave frequency characteristics in health and insomnia during sleep. *Journal of Sleep Research*, 25(3), 278–286. <https://doi.org/10.1111/jsr.12372>
- Schwibbe, M., Breull, A., & Becker, D. (1981). Peak centred power spectra: A successful attempt to calculate efficient parameters in the alpha range of EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(5), 497–500. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90036-5)
- Segal, A. Y., Sletten, T. L., Flynn-Evans, E. E., Lockley, S. W., & Rajaratnam, S. M. W. (2016). Daytime Exposure to Short- and Medium-Wavelength Light Did Not Improve Alertness and Neurobehavioral Performance. *Journal of Biological Rhythms*, 31(5), 470–482. <https://doi.org/10.1177/0748730416659953>

- Shekleton, J. A., Rajaratnam, S. M. W., Gooley, J. J., Van Reen, E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2013). Improved Neurobehavioral Performance during the Wake Maintenance Zone. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *09*(04), 353–362. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2588>
- Shekleton, J. A., Rogers, N. L., & Rajaratnam, S. M. W. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *14*(1), 47–60. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.06.001>
- Sivertsen, B., Krokstad, S., Øverland, S., & Mykletun, A. (2009). The epidemiology of insomnia: Associations with physical and mental health. *Journal of Psychosomatic Research*, *67*(2), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.001>
- Smit, C. M., Wright, M. J., Hansell, N. K., Geffen, G. M., & Martin, N. G. (2006). Genetic variation of individual alpha frequency (IAF) and alpha power in a large adolescent twin sample. *International Journal of Psychophysiology*, *61*(2), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.004>
- Smith, K. A., Schoen, M. W., & Czeisler, C. A. (2004). Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(7), 3610–3614. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032100>
- Smolders, K., de Kort, Y. A. W., & Cluitmans, P. J. M. (2012). A higher illuminance induces alertness even during office hours: Findings on subjective measures, task performance and heart rate measures. *Physiology & Behavior*, *107*(1), 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.028>
- Smolders, K., de Kort, Y., & Cluitmans, P. (2016). Higher light intensity induces modulations in brain activity even during regular daytime working hours. *Lighting Research & Technology*, *48*(4), 433–448. <https://doi.org/10.1177/1477153515576399>
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, *354*(9188), 1435–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
- Spiegelhalter, K., Fuchs, L., Ladwig, J., Kyle, S. D., Nissen, C., Voderholzer, U., Feige, B., & Riemann, D. (2011). Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia: Heart rate variability in primary insomnia. *Journal of Sleep Research*, *20*(1pt2), 137–145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00863.x>
- Spiegelhalter, K., Regen, W., Feige, B., Holz, J., Piosczyk, H., Baglioni, C., Riemann, D., & Nissen, C. (2012). Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary

- insomnia. *Biological Psychology*, 91(3), 329–333.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.08.009>
- Spitschan, M., Bock, A. S., Ryan, J., Frazzetta, G., Brainard, D. H., & Aguirre, G. K. (2017). The human visual cortex response to melanopsin-directed stimulation is accompanied by a distinct perceptual experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(46), 12291–12296. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711522114>
- St Hilaire, M. A., Gooley, J. J., Khalsa, S. B. S., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2012). Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light: PRC to 1 h light pulses in humans. *The Journal of Physiology*, 590(13), 3035–3045. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227892>
- Stampi, C., Stone, P., & Michimori, A. (1995). A new quantitative method for assessing sleepiness: The alpha attenuation test. *Work & Stress*, 9(2–3), 368–376. <https://doi.org/10.1080/02678379508256574>
- Strijkstra, A. M., Beersma, D. G. M., Drayer, B., Halbesma, N., & Daan, S. (2003). Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8–12 Hz) and positively with central frontal theta (4–8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neuroscience Letters*, 340(1), 17–20. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00033-8)
- Stuck, B. A., Maurer, J. T., Schlarb, A. A., Schredl, M., & Weeß, H.-G. (2018). *Praxis der Schlafmedizin*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54383-2>
- Tähkämö, L., Partonen, T., & Pesonen, A.-K. (2019). Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiology International*, 36(2), 151–170. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., & Bush, A. J. (2005). Epidemiology of Insomnia, Depression, and Anxiety. *Sleep*, 28(11), 1457–1464. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1457>
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005). Light Therapy for Seasonal and Nonseasonal Depression: Efficacy, Protocol, Safety, and Side Effects. *CNS Spectrums*, 10(8), 647–663. <https://doi.org/10.1017/S1092852900019611>
- Thapan, K., Arendt, J., & Skene, D. J. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: Evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *The Journal of Physiology*, 535(1), 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>

