

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

DISSERTATION

**Die Wirkung des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit und Melatonin-  
sekretion bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom  
im Vergleich zu gesunden Frauen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Stark  
aus Wolgast

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. R. Uebelhack
2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schäfer

Datum der Promotion: 09.09.2011

---

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADS	Allgemeine Depressionsskala
Bf-S	Befindlichkeitsskala nach Zerssen
BDI	Beck Depression Inventar
BMI	Body Mass Index
CGI	Clinical Global Impression Severity and Improvement Scales
DRSP	Daily Record of Severity of Problems
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EWL	Eigenschaftswörterliste
FP	Follikularphase
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GS	Gut-Schlecht-Dimension innerhalb des MDBF
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
ipRGC	„intrinsically sensitive retinal ganglion cells“
LH	Luteinisierendes Hormon
LP	Lutealphase
LLPDD	Late Luteal Phase Dysphoric Disorder
MAO	Monoaminoxidase
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MEQ	Morningness-Eveningness-Questionnaire
PMDD	Premenstrual Dysphoric Disorder
PMDS	Prämenstruelle Dysphorische Störung
PMS	Prämenstruelles Syndrom
RU	Ruhe-Unruhe-Dimension innerhalb des MDBF
SAD	Seasonal Affective Disorder deutsch: Saisonal abhängige Depression = Winterdepression
SASS	„Soziale-Aktivität-Selbstbeurteilungs-Skala“
SCL	Symptomcheckliste
SCN	suprachiasmatic nucleus = Nucleus suprachiasmaticus
SDS	Self-Rating Depression Scale
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
VMS	Visuelle Müdigkeitsskala
WM	Wach-Müde-Dimension innerhalb des MDBF





---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.Problemstellung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.Einleitung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.Das prämenstruelle Syndrom.....</b>	<b>11</b>
2.1.1.Definition.....	11
2.1.2.Geschichte.....	11
2.1.3.Die prämenstruelle dysphorische Störung.....	12
2.1.4.Diagnosekriterien.....	13
2.1.5.Epidemiologie.....	13
2.1.6.Hypothesen zur Pathogenese.....	14
2.1.6.1.Weibliche Geschlechtshormone.....	14
2.1.6.2.Serotonin und Melatonin.....	15
2.1.7.Therapie des PMS.....	15
<b>2.2.Grundlagen der Lichttherapie.....</b>	<b>16</b>
2.2.1.Licht als äußerer Zeitgeber.....	16
2.2.2.Melatonin.....	18
2.2.2.1.Synthese.....	19
2.2.2.2.Circadiane Freisetzung des Melatonins.....	20
2.2.2.3.Melatonin und Depression.....	21
2.2.2.4.Melatonin und der Menstruationszyklus.....	22
2.2.2.5.Melatonin und PMS.....	23
2.2.3.Anwendung der Lichttherapie.....	24
2.2.3.1.Lichttherapie der Winterdepression.....	24
2.2.3.2.Lichttherapie des PMS.....	26
2.2.4.Blaues Licht zur Lichttherapie.....	28
<b>3.Fragestellung und Studiendesign.....</b>	<b>30</b>
<b>4.Methoden.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1.Probandengut und Rekrutierung.....</b>	<b>32</b>
4.1.1.Ein-und Ausschlusskriterien.....	32
4.1.2.Probandenauswahl und Einordnung in die Untersuchungsgruppen.....	33

---

4.1.3.Charakterisierung des Monatszyklus und der Beschwerden.....	34
4.1.3.1.Daily Record of Severity of Problems DRSP.....	34
4.1.3.2.Gewichteter Punktwert in der späten Lutealphase.....	35
4.1.3.3.Patiententagebuch nach Sonntag.....	36
<b>4.2.Fragebögen.....</b>	<b>37</b>
4.2.1.D-MEQ Fragebogen zur Chronobiologie.....	37
4.2.2.Skalen zur psychologischen Selbsteinschätzung.....	38
4.2.2.1.Die Self-Rating Depression Scale SDS.....	38
4.2.2.2.Die „Soziale-Aktivität-Selbstbeurteilungs-Skala“ SASS.....	38
<b>4.3.Standardisierter Testablauf.....</b>	<b>39</b>
4.3.1.Allgemeiner Ablauf.....	39
4.3.2.Testablauf am Abend.....	39
4.3.3.Testablauf am Morgen.....	40
<b>4.4.Applikation des blauen Lichtes und Lichtquelle.....</b>	<b>40</b>
<b>4.5.Fragebögen während der Testung.....</b>	<b>42</b>
4.5.1.Befindlichkeitsfragebögen.....	42
4.5.1.1.Die Befindlichkeitsskala Bf-S nach v. Zerssen.....	42
4.5.1.2.Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF.....	42
4.5.2.Visuelle Müdigkeitsskala VMS.....	43
<b>4.6.Blutparameter.....</b>	<b>43</b>
4.6.1.Blutentnahmemodus.....	43
4.6.2.Melatoninkonzentration.....	44
<b>4.7.Statistik.....</b>	<b>44</b>
<b>5.Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
<b>5.1.Stichprobencharakteristika.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2.Charakterisierung der prämenstruellen Beschwerden.....</b>	<b>45</b>
<b>5.3.Depressive Stimmungslage und Soziale Aktivitäten.....</b>	<b>47</b>
<b>5.4.Ergebnisse der Untersuchungen am Abend.....</b>	<b>49</b>
5.4.1.Melatoninkonzentrationen.....	49
5.4.2.Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen.....	53
5.4.2.1.Testbedingung „kein Licht“.....	54
5.4.2.2.Testbedingung „blaues Licht“.....	54

---

5.4.2.3.Vergleich der beiden Testbedingungen.....	55
5.4.3.Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen MDBF.....	55
5.4.3.1.Gut-Schlecht-Dimension.....	56
5.4.3.2.Ruhe-Unruhe-Dimension.....	57
5.4.3.3.Wach-Müde-Dimension.....	58
5.4.4.Visuelle Müdigkeitskala VMS.....	60
<b>5.5.Ergebnisse der Untersuchungen am Morgen.....</b>	<b>63</b>
5.5.1.Melatoninkonzentrationen.....	63
5.5.2.Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen.....	65
5.5.3.Visuelle Müdigkeitsskala VMS.....	67
<b>5.6.Nebenwirkungen.....</b>	<b>69</b>
<b>6.Diskussion.....</b>	<b>70</b>
6.1.Studiendesign.....	70
6.2.Charakterisierung der prämenstruellen Beschwerden.....	70
6.3.Depressivität, Soziale Aktivität und Chronotypus.....	72
6.4.Die abendliche Testreihe.....	73
6.4.1.Melatoninkonzentrationen.....	73
6.4.1.1.Testbedingung Dunkelheit.....	73
6.4.1.2.Effekt des blauen Lichtes.....	75
6.4.2.Akute Wirkung des blauen Lichtes auf die psychische Befindlichkeit.....	77
6.4.2.1.Kontrollbedingung „kein Licht“.....	79
6.4.2.2.Kontrollgruppe gesunde Frauen.....	79
6.4.2.3.Frauen mit PMS und PMDD.....	80
6.4.2.4.Kritische Wertung der beobachteten Befindlichkeitseffekte.....	82
<b>6.5.Die morgendliche Testreihe.....</b>	<b>85</b>
6.5.1.Melatoninkonzentrationen.....	85
6.5.2.Befindlichkeiten.....	85
<b>6.6.Nebenwirkungen.....</b>	<b>87</b>
<b>6.7.Auswahl der Probandinnen.....</b>	<b>88</b>

<b>7.Zusammenfassung.....</b>	<b>90</b>
<b>8.Literaturverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
8.1.Zeitschriften.....	94
8.2.Beiträge aus Handbüchern und Sammelwerken.....	105
8.3.Quellen zu den Fragebögen und Zykluskalendern.....	105
8.4.Sonstige Quellen.....	106
<b>9.Anhang.....</b>	<b>107</b>
9.1.Eidesstattliche Erklärung.....	107
9.2.Lebenslauf.....	108
9.3.Danksagung.....	109

## 1. Problemstellung

Das Prämenstruelle Syndrom gehört zu den häufigsten Erkrankungen der Frau. Aufgrund der weitgehend unklaren Pathogenese entstanden in der Vergangenheit unterschiedlichste Therapiestrategien. Nur wenige dieser Behandlungsansätze lieferten aussagekräftige Ergebnisse (Übersicht: Pearlstein und Steiner 2008). Patientinnen, welche unter prämenstruellen Beschwerden leiden, wenden sich in erster Linie an den Gynäkologen. Der Forschungsansatz beruhte daher zunächst auf Wirkmechanismen der Geschlechtshormone. Hormonelle Therapien kamen als Behandlungsmethoden erster Wahl zum Einsatz.

Nachdem die extreme Form des PMS mit im Vordergrund stehenden psychischen Beschwerden in die amerikanische Klassifikation psychischer Erkrankungen als „late luteal dysphoric disorder“ (DSM-III) und 1994 im DSM-IV als „premenstrual dysphoric disorder“ (PMDD) Eingang gefunden hat, wurden auch Untersuchungen zur Wirksamkeit von Psychopharmaka durchgeführt. Gute therapeutische Ergebnisse wurden mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) erzielt (Übersicht: Steiner et al. 2006).

Eine Alternative zu medikamentösen Therapieansätzen könnte die Lichttherapie sein. Diese wird bei der sogenannten Winterdepression (Seasonal Affective Disorder SAD), seit mehr als 25 Jahren erforscht und ist heute eine anerkannte Methode. Üblicherweise wird dabei breitspektrales Licht eingesetzt, das dem natürlichen Licht nahekommt. Überdies scheint die Lichttherapie auch in vielen weiteren Indikationen wirksam zu sein (Wirz-Justice und Staedt 2008). Der Wirkmechanismus dieser Therapieform bleibt unklar, für das Serotonin und das Melatonin wird jedoch eine besondere Rolle angenommen. Einige frühere Untersuchungen (Parry et al. 1989, 1993; Oprendek et al. 1994; Lam et al. 1999) zur Behandlung von Frauen mit PMDD mit weißem Licht ergaben Hinweise auf positive Effekte. Darüber hinaus gibt es in der Literatur Berichte über eine sehr schnelle Wirkung des weißen Lichtes auf das Befinden: signifikante Stimmungsänderungen waren nach 2-3 Tagen der Lichttherapie (Rosenthal et al. 1984), mittags nach der morgendlichen Lichtexposition (Kripke et al. 1983) oder bereits nach einer Stunde (Sher et al. 2001) zu beobachten.

Besonders der blaue Anteil des Lichtspektrums (446-477 nm) zeigt eine hohe Potenz der Suppression der Melatoninsynthese in der Epiphyse (Brainard et al. 2001). Mit der Entdeckung spezifischer Rezeptoren für blaues Licht in der Retina (Berson et al. 2002) ist das Interesse an der therapeutischen Nutzung monochromatischen Lichtes unterschiedlicher Wellenlänge gestiegen. Die positiven Effekte des kurzwelligen Lichtes auf die Befindlichkeit konnten bereits bei Patienten mit SAD nachgewiesen werden (Glickman et al. 2006; Strong et al. 2009).

Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Untersuchung geprüft werden, inwiefern blaues Licht geringer Bestrahlungsstärke die Befindlichkeit und die Müdigkeit von gesunden Frauen und Frauen mit prämenstruellen Beschwerden verbessert und ob der zu erwartende Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Das prämenstruelle Syndrom**

#### **2.1.1. Definition**

Bei dem prämenstruellen Syndrom (PMS) handelt es sich um einen Komplex ausgeprägter physischer und psychischer Beschwerden, die 7-10 Tage vor der Menstruation beginnen in der Lutealphase (im folgenden LP) und mit Einsetzen der Regelblutung (Follikularphase im folgenden FP) wieder verschwinden. Typische somatische Beschwerden sind ein Gefühl des „Aufgedunsenseins“, Brustempfindlichkeit, Akne, Gewichtszunahme, Anschwellen der Extremitäten, Kopf- und Bauchschmerzen.

#### **2.1.2. Geschichte**

Bereits 500 vor Christus beschrieb Hippokrates Symptome, die vorwiegend in den Tagen vor der Menstruation auftreten. Er führte dies auf einen verhinderten Abfluss des Menstruationsblutes zurück. 1702 verfasst der Mediziner und Chemiker Georg Ernst Stahl eine Dissertation, in der er unter anderem zyklusabhängige Befindlichkeitsbeeinträchtigungen beschrieb. Bis in das 19. Jahrhundert hinein führte man etwa 10% der psychischen Probleme von Frauen auf den Menstruationszyklus zurück (Splett 2000). 1931 prägte Robert C. Frank erstmals den Begriff „premenstrual tension“. Er beschrieb Symptome wie Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Spannungsgefühl in der Brust, Depressivität, Nervosität und Gereiztheit und nahm an, dass diese Symptome von der Konzentration der ovariellen Hormone abhängig seien. 20 Jahre später, 1953 wurde dieses Krankheitsbild von Dalton und Greene als prämenstruelles Syndrom bezeichnet. Untersuchungen von Collins et al. (1985) zeigten, dass depressive Verstimmungen vor allem in der zweiten Hälfte des Zyklus auftreten.

Die bis dahin ungenügende Definition des prämenstruellen Syndroms sollte 1987 mit der Aufnahme in die 3. Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-III, Appendix A) klar beschrieben werden. In der revidierten Auflage

(DSM-III-R) führte man die Bezeichnung „late luteal phase dysphoric disorder“ (LLPDD) ein. Seit dem DSM-IV (4. Version 1994) wird es als „premenstrual dysphoric disorder“ (PMDD) bezeichnet, zu deutsch prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS).

### 2.1.3. Die prämenstruelle dysphorische Störung

Die prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS) ist heute als eine schwerwiegende Form des PMS definiert. Dabei stehen vor allem schwere emotionale Symptome in der späten LP im Vordergrund. Die Beschwerden sind mit dem Berufs- und Alltagsleben nicht zu vereinbaren. Für die Diagnose des PMDD sind mindestens 5 Symptome erforderlich, wobei eines davon emotionaler Natur sein muss. (Tab. 1)

**Tab. 1: DSM-IV-TR Untersuchungskriterien**

#### **Prämenstruelle Dysphorische Störung PMDS**

A. Während der meisten Menstruationszyklen des vergangenen Jahres, traten 5 oder mehr der folgenden Symptome über die meiste Zeit in der letzten Woche der Lutealphase auf. Diese bildeten sich innerhalb weniger Tage nach Beginn der Follikularphase zurück und fehlten in der Woche nach der Regelblutung. Dabei ist eines der Symptome (1), (2), (3) oder (4) vorhanden:

- (1) deutlich depressive Stimmung, Gefühl von Hoffnungslosigkeit oder selbst herabsetzende Gedanken
- (2) deutliche Angst, Spannung, Gefühl von Nervosität oder Gereiztheit
- (3) deutliche Affektlabilität (z.B. Gefühl von plötzlicher Traurigkeit und Weinerlichkeit oder erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Ablehnung)
- (4) andauernde und deutliche Wut oder Reizbarkeit oder vermehrt zwischenmenschliche Konflikte
- (5) Vermindertes Interesse in gewohnten Dingen (z.B. Arbeit, Schule, Freunde, Hobbys)
- (6) subjektives Gefühl von Konzentrationsschwierigkeiten
- (7) Lethargie, leichte Ermüdbarkeit oder deutlicher Mangel an Energie
- (8) deutliche Veränderung im Appetit, Essen über den Hunger oder das Verlangen nach speziellen Speisen
- (9) Hypersomnie oder Insomnie
- (10) subjektives Gefühl „überwältigt zu sein“ oder außer Kontrolle zu geraten
- (11) andere physische Symptome (wie Brustempfindlichkeit oder -schwellung, Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, ein Gefühl von Aufgeblähtheit, Gewichtszunahme)

B. Das Störungsbild interferiert deutlich mit der Arbeit, der Schule oder mit den gewohnten sozialen Aktivitäten und Beziehungen (z.B. Vermeidung sozialer Beziehungen, verminderte Produktivität und Effizienz in der Arbeit oder in der Schule).

C. Das Störungsbild ist nicht lediglich eine Exazerbation der Symptome einer anderen Störung wie z.B. einer Major Depression, Panikstörung, einer dysthymen Störung oder einer Persönlichkeitsstörung (obwohl es jede der anderen Störung überlagern kann).

D. Die Kriterien A, B, C müssen durch prospektive tägliche Bewertung während der letzten zwei aufeinander folgenden symptomatischen Zyklen bestätigt werden. (Die Diagnose kann provisorisch vor dieser Bestätigung gestellt werden.)



#### **2.1.4. Diagnosekriterien**

Die Diagnosekriterien für das prämenstruelle Syndrom sind nicht strikt festgelegt.

Im ICD-10 Katalog ist das Krankheitsbild des PMS bisher nicht speziell aufgeführt. Eine Einordnung kann nur in die Kategorien N94.3 („Prämenstruelle Beschwerden“) oder, um der psychischen Komponente gerecht zu werden, F38.8 („Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen“) erfolgen.

In Deutschland gibt es kein separates Diagnoseschema. Deshalb sollte jenes vom DSM-IV-TR verwendet werden (Tab. 1). In den USA ist für die Diagnose des PMS das Vorliegen lediglich eines der psychischen oder physischen Symptome ausreichend (American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG). Um die ACOG- oder DSM-IV-Kriterien zu erfüllen, müssen die Symptome prospektiv für wenigstens zwei aufeinander folgende Zyklen dokumentiert sein, nur in der LP auftreten, nach dem Einsetzen der Regelblutung wieder verschwinden, das Alltagsleben beeinflussen und nicht eine Exazerbation einer anderen zugrunde liegenden Erkrankung darstellen.

#### **2.1.5. Epidemiologie**

Das PMS gehört zu den häufigsten Beschwerdebildern der Frau:

Etwa 80% aller Frauen bemerken prämenstruell seelische und / oder körperliche Befindlichkeitsänderungen, welche einzelne Symptome des Syndroms beschreiben.

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz eines schweren PMS in Abhängigkeit von verwendeten Diagnosekriterien bei 12,6% bis 31% liegt (Johnson et al. 1988; Steiner et al. 2003; Halbreich et al. 2007). Nur bei 5-8% der Frauen sind die Symptome so schwerwiegend, dass die Diagnose einer PMDD nach den strengen DSM-IV Kriterien gerechtfertigt ist (Halbreich et al. 2007; Rapkin und Winer 2008).

In einer deutschen Untersuchung an 1488 Frauen im Alter zwischen 14 und 24 Jahren hatten 5,8% die DSM-IV Kriterien für PMDD erfüllt und weitere 18,6% hatten weniger als 5 schwerwiegende Symptome aufzuweisen (Wittchen et al. 2002).

In retrospektiven Untersuchungen an erwachsenen Frauen zeigte sich häufig ein Einsetzen von prämenstruellen Symptomen im Teenageralter. So wird in einer Übersichtsarbeit angegeben, dass etwa 20% der Frauen in der Adoleszenz moderate bis schwere

prämenstruelle Symptome entwickeln würden, die das Alltagsleben beeinträchtigen (Rapkin und Mikacich 2008).

Bezüglich der Altersabhängigkeit im Auftreten von schweren PMS-Symptomen scheint es so zu sein, dass es einen Gipfel bei den Ende-20-Jährigen gibt (Robinson und Swindle 2000). Die Symptomatik bestand bei diesen Frauen jedoch bereits für viele Jahre bevor ärztliche Hilfe überhaupt in Anspruch genommen wurde. Bei Frauen über 40 Jahren kann es schwierig sein, die PMDD von Wechseljahresbeschwerden zu unterscheiden.

### **2.1.6. Hypothesen zur Pathogenese**

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Ätiologie des prämenstruellen Syndroms, welche bis heute nicht abschließend bestätigt oder widerlegt wurden.

Bei den leichten Formen des PMS ist am ehesten eine normale Umstellungsreaktion des Körpers auf den Umschwung der weiblichen Hormone vorstellbar.

Bei Vorhandensein schwerwiegenderer Symptome bis hin zum PMDD geht man heute von einem multifaktoriellen Geschehen aus:

#### **2.1.6.1. Weibliche Geschlechtshormone**

Obwohl PMS auch bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen oder bei Einnahme von hormonellen Antikonzeptiva auftreten kann, wird eine sexualhormonelle Pathogenese angenommen.

Aufgrund der serotonergen Wirkung des Östrogens und auch den antidepressiven Eigenschaften des Progesterons, richteten sich die Untersuchungen zunächst auf die Konzentration der ovariellen Hormone. Frühere Erkenntnisse eines verminderten Progesteron- oder eines erhöhten Östrogenspiegels während der LP konnten allerdings nicht bestätigt werden (Dinan und O'Keane 1991). Zunächst wurden normale Prolaktinkonzentrationen gemessen (Steiner et al. 1984; O'Brien und Symonds 1982). Später wurde von erhöhten Spiegeln berichtet (Parry et al. 1994).

Die Theorie beruht heute auf der Vorstellung veränderten zentralnervösen Reaktion auf physiologische Östrogen- und Progesteronkonzentrationen innerhalb des Zyklus (Zahradnik et al. 2000).

### 2.1.6.2. Serotonin und Melatonin

PMDD und depressive oder Angsterkrankungen haben viele Gemeinsamkeiten in der Symptomatik. Daher wird angenommen, dass das Serotonin wie bei diesen Erkrankungen auch eine zentrale Rolle in der Ätiologie des PMS spielt.

Eine reduzierte serotonerge Aktivität ist wahrscheinlich, da Dysphorie, Irritabilität, erhöhtes Verlangen nach Kohlenhydraten und eine gestörte Impulskontrolle mit einem Serotoninmangel assoziiert werden. Tatsächlich wurden bei Frauen mit PMS in der LP signifikant verminderte 5HT-Spiegel im Blut gemessen (Rapkin et al. 1987). Taylor et al. (1984) fand eine erniedrigte Aktivität der 5HT-Aufnahme in die Thrombozyten von Frauen mit „premenstrual tension“. Eine Verminderung des thrombozytären Serotonins und eine geringere MAO-Aktivität wurde 1988 von Ashby et al. postuliert. Auch erniedrigte Tryptophan-Werte im Plasma konnten bei betroffenen Frauen nachgewiesen werden (Rapkin et al 1989). Akute Tryptophan-Depletionen verursachen bei Frauen mit PMS eine Verschlechterung der Symptome. (Menkes et al. 1994).

In der neueren Literatur geht man davon aus, dass die psychischen Symptome, wie depressive Verstimmung und Irritabilität wahrscheinlich durch eine höhere Sensibilität des 5HT-Systems für die zyklischen hormonellen Veränderungen verursacht sind.