- Tops, M., van Peer, J. M., Wester, A. E., Wijers, A. A., & Korf, J. (2006). State-dependent regulation of cortical activity by cortisol: An EEG study. *Neuroscience Letters*, *404*(1–2), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.038>
- Van Dongen, H. P. A., & Dinges, D. F. (2005). Sleep, Circadian Rhythms, and Psychomotor Vigilance. *Clinics in Sports Medicine*, *24*(2), 237–249. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.007>
- van Maanen, A., Meijer, A. M., van der Heijden, K. B., & Oort, F. J. (2016). The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *29*, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.009>
- Van Someren, E. J. W. (2021). Brain mechanisms of insomnia: New perspectives on causes and consequences. *Physiological Reviews*, *101*(3), 995–1046. <https://doi.org/10.1152/physrev.00046.2019>
- Vandewalle, G., Archer, S. N., Wuillaume, C., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Dijk, D.-J., & Maquet, P. (2011). Effects of Light on Cognitive Brain Responses Depend on Circadian Phase and Sleep Homeostasis. *Journal of Biological Rhythms*, *26*(3), 249–259. <https://doi.org/10.1177/0748730411401736>
- Vandewalle, G., Balteau, E., Phillips, C., Degueldre, C., Moreau, V., Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Desseilles, M., Dang-Vu, T. T., Peigneux, P., Luxen, A., Dijk, D.-J., & Maquet, P. (2006). Daytime Light Exposure Dynamically Enhances Brain Responses. *Current Biology*, *16*(16), 1616–1621. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.031>
- Vetter, C., Phillips, A. J. K., Silva, A., Lockley, S. W., & Glickman, G. (2019). Light Me up? Why, When, and How Much Light We Need. *Journal of Biological Rhythms*, *34*(6), 573–575. <https://doi.org/10.1177/0748730419892111>
- Viola, A. U., James, L. M., Schlangen, L. J., & Dijk, D.-J. (2008). Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *34*(4), 297–306. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1268>
- von Känel, R. (2011). Normaler und gestörter Schlaf. In U. Ehlert & R. von Känel (Hrsg.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (S. 247–266). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16964-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16964-9_13)
- Wams, E. J., Woelders, T., Marring, I., van Rosmalen, L., Beersma, D. G. M., Gordijn, M. C. M., & Hut, R. A. (2017). Linking Light Exposure and Subsequent Sleep: A Field Polysomnography Study in Humans. *Sleep*, *40*(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx165>

- Weber, J., Klein, T., & Abeln, V. (2020). Shifts in broadband power and alpha peak frequency observed during long-term isolation. *Scientific Reports*, *10*(1), 17987. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75127-0>
- Wehrli, W., & Both, R. (Hrsg.). (2003). *Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen* (2., völlig bearb. und erw. Aufl). Urban und Fischer.
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, *72*, 551–577. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135919>
- Wieneke, G. H., Deinema, C. H. A., Spoelstra, P., Van Leeuwen, W. S., & Versteeg, H. (1980). Normative spectral data on alpha rhythm in male adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *49*(5–6), 636–645. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(80\)90404-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(80)90404-6)
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., & et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(9), 655–679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wittenbrink, N., Ananthasubramaniam, B., Münch, M., Koller, B., Maier, B., Weschke, C., Bes, F., de Zeeuw, J., Nowozin, C., Wahnschaffe, A., Wisniewski, S., Zaleska, M., Bartok, O., Ashwal-Fluss, R., Lammert, H., Herzel, H., Hummel, M., Kadener, S., Kunz, D., & Kramer, A. (2018). High-accuracy determination of internal circadian time from a single blood sample. *Journal of Clinical Investigation*, *128*(9), 3826–3839. <https://doi.org/10.1172/JCI120874>
- World Health Organization. (2016). *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th revision, Fifth edition).
- World Health Organization. (2022). *International classification of diseases and health related problems* (11th edition).
- Wright, H., Lack, L., & Bootzin, R. (2006). Relationship between dim light melatonin onset and the timing of sleep in sleep onset insomniacs. *Sleep and Biological Rhythms*, *4*(1), 78–80. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00194.x>
- Yoshida, K., McCormack, S., España, R. A., Crocker, A., & Scammell, T. E. (2006). Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *494*(5), 845–861. <https://doi.org/10.1002/cne.20859>
- Yue, J.-L., Chang, X.-W., Zheng, J.-W., Shi, L., Xiang, Y.-J., Que, J.-Y., Yuan, K., Deng, J.-H., Teng, T., Li, Y.-Y., Sun, W., Sun, H.-Q., Vitiello, M. V., Tang, X.-D., Zhou, X.-Y.,