### 2.1.7. **Therapie des PMS**

Da das Prämenstruelle Syndrom und vor allem das PMDD sowohl ausgeprägte psychische als auch physische Beschwerden beinhaltet, ist die Behandlung heute interdisziplinär zwischen der Gynäkologie und der Psychiatrie anzusiedeln.

Systematische Studien zur Therapie von PMDD der letzten 20 Jahre gingen in mehrere Richtungen (Tab. 2).

Zur Ovulationssuppression kamen neben GnRH-Analoga und dem Androgenrezeptorantagonist Danazol vor allem orale Kontrazeptiva zum Einsatz. Monophasische und triphasische Präparate scheinen keine Wirkung auf die prämenstruelle Symptomatik zu haben (Übersicht: Pearlstein und Steiner 2008).

Dementgegen steht das Kontrazeptivum YAZ, welches 20 µg Ethylestradiol und 3 mg Drospiron enthält und in Form von 24 hormonhaltigen und 4 Placebotabletten

eingegenommen wird (24/4-Modus). Dieses Präparat konnte in 2 Studien an Frauen mit PMS die Stimmung und die Lebensqualität in der LP deutlich stärker als Placebo verbessern (Yonkers et al. 2005; Pearlstein et al. 2005).

**Tab. 2: Therapie des PMDD (Pearlstein und Steiner 2008)**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Ovulationshemmer</li><li>• Antidepressiva (Kontinuierliche Gabe oder nur in der Lutealphase)</li><li>• Ovariectomie</li><li>• Anxiolytika (nur in der Lutealphase)</li><li>• Nichtpharmakologische Behandlungen (Kognitive und Verhaltenstherapie, Entspannungsübungen, Diätetempfehlungen, Sport, Lichttherapie)</li><li>• Vitamine, Mineralien, pflanzliche Stoffe</li></ul> |
|--|

Die depressive Symptomatik in der LP konnte durch die Einnahme von Antidepressiva verringert werden. 60-70% der Frauen mit PMDD sprechen auf die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer (SSRIs) an (Halbreich et al. 2006; Steiner et al. 2006). Diese sind den nicht serotonergen Antidepressiva Desipramin, Maprotilin und Bupropion überlegen (Pearlstein et al. 1997; Freeman et al. 1999; Eriksson et al. 1995).

Ob sich die Therapieeffekte von Fluoxetin, Sertraline, Paroxetin, Citalopram bei einer kontinuierlichen Einnahme (täglich über den gesamten Zyklus) von einer intermittierenden Gabe (täglich nur in der LP) unterscheiden, wird zurzeit intensiv untersucht. Beide Therapieformen sind dem Placebo überlegen (Übersicht: Steiner et al. 2006).

## **2.2. Grundlagen der Lichttherapie**

### **2.2.1. Licht als äußerer Zeitgeber**

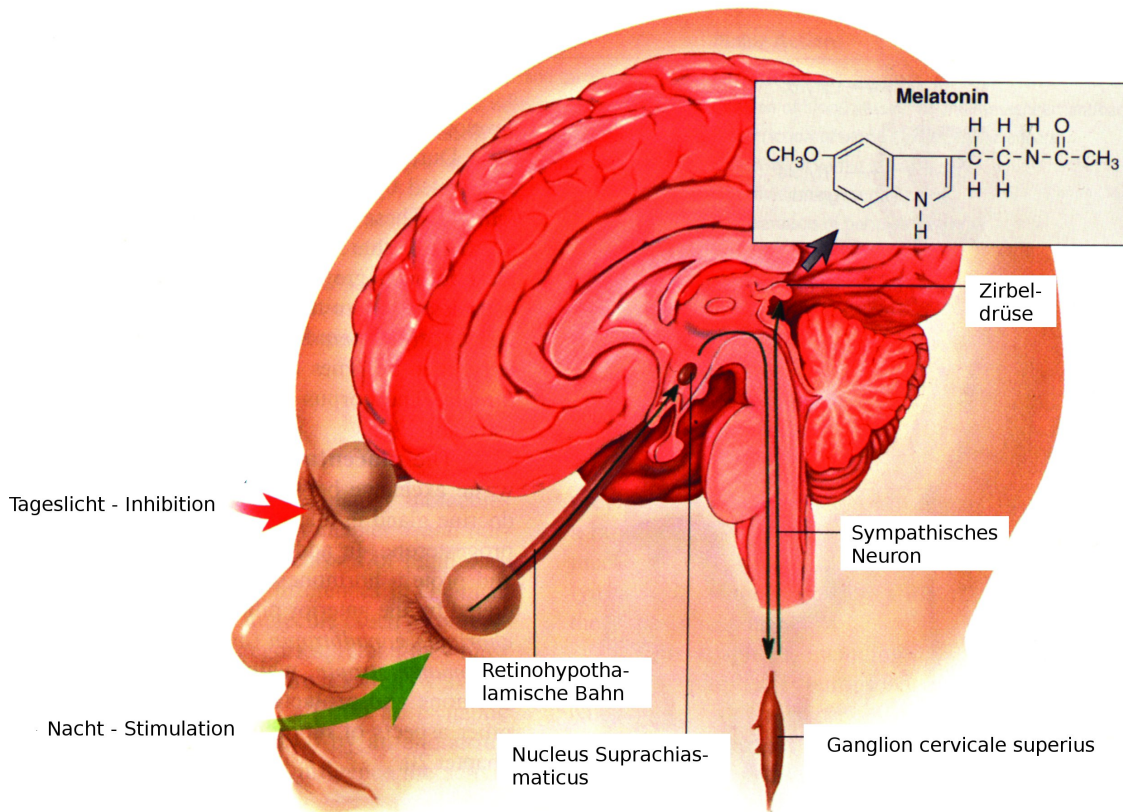
Zahlreiche Körperfunktionen (Schlafen, Wachen, Blutdruck, Körpertemperatur, Stoffwechsel, Sekretion von Kortisol aus der Nebennierenrinde, Melatonin aus der Epiphyse) unterliegen einem circadianen Rhythmus, welcher etwa ("circa") einen Tag („dia“) lang ist. Diese Rhythmen folgen dem Tag-Nachtrhythmus nicht passiv, sondern werden durch ein regulatorisches System generiert und gesteuert (Hastings et al. 2008).

---

Der Schrittmacher des circadianen Systems der Säugetiere und des Menschen ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus. Dieser Schrittmacher arbeitet autonom, das heißt er generiert ohne jegliche Reize aus der Umwelt einen Rhythmus, dessen Periodenlänge circa 24 Stunden beträgt. Hinsichtlich der individuellen circadianen Phasenlage und -dauer unterscheidet man beim Menschen verschiedene „Chronotypen“: den Morgentyp, den Indifferenz- oder Normaltyp und den Abendtyp. Im Vergleich zu Abendtypen gehen die Morgentypen früher zu Bett und stehen früher auf. Die Abendtypen zeichnen sich hingegen durch eine relativ späte Einschlaf- und Aufwachzeit aus (Roenneberg et al. 2003). Die Diskrepanz zwischen gesellschaftlichen Zeitvorgaben und biologischem Rhythmus führt bei Abendtypen häufiger zu einem kumulativen Schlafdefizit im Laufe der Arbeitswoche und einer kompensatorisch verlängerten Schlafzeit an den Wochenenden (Taillard et al. 1999). Eine große epidemiologische Studie an 55.000 Mitteleuropäern hatte gezeigt, dass Indifferenztypen, deren innere Zyklusdauer eng mit der Periodik der Außenwelt übereinstimmt, phylogenetisch bevorteilt sind (Roenneberg et al. 2007).

Äußere Reize, die den circadianen mit dem Rhythmus der Umgebung synchronisieren, werden nach Aschoff als „Zeitgeber“ bezeichnet. Der wichtigste Zeitgeber ist der tägliche Wechsel von Hell und Dunkel. Die Retina vermittelt Informationen über diesen Wechsel und die mit den Jahreszeiten schwankenden Lichtverhältnisse an den SCN über eine Unterabteilung des Sehnervs (retinohypothalamische Bahn).

Lichtreize werden über die klassischen Photorezeptoren, die Zapfen und Stäbchen, wahrgenommen. Zusätzlich werden diese Reize auch über spezielle photorezeptive Ganglionzellen perzipiert. Diese kürzlich neu entdeckten Photorezeptoren enthalten in Form des Melanopsins andere Photopigmente als die Stäbchen und Zapfen (Berson et al. 2002). Es befinden sich circa 3000 dieser sogenannten „intrinsically sensitive retinal ganglion cells“ (ipRGC) in der Netzhaut (Berson et al. 2002). Die einfallenden Impulse werden über die retinohypothalamische Bahn an den SCN im Hypothalamus geleitet (Abb. 1). Der SCN hat bei Lichteinwirkung eine stark hemmende Wirkung auf die Affenzen der Retina. Bei Dunkelheit dagegen besitzt er eine geringe Aktivität, so dass die Impulse der Retina ungehindert zum Ganglion cervicale superior weitergeleitet werden können.



**Abb. 1: Endogene Synchronisation zwischen SCN und Pinealorgan (modifiziert nach Fox 2002)**

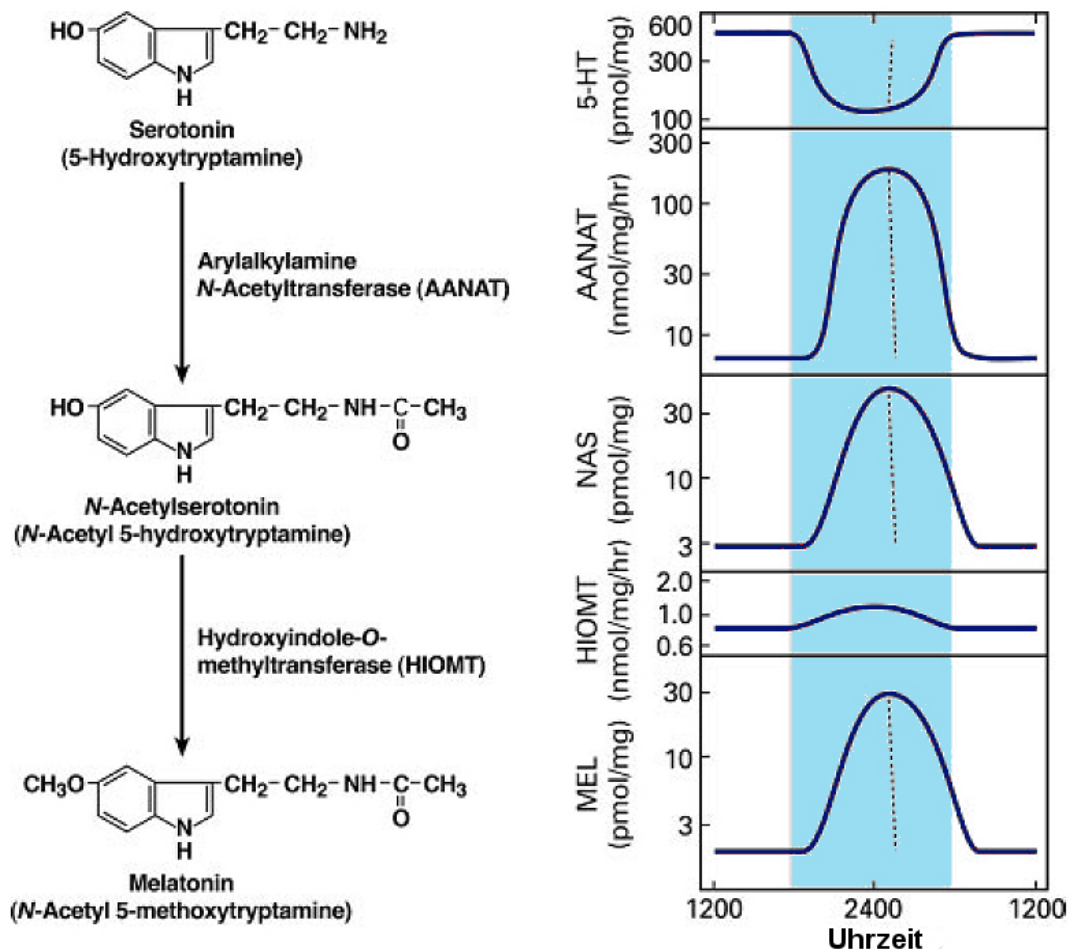
Die „innere Uhr“ im SCN benutzt neuroendokrine und neuronale Mechanismen, um circadiane Zeitinformationen zu vermitteln. Während der Nachtstunden produziertes Melatonin wird als der beste Marker für die „innere Uhr“ des Menschen gesehen (Wirz-Justice und Staedt 2008).

### 2.2.2. Melatonin

Der Schaltkreis zwischen SCN und Pinealorgan (Zirbeldrüse, Glandula pinealis) ist innerhalb der circadianen Regulation die zurzeit am besten untersuchte Verbindung. Bei Säugetieren ist diese für die Steuerung und Aufrechterhaltung der Funktion des Pinealorgans zwingend notwendig. Dessen wichtigste Aufgabe ist die Synthese von Melatonin, die in den Pinealozyten in der Nacht stattfindet und als Neurohormon in die Blutbahn abgegeben wird. Melatonin ist somit ein wichtiges Zeitsignal für die Leber, Lunge, Nebenniere und andere Organe.

### 2.2.2.1. Synthese

Informationen über die Lichtverhältnisse gelangen über die Retina, den SCN, Ganglien im Rückenmark und das Ganglion cervicale superior an die Pinealozyten in der Zirbeldrüse (Abb. 1).



**Abb. 2: 24h-Rhythmus des Indolmetabolismus in der Epiphyse (modifiziert nach Klein 2007)**

Mit dem Eintritt von Dunkelheit nimmt die Noradrenalin-Konzentration in der Zirbeldrüse zu, was zu einer Stimulation von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren an den Pinealozyten führt. G-Protein-vermittelt findet ein cAMP-Anstieg statt. So wird einerseits vermehrt Tryptophan in die Pinealozyten aufgenommen. Andererseits werden die Enzyme der Melatonsynthese hochreguliert.

Aus dem Tryptophan wird mit Hilfe einer Tryptophanhydroxylase das 5-Hydroxytryptophan, die Vorstufe des Serotonins (5-Hydroxytryptamin), gebildet (Abb. 2).

Das Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) wird durch N-Acetylierung und O-Methylierung des 5-Hydroxytryptamins synthetisiert.

Die Arylalkylamine-N-Acetyltransferase (AANAT) ist dabei das Schrittmacherenzym für die Melatoninsynthese. Die Enzymaktivität unterliegt einem circadianen Rhythmus mit nächtlichem Maximum. Der letzte Schritt im Syntheseweg vom Melatonin, ist die O-Methylierung von N-Acetylserotonin durch die Hydroxyindol-O-Methyltransferase. Auch dieses Enzym unterliegt einem circadianen Rhythmus mit nächtlichem Maximum, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei AANAT (Ackermann et al. 2006).

Das sezernierte Melatonin kann nicht gespeichert werden, sondern wird direkt ins Blut und in den Liquor abgegeben (Tricoire et al. 2003). Es hat eine Halbwertszeit von zwei Minuten.

90% des Melatonins werden durch die Leber zu 6-OH-Melatonin verstoffwechselt und als sulfatierter oder glucuronidierter Metabolit über den Urin ausgeschieden.

Die Höhe der Melatoninproduktion ist interindividuell verschieden (Macchi und Bruce 2004). Dies soll in gewissen Maße genetisch bedingt sein (Griefahn et al. 2003).

Andere Syntheseorte außer dem Gehirn sind der Gastrointestinaltrakt, das Knochenmark und die Lymphozyten. Hier übernimmt es immunmodulatorische Funktionen. Außerdem soll es onkostatistisch, antioxydativ und antiinflammatorisch wirken (Blask et al. 2005; Karbownik et al. 2001; Reiter 1998a und b; Srinivasan et al. 2005).

#### 2.2.2.2. Circadiane Freisetzung des Melatonins

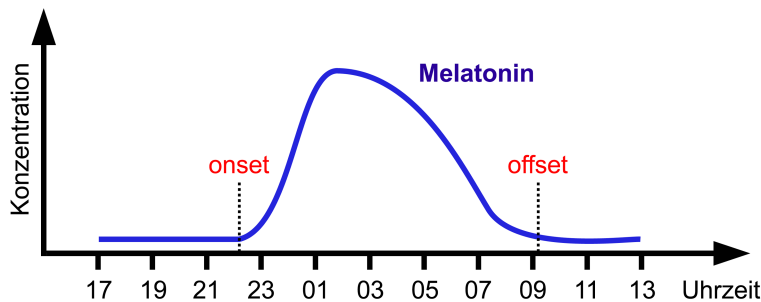
Die Freisetzung des Melatonins ist abhängig von der Lichteinwirkung auf die Retina.

Wie die Abbildung 3 zeigt, ist tagsüber die Konzentration von Melatonin im Blutplasma sehr niedrig (im Durchschnitt 10 pg/ml). Physiologischerweise beginnt der Körper am Abend, in etwa wenn es dunkel wird, Melatonin zu produzieren. Gleichzeitig wird man auch müde. Deshalb wird angenommen, dass das Melatonin eine schlafinduzierende Wirkung hat.

Nach Literaturangaben beginnt der abendliche Anstieg des Melatonins (Syntheseonset) etwa um 21:00 Uhr. Circa fünf Stunden nach Beginn der Synthese soll das Maximum der Melatoninkonzentration erreicht sein (Khalsa et al. 2003). Ein nächtlicher Peak tritt zwischen 2:00 und 4:00 Uhr auf, wobei die Konzentration im Plasma Werte zwischen



150 und 300 pg/ml erreichen können. In den Morgenstunden fallen die Plasmakonzentrationen wieder auf den Tageswert ab.



**Abb. 3: Melatoninkonzentration im Blutplasma über 24 h**

Der genaue Beginn und das Ende der Melatonin synthese (on- und offset) variieren stark in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Jahreszeit und nicht zuletzt dem persönlichen Chronotyp (Roenneberg 2005).

#### 2.2.2.3. Melatonin und Depression

Messungen von Melatonin im Plasma und Speichel, oder seines Metaboliten 6-Sulfoxy-melatonin im Urin weisen auf signifikante Abweichungen in der Melatoninsekretion bei akut depressiven Patienten hin. Nicht nur die Konzentration, sondern auch das Einsetzen (onset) der Melatoninproduktion scheinen bei bipolar depressiven Patienten und Patienten mit saisonalen affektiven Störungen verändert zu sein (Übersicht: Srinivasan et al. 2006).

Bei Patienten mit Major Depression sind die Befunde hierzu weniger einheitlich. Einige frühere Untersuchungen haben eher auf eine reduzierte Melatoninsekretion hingedeutet (Branchey et al. 1982; Beck-Friis et al. 1985; Brown et al. 1985; Claustrat et al. 1984), so dass von einem „low melatonin syndrome“ bei Major Depression gesprochen wurde. Neuere Studien haben keine Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen gefunden (Crasson et al. 2004; Kripke et al. 2003; Szymanska 2001; Carvalho et al. 2006). Es gibt jedoch auch Berichte über erhöhte Melatonin-Werte bei depressiven Patienten (Thompson et al. 1988; Rubin et al. 1992). Die Studie von Rubin et al. (1992) ist besonders hervorzuheben, da vergleichsweise viele Patienten (n=38)

und gesunde Kontrollpersonen (n=38) eingeschlossen wurden, was eine differenzierte Datenanalyse erlaubte. So wurden signifikant erhöhte nokturnale Melatoninkonzentrationen im Plasma nur bei jüngeren depressiven Frauen (n=14) vor der Menopause, jedoch nicht bei Patientinnen in der Menopause im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen gefunden. Bei männlichen depressiven Patienten (n=18) trat das Maximum in der Melatoninsekretion signifikant später als bei männlichen Kontrollen ein (4:00 Uhr versus 2:30 Uhr), wobei es jedoch keine weiteren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gegeben hat.

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für die widersprüchlichen Ergebnisse diskutiert. So sind zunächst die häufig kleinen Fallzahlen zu kritisieren.

#### 2.2.2.4. Melatonin und der Menstruationszyklus

Zahlreiche Studien versuchten zu klären, inwiefern es Unterschiede des Melatoninspiegels innerhalb des menstruellen Zyklus gibt. Einige Autoren stellten eine erhöhte (Brun et al. 1987; Webley und Leidenberger 1986; Wetterberg et al. 1976), andere eine erniedrigte Gesamtmelatoninsekretion (Shibui et al. 2000) in der LP im Vergleich zur FP fest. Andere Untersuchungen ergaben keinerlei Unterschiede zwischen den Zyklusphasen (Berga und Yen 1990; Brzezinky et al. 1988; Delfs et al. 1994; Parry et al. 1997a). Trotzdem scheint das Melatonin in gewisser Weise mit den ovariellen Hormonen in Verbindung zu stehen. Delfs et al. (1994) zeigte, dass Frauen mit Amenorrhoe sowohl am Tage als auch nachts höhere Melatoninkonzentrationen hatten als gesunde Frauen. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva kann zu höheren Melatoninwerten führen (Wright und Badia 1999). Shibui et al. (2000) nehmen an, dass die beobachtete geringere Gesamtmelatoninsekretion in der LP nicht ein direkter Effekt des Progesterons auf die Sekretion ist, sondern Ausdruck einer reduzierten Amplitude in der Oszillation der „inneren Uhr“.

Somit bleibt weitgehend unklar, welchen Einfluss die ovariellen Hormone auf das Melatonin haben.

#### 2.2.2.5. Melatonin und PMS

Die Arbeitsgruppe um Parry (1990; 1997a; 2008) hat in einer Serie von Untersuchungen die Melatoninprofile über 24 Stunden von Frauen mit PMDD und gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Die erste publizierte Studie (Parry et al. 1990) an 8 Frauen mit PMDD und 8 gesunden Kontrollen, die an 4 verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus untersucht wurden, zeigte keine Unterschiede im onset der Melatoninsynthese und dem Melatoninmaximum in beiden Gruppen. Es wurde jedoch ein signifikant früheres Syntheseoffset bei Frauen mit PMDD und somit eine kürzere Melatoninsekretion und kleinere Fläche unter der Kurve gefunden.