- Bao, Y.-P., Shi, J., & Lu, L. (2023). Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 68, 101746. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101746>
- Zeitzer, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: Melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of Physiology*, 526(3), 695–702. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x>
- Zhao, W., Van Someren, E. J. W., Li, C., Chen, X., Gui, W., Tian, Y., Liu, Y., & Lei, X. (2021). EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 59, 101457. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101457>
- Zhdanova, I. V., Wurtman, R. J., Regan, M. M., Taylor, J. A., Shi, J. P., & Leclair, O. U. (2001). Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4727–4730. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7901>
- Zschocke, S., Kursawe, H., & Kursawe, H. K. (Hrsg.). (2012). *Klinische Elektroenzephalographie: Mit DVD: [EEG-Beispiele zum Auswerten]* (3., aktualisierte und erw. Aufl). Springer.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Kähler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Rise & Shine“- Die Wirkung von morgendlicher Lichtexposition auf die EEG-Alpha-Wellen-Aktivität von Patient:innen mit Insomnie/ „Rise & Shine“ - The effects of morning light exposure on EEG alpha wave activity in patients with insomnia* 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 (siehe Anteilserklärung). 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](http://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.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Dr. Kunz, dafür, dass er mit Motivation an dieses Projekt und die Arbeit geglaubt hat und mir gezeigt hat, mit wie viel Herzblut wissenschaftliches Arbeiten funktionieren kann. Ohne seine sorgfältige Anleitung und inspirierende Führung hätte ich die Herausforderungen dieser Arbeit nicht bewältigen können.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. de Zeeuw dafür, dass er mir bei allen großen und kleinen Fragen eine unglaubliche Hilfe war und mich vom Anfang bis zum Ende unterstützt hat. Seine fachliche Kompetenz und Hingabe haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Arbeit entstehen und erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Bes und Frau Papakonstantinou bedanken, für ihre wertvolle fachliche Unterstützung, ermutigende Worte und konstruktive Kritik, die zur Verbesserung meiner Arbeit beigetragen haben.

Außerdem gilt mein Dank dem gesamten Team des Schlaflabors für die intellektuelle Stimulation, die gemeinsamen Diskussionen und Kaffeepausen, die mir geholfen haben, meine Ideen weiterzuentwickeln und neue Perspektiven zu gewinnen.

Ein großer Dank gebührt auch dem Nachtwachen-Team des Schlaflabors für die Unterstützung bei der Patientenbetreuung und ihre hingebungsvolle Arbeit an den Abenden und in den Nächten, ohne die es keine Daten für diese Arbeit gegeben hätte.

Ich möchte mich auch bei meinen Gutachtern bedanken, die ihre wertvolle Zeit und ihr Fachwissen zur Verfügung gestellt haben, um meine Arbeit zu begutachten und zu bewerten.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei all meinen Freunden und Freundinnen und meiner Familie, die mich durch alle Auf und Abs begleitet haben und an mich geglaubt haben, wenn ich es nicht konnte. Ihre bedingungslose Unterstützung, Ermutigung und ihr Glaube an mich haben mir die nötige Motivation gegeben, um meine Dissertation erfolgreich abzuschließen. Ich bin unendlich dankbar für ihre Liebe, Geduld und ihr Verständnis während der langen Phasen des Studiums und der Forschung.

Abschließend möchte ich betonen, dass diese Dissertation das Ergebnis ist der Unterstützung und des Engagements vieler Menschen. Ich bin aufrichtig dankbar für alle Beiträge, die zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie

**Name, Vorname:**

Kähler, Hannah

**Emailadresse:**

[hannah.kaehler@charite.de](mailto:hannah.kaehler@charite.de)

**Matrikelnummer:**

4002030

**Promotionsbetreuer\*in:**

PD Dr. Dieter Kunz, Dr. Jan de Zeeuw

**Promotionsinstitution:**

Institute of Physiology, Sleep Research and Clinical Chronobiology

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucher\*innenanschrift:

Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171

<https://biometrie.charite.de>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Hannah Kähler* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben in Anspruch genommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 01.11.2022
- 27.02.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Absprache Analyseverfahren
- Schwächen von Tests auf Normalverteilung erläutert
- Verwendung nicht-parametrischer Testverfahren als Sensitivitätsanalyse empfohlen
- Allgemeine Hinweise zur Darstellung der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das iBike übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 18. April 2023

Unterschrift Berater\*in