In einer zweiten Untersuchung (Parry et al. 1997a) ließ sich bei Frauen mit PMDD (n=21) ein verspätetes onset der Melatoninsynthese in der LP sowie ein früheres offset im Vergleich zur FP zeigen. Daraus folgt eine verkürzte Dauer der Melatoninsekretion in der 2. Hälfte des Zyklus. Zusätzlich konnte prämenstruell eine insgesamt erniedrigte Melatonin-Konzentration nachgewiesen werden. Bei gesunden Frauen (n=11) konnten in derselben Studie keine signifikanten Unterschiede in der Melatoninsekretion zwischen FP und LP werden.

In einer erst kürzlich publizierten Untersuchung von Parry et al. (2008) wurden unter anderem erneut die drei zeitbezogenen Größen der Melatoninsynthese (onset, offset und Dauer) bei 19 Frauen mit PMDD und 18 gesunden Frauen verglichen. Die Autoren kommen in dieser Untersuchung zu einem etwas anderem Ergebnis: in beiden Gruppen unterschieden sich die LP und FP nicht im onset der Melatoninsekretion, jedoch signifikant im offset (später in der LP) und somit auch in der Dauer der Melatoninsynthese (länger in der LP). Die diagnostische Zuordnung der Frauen hatte keinen signifikanten Effekt auf dieses Ergebnis, d.h. Änderungen in den zyklus- und zeitbezogenen Parametern der Melatoninsynthese traten sowohl bei Gesunden als auch bei Frauen mit PMDD auf.

Die Autoren haben geschlussfolgert, dass PMS-Patientinnen in der LP einen abgeschwächten circadianen Melatoninrhythmus haben. Liegt somit eine Störung der inneren Uhr und der damit in Zusammenhang stehenden melatoninabhängigen Kopplungs-

mechanismen vor? Ursächlich für die Abnormitäten könnte die verminderte Sensibilität gegenüber äußeren Zeitgebern wie Licht, Dunkelheit, festen Gewohnheiten sein.

Die Lichtgabe könnte somit als künstlicher Zeitgeber zu einer Resynchronisierung beitragen.

Es gibt keine weiteren Untersuchungen, die das Ergebnis von Parry et al. bestätigen würden.

### **2.2.3. Anwendung der Lichttherapie**

Bereits 1980 zeigte Lewy et al. dass eine sofortige Supprimierung der Melatoninproduktion in den Nachtstunden durch künstliches weißes Licht herbei geführt werden kann. Auf diesem Wege ist Licht in der Lage den circadianen Rhythmus nach vorn zu verlagern beziehungsweise nach hinten zu verschieben (Honma et al. 1987, Van Cauter et al. 1994). Dabei scheint eine Applikation von Licht vor Erreichen der maximalen Melatoningkonzentration eine Verzögerung, Lichtgabe nach dem nächtlichen Maximum eine Vorverlagerung des Rhythmus zu bewirken (Khalsa et al. 2003).

Dies wird therapeutisch bei der Behandlung des Jetlag genutzt (Waterhouse et al. 2007). Über den gleichen Mechanismus konnte Arbeitern mit Nachtschichten geholfen werden, ihre „innere Uhr“ wieder zu stellen (Boivin et al. 2005). Auch ihr Wohlbefinden und folglich die Leistungsbereitschaft konnte verbessert werden (Figueiro et al. 2001).

#### **2.2.3.1. Lichttherapie der Winterdepression**

Die Lichttherapie wird heute bei jahreszeitlich bedingten Depressionen (seasonal affective disorder, SAD), auch „Winterdepression“ genannt, als eine Therapie der ersten Wahl betrachtet (Terman und Terman 2005; Wirz-Justice und Staedt 2008). Winterdepressionen werden häufig von den so genannten atypischen Depressionssymptomen wie Tagesmüdigkeit, erhöhter Schlafbedarf, beziehungsweise Hypersomnie, verstärktem Verlangen nach Kohlenhydraten und / oder Appetits- und Gewichtszunahme begleitet. Das verminderte Tageslicht im Winter scheint der Auslöser zu sein und man geht davon aus, dass eine schlechte Synchronisation zwischen der inneren Uhr und dem Zeitgeber „Tageslicht“ zu gestörten Schlaf, Kognition, Stimmung und dadurch bestimmten Verhaltensweisen führt (Wehr und Wirz-Justice 1982).

1984 therapierten Rosenthal et al. erstmals erfolgreich die SAD mit Licht. Seitdem sind zahlreiche kontrollierte Studien zur Lichttherapie bei SAD durchgeführt worden. Sie muss kontinuierlich täglich über die Wintermonate erfolgen. Die empfohlene Beleuchtungsstärke liegt zwischen 2500 und 10 000 Lux, die Behandlungsdauer je nach Intensität der Lichtquelle zwischen 30 Minuten und 2 Stunden täglich. Üblicherweise wird breit-spektrales Licht eingesetzt, das dem natürlichen Licht nahe kommt (weiße Leuchtstoffröhren, UV-Licht herausgefiltert).

Die Wirksamkeit der Lichttherapie ist von der Tageszeit der Anwendung abhängig. So führte in einer Studie von Terman et al. 2001 eine tägliche Lichtexposition bei SAD-Patienten in der winterlichen Morgendämmerung bei 80% der Patienten zur vollständigen Remission der Depression. Dagegen zeigten Lichtexpositionen in den späten Morgenstunden oder am Abend deutlich schwächere Effekte (bei 40% und 30% der Patienten volle Remission). In einer anderen Studie an 124 Patienten mit SAD wurde ebenfalls die morgendliche Lichttherapie mit der abendlichen verglichen (Wirz-Justice, 1998). Eine klinische Remission wurde bei 54% der Patienten mit der morgendlichen Behandlung erzielt, wobei nur 33% der Patienten mit abendlichen Behandlung remittierten. Einige Patienten sprachen aber besser auf die Abendtherapie an. Individuelle Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf die Lichtexposition morgens oder abends könnten durch den individuellen Chronotyp bedingt sein. Wirz-Justice und Staedt geben in einer 2008 erschienenen Arbeit einen Algorithmus an, durch den der individuelle optimale Zeitpunkt einer Lichttherapie mit Hilfe eines Chronotyp-Fragebogens festgestellt werden kann. Die beste individuelle Uhrzeit für den Behandlungsbeginn für den extremen Abendtyp liegt danach bei 8:00 bis 8:45 Uhr, für den extremen Morgentyp bei 4:30 bis 5:00 Uhr.

Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass auch bei nichtsaisonalen Depressionen die Lichttherapie nützlich sein könnte (McEnany und Lee 2005; Oren et al. 2002).

### 2.2.3.2. Lichttherapie des PMS

Zwischen der SAD und dem PMS lassen sich Parallelen hinsichtlich des periodischen Auftretens depressiver Symptomatik und der Ähnlichkeit der Beschwerden ziehen. Über eine hohe Prävalenz von PMS bei Frauen mit saisonalen affektiven Störungen wurde berichtet (Praschak-Rieder et al. 2001).

Vor circa 20 Jahren gab es bereits die ersten Versuche, die Lichttherapie bei Frauen mit PMDD zu erproben (Parry et al. 1989).

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005 (Krasnik et al.) wurden die Ergebnisse der Therapiestudien mit weißem Licht bei Frauen mit PMDD zusammengefasst. Die Autoren haben geschlussfolgert, dass die vorherrschende Meinung einer guten Wirksamkeit dieser Therapieform bei Frauen mit PMDD aufgrund methodischer Probleme und kleiner Fallzahlen (insgesamt 55 behandelte Frauen), nicht gerechtfertigt sei.

Bezüglich dieser Wirksamkeit besteht generell das Problem, geeignete Testbedingungen für die Kontrolle (Placebo-Effekt) zu finden. Rotes Licht (< 10 Lux) abends verabreicht, diente als Placebo in den Studien von Parry et al. (1993; 1994; 1997a). Diese Testbedingung erwies sich jedoch als ähnlich effektiv wie das weiße Licht am Abend (Parry et al. 1993). In der Studie von Lam et al. (1999), die eine Doppelblind-Studie mit einem Cross-over-Design war, wurde ebenfalls rotes Licht als Kontrolle verwendet. Hier war das weiße Licht (in den Abendstunden zwischen 19:00 und 21:00 Uhr verabreicht) bei der Reduktion depressiver Symptome signifikant besser als das rote Licht.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die in der Literatur verfügbaren Studien zur Wirksamkeit der Lichttherapie bei Frauen mit PMS. Es wurden Beleuchtungsstärken zwischen 2500 und 10 000 Lux verwendet, die Applikationsdauer lag zwischen 7 und 14 Tagen in der LP. In 3 der 6 aufgeführten Studien wurde rotes Licht als Kontrolle verwendet. Wie aus der Tabelle 3 zu ersehen, scheint weißes Licht sich sowohl bei abendlicher (Lam et al. 1999; Parry et al. 1989 und 1993; Schwärzler et al. 2001), als auch bei morgendlicher Applikation (Parry et al. 1993; Oprendek et al. 1994) nachweislich positiv auf die Symptomatik des PMDD auszuwirken.

**Tab. 3: Lichttherapie-Studien bei Frauen mit einer prämenstruellen dysphorischen Störung**

Artikel	Fallzahl	Studiendesign Beleuchtungsstärke/-dauer	Symptom- fassung	Ergebnisse
Parry et al. 1989	6 PMDD	<ul style="list-style-type: none"> <li>•7 Tage in später LP</li> <li>•randomisiert, crossover:</li> <li>•WL: 2500 lx</li> <li>•Morgens (6:30-8:30 Uhr)</li> <li>•Abends (19:00-21:00 Uhr)</li> <li>•versus baseline (LP ohne Th)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•HRSD</li> <li>•BDI</li> <li>•Atypical Depressive Symptom Score</li> <li>•Mania Scale Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1. Signifikante Reduktion HRSD &amp; BDI nach abendl. Lichtgabe</li> <li>•2. Nicht signifikante Reduktion nach morgendl. Lichtgabe</li> <li>•3. Keine signifikanten Unterschiede des Befindens zwischen abendl. und morgendl. Licht</li> <li>•4. Keine Änderung des Atypical Depression Symptoms Score und des Mania Scale Scores durch Therapie</li> </ul>
Parry et al. 1993	19 PMDD 11 gesunde Probanden	<ul style="list-style-type: none"> <li>•7 Tage in später LP</li> <li>•randomisiert, crossover:</li> <li>•WL: 2500 lx</li> <li>•Morgens (6:30-8:30 Uhr)</li> <li>•Abends (19:00-21:00 Uhr)</li> <li>•Abends rotes Licht (&lt;10 lx)</li> <li>•versus baseline (LP ohne Th)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•HRSD</li> <li>•BDI</li> <li>•Atypical Depressive Symptom Score</li> <li>•Mania Scale Score</li> <li>•VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1. PMDD-Responder<sup>1)</sup> 42% bei morgendl. Licht 21% bei abendl. Licht 26% bei abendl. Rotlicht</li> <li>•2. Gesunde: keine signifikante Änderung der Befindlichkeitsskalen (außer Mania Scale Score) durch Lichtgaben</li> </ul>
Oprendek et al. 1994	14 PMDD	<ul style="list-style-type: none"> <li>•7 Tage in später LP</li> <li>•randomisiert, crossover:</li> <li>•WL: 2500 lx</li> <li>•Morgens (6:30-8:30 Uhr)</li> <li>•Abends (19:00-21:00 Uhr)</li> <li>•Abends rotes Licht (&lt;10 lx)</li> <li>•versus baseline (LP ohne Th)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•HRSD</li> <li>•BDI</li> <li>•Atypical Depressive Symptom Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1. Nach Lichttherapie signifikante Reduktion in HRSD- / BDI-Werten Morgens: -52% / -66% Abends: -40%/-55% Rotes Licht :-38%/-48%</li> <li>•2. Signifikante Reduktion der melancholischen Symptome nach abendl. und morgendl. Licht</li> <li>•3. Reduktion der somatischen Beschwerden nur nach morgendl. Licht (Tendenz)</li> </ul>
Lam et al. 1999	14 PMDD	<ul style="list-style-type: none"> <li>•14 Tage in der LP; Lichtgabe 30 min in Zeit von 19:00-21:00 Uhr</li> <li>•randomisiert, counter balanced, crossover:</li> <li>•WL: 10 000 lx</li> <li>•1. 2 Zyklen weißes Licht</li> <li>•2. 2 Zyklen rotes Licht (500 lx)</li> <li>•versus baseline (LP ohne Th)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•HRSD</li> <li>•BDI</li> <li>•CGI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1. Nur nach Behandlung mit weißem Licht signifikant geringere Differenz (Besserung der Symptome) in den Bewertungsskalen zwischen LP und FP</li> <li>•2. Rotes Licht keine Wirkung</li> </ul>
Schwartzler et al. 2001	12 PMDD	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zwischen 18:00-21:00 Uhr</li> <li>•30-40 min:</li> <li>•A: kein Licht</li> <li>•B: in LP 10 000 lx</li> <li>•C: in FP 10 000 lx =Placebo</li> <li>•Ablauf:</li> <li>•AABBA, AABCA oder AACBA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Symptomtagebuch anhand der EWL</li> <li>•SCL-90-R</li> <li>•BDI</li> <li>•ADS-L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Durch Licht in LP werden vor allem affektive Symptome positiv beeinflussen</li> <li>•2 x B bessere Wirkung als 1 x B</li> </ul>
Anderson et al. 1997	17 PMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>•rotes Flackerlicht (15-20 min; Helligkeit und Frequenz von Patienten selbst bestimmt) über gesamten Zyklus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Luteal-Symptom-Score<sup>2)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1. Signifikante Reduktion des Luteal-Symptom Scores um 76%</li> <li>•2. 71% der Probanden beschwerdefrei.</li> </ul>

WL – Weißes Licht, Th – Therapie; lx – Lux

ADS Allgemeine Depressionsskala; BDI – Beck Depression Inventar, CGI – Clinical Global Impression severity and improvement scales; EWL - Eigenschaftswörterliste, HRSD - Hamilton Rating Scale for Depression; SCL - Symptomcheckliste; VAS – Visuelle Analogskala

1) Responder haben  $\geq 50\%$  Reduktion in der HRSD am Ende der Therapie

2) Es wurden die 6 individuell belastendsten Symptome täglich durch die Patientinnen numerisch evaluiert und danach die Summe der letzten 6 Tage des Zyklus bestimmt.

Lediglich eine Studie setzte rotes Flackerlicht zur Therapie von PMS ein (Anderson et al. 1997): Dabei konnte die tägliche Photostimulation über 4 Zyklen bei Frauen mit schweren prämenstruellen Beschwerden den luteal symptom score um durchschnittlich 76% reduzieren, wobei die Patienten die Helligkeit und die Frequenz selbst bestimmen konnten.

In zwei Studien von Parry et al. (1997a und b) wurde die Wirkung weißen Lichtes auch auf die Melatoninsekretion von PMDD-Frauen untersucht. Hierbei wurden die Melatoninverläufe in der LP und FP vor der Lichttherapie und nach 1 Woche täglicher Applikation des Lichtes in drei aufeinander folgenden Lutealphasen morgens (6:30 bis 8:30 Uhr) oder abends (19:00 bis 21:00 Uhr) und nach rotem Licht (<10 Lux) am Abend (Kontrollbedingung) miteinander verglichen. Bei Frauen mit PMDD wurde ein stärkerer Effekt des Lichtes auf den Melatoninoffset als auf den onset im Vergleich zu der Kontrollbedingung (rotes Licht) beobachtet, wobei die morgendliche Lichtapplikation mehr den offset veränderte und die abendliche Bestrahlung stärker auf den onset einwirkte. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass bei Frauen mit PMDD diese spezifischen Veränderungen in der circadianen Melatoninsynthese und die Stimmungsverbesserung in Beziehung zueinander stehen.

#### **2.2.4. Blaues Licht zur Lichttherapie**

Die Stärke der Unterdrückung der pinealen Melatoninproduktion hängt neben der Beleuchtungsstärke entscheidend von der Wellenlänge des applizierten Lichtes ab.

Die Empfindlichkeit der bereits beschriebenen photorezeptiven Ganglionzellen scheinen bei einer bestimmten Wellenlänge ein Optimum zu haben. Tabelle 4 fasst einige Untersuchungen zusammen, aus denen eine maximale Melatoninsuppression durch Licht im kurzwelligen Bereich resultierte.

Es ergibt sich ein optimales Ansprechen im Bereich des blauen Lichtes (etwa 460-490 nm).



**Tab. 4: Studien zum Wellenlängenbereich der optimalen Melatoninsuppression**

Autor	Wellenlänge der gemessenen optimalen Suppression in nm	Bestrahlungsstärke in $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	Verfahren
Brainard et al. 2001	446-477	Suppression ab >10 0–1000 (8 verschiedene. Bestrahlungsstärken)	In vivo (human)
Lockley et al. 2003	460	12,1	In vivo (human)
Newman et al. 2003	424		In vivo (cos-Zellen; Fibroblasten)
Cajochen et al. 2005	460	12,1	In vivo (human)
Qiu et al. 2005	480		In vitro
Panda et al. 2005			
Melyan et al. 2005	420-430		In vivo (Maus)
Brainard und Hanifin 2005	446-484		review

Neben der guten Suppressionspotenz des blauen Lichtes, sind vor allem auch Wirkungen auf das Allgemeinbefinden von großem Interesse.

Das blaue Licht zeigte bei gesunden Probanden eine positive Wirkung auf die Befindlichkeit, die Vigilanz und die Leistungsbereitschaft (Cajochen et al. 2005; Viola et al. 2008). Außerdem wurde blaues Licht 2006 von Glickman et al. zur Therapie der SAD eingesetzt. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung des Befindens im Vergleich zu rotem „dim light“. Die 15-minütige Lichtgabe erfolgte drei Wochen lang morgens.

In einer anderen Studie (Strong et al. 2009) zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Blaues Licht vermochte die Stimmung der Probanden mit SAD signifikant mehr zu verbessern als „bright red light“. Das blaue Licht wurde hier 3 Wochen über 45 Minuten täglich in der Zeit von 6.00 bis 8:00 Uhr verabreicht.

### 3. Fragestellung und Studiendesign

Einige frühere Studien haben über eine sehr schnelle Wirkung des weißen Lichtes auf die Wachheit, Stimmung und Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden berichtet (Badia et al. 1991; Partonen und Lönnqvist 2000). Ob ähnliche Effekte auch nach einer Exposition mit blauem Licht auftreten, sollte in der vorliegenden Untersuchung getestet werden. Insbesondere war zu prüfen, inwiefern blaues Licht geringer Bestrahlungsstärke nach einer einmaligen Exposition in den Abendstunden akut die Befindlichkeit von gesunden Frauen und Frauen mit PMS in der LP verbessert. Deshalb wurde die Untersuchung als eine komparative Studie angelegt, in der die Befindlichkeitsänderungen unter drei Testbedingungen erfasst und verglichen wurden. Zwei der Testbedingungen, „kein Licht“ und „Follikularphase“, waren die „Kontrolle“, um die Wirkung des blauen Lichtes (Testbedingung 3) bewerten zu können.

Das zyklusabhängige Auftreten von Symptomen stellt besondere Anforderungen an die Konzeption einer Interventionsstudie bei Frauen mit PMS oder PMDD dar.

Es bedarf zunächst einer täglichen Befindlichkeitsbewertung mit Hilfe von Fragebögen über zumindest zwei aufeinander folgende Zyklen, um überhaupt die Diagnose eines PMDD oder PMS stellen zu können. So sollten in der vorliegenden Untersuchung zwei Fragebögen, der Daily Record of Severity of Problems (DRSP) von Endicott und Harrison 2004, ein im englischen Sprachraum häufig verwendetes Messinstrument und ein Tagebuch nach Sonntag B. (2006) verwendet werden.

Um festzustellen, ob alle Studienteilnehmerinnen zu einem Chronotyp gehören, welcher in den frühen Abendstunden mit der Melatoninsynthese beginnt, wurde der Horne-Östberg Fragebogen zur Chronotypbestimmung verwendet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Wirkung einer 60-minütigen Exposition mit blauem Licht geringer Bestrahlungsstärke in den Abendstunden auf

1. die Befindlichkeit
2. die Müdigkeit
3. den Melatoninspiegel im Plasma

gesunder Frauen und Frauen mit der Diagnose eines PMS oder PMDD zu untersuchen.

**Studiendesign:** Die Studie erstreckte sich für jede Teilnehmerin über mindestens drei aufeinander folgende Menstruationszyklen. Die prospektive Erfassung der psychischen und körperlichen Befindlichkeit mit täglicher Dokumentation (DRSP und Tagebuch nach Sonntag) diene zur Absicherung der Diagnosen PMDD, PMS oder Gesund. Jede Probandin wurde sowohl in der LP als auch in der FP an je zwei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Der Testtag 1 („kein Licht“= Raumbelichtung < 50 Lux) diene als Kontrolle, an dem die Befindlichkeit vor (19:00 Uhr) und am Ende der Sitzung (22:00 Uhr) mittels Fragebögen erfasst wurde. Am Testtag 2 erfolgte die Exposition mit blauem Licht. Der individuelle Anfangstag der Testungen wurde anhand der Befindlichkeitsdokumentation festgelegt. An beiden Testtagen erfolgte alle 30 Minuten eine Blutabnahme zur Bestimmung der Melatoninkonzentration.

Folgende Fragestellungen sollten bearbeitet werden:

- 1. Lässt sich die Melatoninsekretion durch das blaue Licht beeinflussen?**
- 2. Hat das blaue Licht eine positive Wirkung auf die Befindlichkeit von Frauen mit und ohne PMS beziehungsweise PMDD?**
- 3. Wirkt sich die Lichtgabe auf die Müdigkeit der Probandinnen aus?**
- 4. Unterscheidet sich die Wirkung des blauen Lichtes in der Follikularphase von der in der Lutealphase.**
- 5. Unterscheidet sich die Wirkung des blauen Lichtes zwischen Frauen mit PMS und PMDD?**
- 6. Lassen sich Empfehlungen für den therapeutischen Einsatz des blauen Lichtes bei Vorliegen von PMDD ableiten?**

## **4. Methoden**

### **4.1. Probandengut und Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte durch Aushänge in der Charité, Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte. Nach Kontaktaufnahme wurde zunächst eine Vorauswahl der in Frage kommenden Probandinnen genommen. Dabei wurde eine allgemeine Probandeninformation ausgehändigt oder per Mail zugesandt. Der Versuchsablauf wurde erläutert und eine erste Einschätzung der eventuell vorhandenen Beschwerden vorgenommen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden abgeglichen und eine grobe Einteilung in asymptomatische Frauen und Frauen mit prämenstruellen Beschwerden vorgenommen.

Im Rekrutierungszeitraum erreichte die Anzahl der gesunden Probandinnen sehr schnell die geplante Kohortengröße von 20 Frauen. 19 Frauen mit prämenstruellen Beschwerden wurden in die Studie eingeschlossen.

Bei der genaueren Evaluierung musste eine Probandin von den 19 erkrankten Frauen ausgeschlossen werden, da sich ihre prämenstruellen mit präklimakterischen Beschwerden überlagerten. Eine andere PMS-Probandin entwickelte eine depressive Episode im Testzeitraum. Aus der Anamnese war zu erfahren, dass solche bereits früher aufgetreten waren. Zwei PMS-Patientinnen und eine gesunde Probandin brachen die Testreihe aus persönlichen Gründen ab. Aufgrund einer Medikamenteneinnahme erfolgte der Ausschluss einer gesunden Probandin.

In die Datenauswertung wurde letztlich ein Probandenkollektiv von 18 gesunden und 15 PMS-Frauen aufgenommen.

#### **4.1.1. Ein-und Ausschlusskriterien**

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn festgelegt.

##### Einschlusskriterien:

- Aufgeklärte Probandinnen mit schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme
- Frauen ab 20 Jahren mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus / keine Einnahme der Pille

- stabiles tägliches Schlafmuster
- Gesundheit der Augen und altersentsprechende Sehkraft

Ausschlusskriterien:

- Nichterfüllung der Einschlusskriterien
- Einnahme von Betablockern
- Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten bzw. Blutungsneigung
- Schwangerschaft innerhalb des letzten Jahres
- Schilddrüsenerkrankungen oder andere hormonelle Störungen
- Katarakt, medikamentöse oder krankheitsbedingte Verstärkung der Photosensibilität der Augen
- Licht-Urticaria oder andere Vorlagen von Kontraindikationen der Lichttherapie
- Schichtarbeit
- Effekte von Jetlag
- Depressionen oder andere psychische Erkrankungen

#### 4.1.2. Probandenauswahl und Einordnung in die Untersuchungsgruppen

Die Auswahl und Charakterisierung der Probandinnen erfolgte in Anlehnung an Schwärzler und Hautzinger (2002) in einem mehrstufigen Prozess (Tab. 5).

**Tab. 5: Probanden-Auswahlmodus**

1. Vorauswahl	Auswahlgespräch; Ein-, Ausschlusskriterien
2. Einordnung in die Untersuchungsgruppen	<p>A) Einschätzung der Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisches Interview</li> <li>• Befindlichkeitsratings 2er Zyklen (DRSP &amp; Patiententagebuch nach Sonntag)</li> </ul> <p>B) Berechnung des „Weighted late luteal symptom score“</p> <p>C) Symptomscore des Patiententagebuches nach Sommer</p>

Nach Einschluss der Frauen in die Studie erfolgte ein ausführliches klinisches Interview mit retrospektiver Erfassung der Beschwerden entsprechend den DSM-IV-TR- Untersuchungskriterien für eine prämenstruelle dysphorische Störung. Dabei fiel auf, dass

einige der subjektiv gesunden Frauen erhebliche prämenstruelle Beschwerden hatten, und die Symptome der Frauen mit vermeintlich leichten bis schweren Beschwerden zum Teil nicht in der LP auftraten. Eine genaue tägliche Evaluation der Symptome (Modus Tab. 5) im Verlauf des Zyklus bestätigte diesen Eindruck und führte zu einer neuen Zuordnung der Frauen in die drei Untersuchungsgruppen Kontrollgruppe, PMS und PMDD-Gruppe (Tab. 6).

**Tab. 6: Anzahl der Probanden in den Untersuchungsgruppen**

	Untersuchungsgruppe	
	Gesund	PMS
Ursprüngliche Anzahl	n=20	n=19
Abzüglich drop-out	18 (drop-out: 2)	15 (drop-out: 4)
Neuzuordnung	<p>15 + 4 =19</p> <p>(18x abends, 1x morgens entsprechend 18 Morgen-/Normaltypen, 1 Abendtyp)</p>	<p>3 + 11 = 14</p> <p>7 PMS</p> <p>(6x abends, 1x morgens entsprechend 6 Morgen-/Normaltypen, 1 Abendtyp)</p> <p>7 PMDD</p> <p>(5x abends, 2x morgens entsprechend 5 Morgen-/Normaltypen, 2 Abendtypen)</p>

#### 4.1.3. Charakterisierung des Monatszyklus und der Beschwerden

Nach der retrospektiven Erfassung der eventuell vorhandenen Symptome erfolgte im nächsten Schritt eine genaue tägliche Dokumentation der Symptome über zwei Menstruationszyklen. Dazu wurden 2 Fragebögen verwendet:

##### 4.1.3.1. Daily Record of Severity of Problems DRSP

Dieses Instrument wird im englischen Sprachraum zur Diagnostik von PMS und PMDD häufig verwendet. Eine validierte deutsche Fassung des Fragebogens liegt bisher nicht vor. Deshalb wurde eine eigene Übersetzung genutzt.

Die englische Version des DRSP (Endicott und Harrison 2004) ist ein Messinstrument mit einer hohen Reliabilität und hohen Validität zur Diagnose des PMDD (Endicott et al. 2006).

Der Fragebogen besteht aus 11 Feststellungen, welche die in Kategorie A der DSM-IV genannten Symptome des PMDD widerspiegeln (vergleiche Tab. 1). Danach folgen drei Elemente, die sich auf die Kategorie B (Interferenz mit dem Alltagsleben) beziehen. Jede Frage wird täglich mit Hilfe einer 6-Punkte-Skala beantwortet. Dabei entspricht 1 = keine Beschwerden, 2 = minimale Beschwerden, 3 = leichte Beschwerden, 4 = mittelstarke Beschwerden, 5 = starke Beschwerden, 6 = sehr starke Beschwerden. Die Dokumentation erfolgt mit dem Beginn der Menstruationsblutung, welche mit einem „B“ verzeichnet wird. Die so ermittelten täglichen Befindlichkeitsratings ermöglichen einen Überblick über die Symptomatik und deren Verlauf innerhalb des Zyklus. Das zu dem Test gehörende Arbeitsblatt erleichtert außerdem die Unterscheidung von depressiven und physischen Symptomen sowie Reizbarkeit.

Für die Auswertung des DRSP gibt es zurzeit keine standardisierten Verfahren. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Algorithmus von Clayton et al. (2006) verwendet (siehe nächster Abschnitt).

#### 4.1.3.2. Gewichteter Punktwert in der späten Lutealphase

Clayton et al. 2006 schlug einen Algorithmus zur Auswertung des DRSP vor, mit dem die Schwere der Symptome in der LP eingeschätzt werden kann.

Dieser sogenannte „weighted late luteal symptom score“ bezieht sich auf die Ratings des DRSP und wird wie folgt berechnet:

**Tab. 7: Weighted late luteal symptom score (Clayton et al. 2006)**

$$\Sigma[d(-6) \text{ bis } d(+1)] \frac{\Sigma[d(-6) \text{ bis } d(+1)]}{\Sigma[d(+6) \text{ bis } d(+12)]}$$

Lutealphase			Follikularphase				Lutealphase				
...	-3	-2	-1	+1	+2	+3	...	+14	-14	-13	...

Eisprung

Die Summe der Befindlichkeitspunkte der späten LP werden multipliziert mit dem Quotienten aus dieser Summe und der Summe der Befindlichkeitspunkte einer Woche der FP. Bei einem Wert unter 300 ist von keiner Erkrankung auszugehen. Scores über 300 sprechen für ein PMS und über 450 für ein PMDD.

#### 4.1.3.3. Patiententagebuch nach Sonntag

In der deutschsprachigen Literatur zum PMS wurde von Sonntag (2006) ein Patiententagebuch entworfen, welches zusätzlich zum DRSP in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Es beinhaltet 16 Fragen zur täglichen Erfassung der psychischen und physischen Befindlichkeit, die auf einer Skala mit Punktwerten von 1 - 4 bewertet werden (1 = keine Beschwerden, 2 = milde Beschwerden, 3 = mittelstarke Beschwerden, 4 = starke Beschwerden).

Die Autorin wertet einen Punktanstieg von 30-50% von FP zur LP als symptomatisch für ein PMS. Bereits eine Zunahme ab 20% wurde für die vorliegende Studie als ausreichend definiert: Hierzu wurde ein Symptomquotient aus später LP zu früher FP errechnet:

**Tab. 8: Symptomscore nach Sonntag (2006)**

$\frac{\Sigma[d(-6) \text{ bis } d(+1)]}{\Sigma[d(+2) \text{ bis } d(+8)]}$												
Lutealphase				Follikularphase				Eisprung	Lutealphase			
...	-3	-2	-1	+1	+2	+3	...	+14	-14	-13	...	

Die Berechnung erfolgte in der vorliegenden Studie aus der Summe der Punktzahlen von 7 Tagen der LP, definiert als ein Zeitraum von 6 Tagen vor Beginn und dem 1. Tag der Regel dividiert durch die Summe der Punkte von 7 Tagen der FP (Zeitraum vom 2.Tag bis zum 8.Tag des Zyklus).



## **4.2. Fragebögen**

Um die Probandinnen bezüglich ihrer chronotypischen Eigenschaften und der Stimmungslage genauer charakterisieren zu können, kamen vor den Untersuchungen verschiedene Fragebögen zum Einsatz.

### **4.2.1. D-MEQ Fragebogen zur Chronobiologie**

Der Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) wurde in einer englischen Version von Horne und Östberg entwickelt und erstmals 1976 publiziert. Seit 2001 liegt für den deutschen Sprachraum eine validierte Form des D-MEQ vor (Griefahn et al. 2001). Der D-MEQ umfasst insgesamt 19 Fragen zu tageszeitlichen Aspekten des Schlaf-Wach-Verhaltens, der körperlichen Leistungsfähigkeit und subjektiven Befindlichkeit. Die jeweiligen Antwortmöglichkeiten sind einem bestimmten Punktwert zugeordnet. Insgesamt können minimal 13 Punkte und maximal 86 Punkte erreicht werden. Der Summen-Score erlaubt eine chronotypische Zuordnung in 5 Kategorien:

- 13 – 30 Punkte: definitiver Abendtyp
- 31 – 41 Punkte: moderater Abendtyp
- 42 – 58 Punkte: Normaltyp
- 59 – 69 Punkte: moderater Morgentyp
- 70 – 86 Punkte: definitiver Morgentyp

In der vorliegenden Untersuchung wurde nicht zwischen definitivem und moderatem Abend- bzw. Morgentypen differenziert, sondern lediglich in 3 Chronotypen eingeteilt: Abendtyp (< 42 Punkte), Normaltyp (42-58 Punkte) und Morgentyp (> 58 Punkte).

Dieser Fragebogen wurde genutzt, um die subjektive circadiane Phasenlage jeder Probandin zu definieren und ihre Eignung für die abendlichen Testreihen zu prüfen.

## 4.2.2. Skalen zur psychologischen Selbsteinschätzung

Diese Testinstrumente sollen Aufschluss über mögliche psychische Besonderheiten geben und wurden im symptomfreien Intervall angewendet.

### 4.2.2.1. Die Self-Rating Depression Scale SDS

Die von Zung 1965 entwickelte Self-Rating Depression Scale ist ein international weit verbreitetes und anerkanntes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. Es beinhaltet 20 Feststellungen, wovon 10 Positiv- und 10 Negativaussagen sind. In einer vierstufigen Likert-Skala wird bewertet, wie häufig diese Aussagen zutreffen (1 = nie/selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = meistens/immer). Die erreichte Punktzahl liegt zwischen 20 und 80. Es erfolgt die Berechnung eines SDS-Indexes, indem der Punktwert durch 0,8 geteilt wird. Bei gesunden Personen liegt dieser Wert unter 50. Von einer milden Depression ist bei 50-59, von einer moderaten bei 60-69 zu sprechen. Punktwerte über 70 zeigen eine schwere Depression an.

### 4.2.2.2. Die „Soziale-Aktivität-Selbstbeurteilungs-Skala“ SASS

Die „Social adaption self evaluation scale“ (SASS) nach Bosc et al. ist eine im französischen Sprachraum validierte Skala zur Bewertung des Sozialverhaltens bei erwachsenen depressiven Patienten. Die 1997 erstmals veröffentlichte Skala bewertet die Interaktionen des Individuums mit seinem sozialen Umfeld, den Umfang und die Qualität sozialer Beziehungen, das Ausmaß der sozialen Unterstützung, sowie seine Rollenzufriedenheit.

Die 20 Items fokussieren auf die Lebensbereiche Familie, Arbeit, Freundes- und Bekanntenkreis und Freizeitaktivitäten. Mittels vierstufiger Likert-Skalen ist durch Summation ein Punktwert zu ermitteln. Maximal erreichbar sind 60 Punkte. Bei Werten unterhalb von 35 Punkten ist von einer abnorm beeinträchtigten sozialen Aktivität auszugehen.

### 4.3. Standardisierter Testablauf

#### 4.3.1. Allgemeiner Ablauf

Die Testungen erfolgten an jeweils 2 aufeinander folgenden Tagen in der mittleren FP (Tag 5-12) und in der späten LP (Tag 19-28) in einem warmen Raum in sitzender Position. Die Tage in der LP sollten bei den betroffenen Probandinnen symptomatisch sein. Während der experimentellen Dunkelphase befanden sich die Probandinnen in einem abgedunkelten Raum (< 50 Lux).

#### 4.3.2. Testablauf am Abend

Früh- und Normaltypen wurden am Abend untersucht:

**Tab. 9: Überblick Testablauf am Abend**

<b>Testtag 1:</b>	<b>Testtag 2:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19:00 – 22:00 Uhr Dunkelheit</li> <li>• Blutabnahme alle 30 Minuten</li> <li>• Befindlichkeitsfragebögen vor und nach Testung</li> <li>• Visuelle Analogskala für Müdigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19:00 - 20:30 Uhr Dunkelheit</li> <li>• <b>20:30 - 21:30 Uhr Blaues Licht</b></li> <li>• 21:30 - 22:00 Uhr Dunkelheit</li> <li>• Blutabnahme alle 30 Minuten</li> <li>• Befindlichkeitsfragebögen vor und nach Testung</li> <li>• Visuelle Analogskala für Müdigkeit</li> </ul>

Um alimentäre und andere exogene Einflussfaktoren so einheitlich wie möglich zu halten, sollten bestimmte Verhaltensweisen vor der Testung befolgt werden:

- an den Tagen vor der Untersuchung zu den üblichen Zeiten zu Bett gehen
- am Tag der Untersuchung bis 15 Uhr das Mittagessen einnehmen, dabei keine Bananen, Nüsse und Schokolade zu sich nehmen

Vor der Testung erhielten alle Probandinnen 250 g fettarmen Fruchtojoghurt (1,4% Fett) und ein Weizenbrötchen. Wasser durfte während den Messungen getrunken werden.

### 4.3.3. Testablauf am Morgen

Abendtypen wurden am Morgen getestet:

**Tab. 10: Überblick Testablauf am Morgen**

Testtag 1:	Testtag 2:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8:00 – 11:00 Uhr Tageslicht</li> <li>• Blutabnahme alle 30 Minuten</li> <li>• Befindlichkeitsfragebögen vor und nach Testung</li> <li>• Visuelle Analogskala für Müdigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8:00 – 8:30 Uhr Tageslicht</li> <li>• <b>8:30 – 9:30 Uhr Blaues Licht</b></li> <li>• 9:30 – 11:00 Uhr Tageslicht</li> <li>• Blutabnahme alle 30 Minuten</li> <li>• Befindlichkeitsfragebögen vor und nach Testung</li> <li>• Visuelle Analogskala für Müdigkeit</li> </ul>

Auch hier sollten bestimmte Verhaltensweisen eingehalten werden:

- an den Tagen vor der Untersuchung zu den üblichen Zeiten zu Bett gehen
- am Morgen der Untersuchung nüchtern erscheinen

Vor der Testung erhielten alle Probandinnen ebenfalls 250 g fettarmen Fruchtojoghurt (1,4% Fett) und ein Weizenbrötchen. Wasser durfte auch hier getrunken werden.

### 4.4. Applikation des blauen Lichtes und Lichtquelle

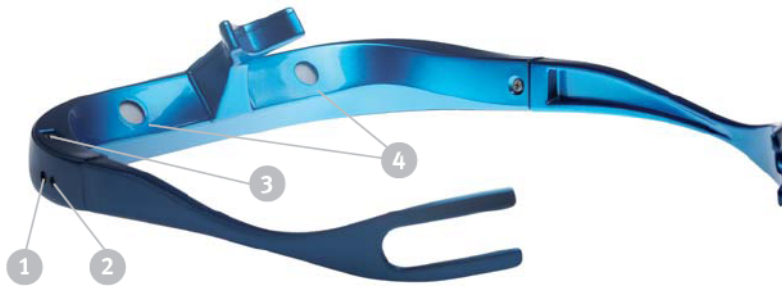
Es wurde ein von der Firma Turbolite Vertriebs GmbH Berlin entwickeltes Licht-Device (Typ NICHIA BLUE LED NSPB500S) verwendet. Es handelt sich dabei um binokulare Leuchtdioden (*LED, Light Emitting Diode*) mit Optikvorsatz und Streuscheibe (Abb. 4).

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

Wellenlängenbereich: 430 – 525 nm

Bestrahlungsstärke:  $E_B = 12,15 \mu\text{W}/\text{cm}^2$

Effektive Strahldichte:  $L_B = 1,44 \text{ W}/\text{m}^2\text{sr}$  ( $L_{\text{max}}$  bei  $\lambda = 460\text{nm}$ )



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

Mit den ermittelten Messgrößen liegt die verwendete LED unterhalb der Expositionsgrenzwerte zum Schutz vor der photochemischen Netzhautgefährdung des Auges durch Blaulicht (*blue-light-hazard*) im Wellenlängenbereich zwischen 380-600 nm (ICNIRP Guidelines, 1997; BG-Information 5006, 2004): Bei der Expositionsdauer von einer Stunde ergibt sich für die gewichtete effektive Strahldichte ein maximaler Wert von  $L_B = 277,8 \text{ W/m}^2\text{sr}$  (Winkelausdehnung der Quelle  $\alpha \geq 0,011 \text{ rad}$ ). Bezüglich der effektiven Blaulicht-Bestrahlungsstärke wird ein maximaler Wert von  $E_B = 0,027 \text{ W/cm}^2$  angegeben (Winkelausdehnung der Quelle  $\alpha < 0,011 \text{ rad}$ ).

Die Anforderungen genügen folgenden Vorschriften:

DIN VDE 0750 – 1: Medizinische elektrische Geräte: Festlegung für die Sicherheit

DIN VDE 0875-15: Grenzwerte für Funkstörungen von elektrischen Beleuchtungseinrichtungen

EC-Direktive 93/42/EWG: Richtlinien über Medizinprodukte

BG-Information 5006: Expositionsgrenzwerte für künstliche optische Strahlung

Richtlinien des Medizinproduktegesetzes

Die Anwendung der beschriebenen Dioden und der geplanten Lichtdosierung sind demzufolge als unbedenklich für das menschliche Auge einzustufen.

## **4.5. Fragebögen während der Testung**

### **4.5.1. Befindlichkeitsfragebögen**

#### **4.5.1.1. Die Befindlichkeitsskala Bf-S nach v. Zerssen**

Die Befindlichkeitsskala nach von Zerssen (1976) ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung der momentanen Befindlichkeit. Sie eignet sich sehr gut zur Beobachtung von Befindlichkeitsschwankungen im Rahmen psychologischer Untersuchungen.

Die zwei Parallelformen (Bf-S und Bf-S') ermöglichen häufige Verlaufstestungen auch in kurzem Intervall. Der Test besteht aus 28 Adjektivpaaren, die gegensätzliche Zustände der Befindlichkeit beschreiben. Der Proband soll jeweils das Eigenschaftswort ankreuzen, welches seinen augenblicklichen Zustand am ehesten beschreibt. Bei Unentschiedenheit gibt es ebenfalls die Rubrik „weder noch“. Zur Auswertung des Tests werden für die negativen Adjektive 2 Punkte, für keines von beiden 1 und für die positiven 0 Punkte vergeben und die Werte addiert. Somit beträgt der maximal zu erreichende Punktwert 56, der geringste 0.

Zur Bewertung der individuellen Testwerte werden im Handbuch für die Befindlichkeitsskala folgende Angaben gemacht: Bei 9-16 Punkten ist von einer guten Stimmung auszugehen. 17-24 Punkte zeigen eine normale Befindlichkeitslage mit etwas gedrückter Stimmung an. 25-32 Punkte spiegeln eine leicht depressive, Punktwerte ab 33 eine deutliche depressive Stimmungslage wieder.

#### **4.5.1.2. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF**

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) nach Steyer et al. (1997) findet Verwendung in der Therapieevaluation und Grundlagenforschung. Er berücksichtigt drei bipolare Dimensionen der aktuellen psychischen Befindlichkeit:

Gute-Schlechte Stimmung (GS), Wachheit-Müdigkeit (WM) und Ruhe-Unruhe (RU).

Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Kurzformen A und B enthalten je 12 Items, mit jeweils einem Adjektiv, welches auf einer fünfstufigen Skala bewertet werden soll. Von den 12 Items sind jeweils 4 den einzelnen Dimensionen zugeordnet. Für jede Dimension können Summenscores von maximal 20 Punkten erreicht werden.

Für die individuellen Testwerte gibt es im Handbuch des MBDF nach Steyer et al. (1997) folgende Interpretationen:

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

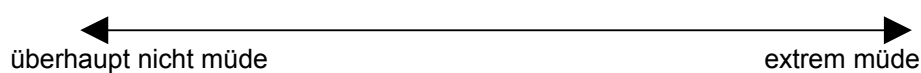
*Wachheit-Müdigkeit (WM):* Hohe Werte auf dieser Skala resultieren bei wachen und ausgeruhten Personen. Sie fühlen sich frisch und munter. Im Gegensatz dazu fühlen sich Personen mit niedrigen Werten eher müde, schläfrig und schlapp.

*Ruhe-Unruhe (RU):* Einen hohen Skalenwert erzielen innerlich ruhige und gelassene Probanden. Ein niedriger Skalenwert zeigt an, dass die Person zur Zeit angespannt, aufgeregt, nervös und unruhig ist.

#### **4.5.2. Visuelle Müdigkeitsskala VMS**

Die visuelle Skala ist ein einfaches Mittel um subjektive Empfindungen zu bewerten. Um die Müdigkeit vor und nach der Untersuchung zu messen, wurde eine visuelle Müdigkeitsskala VMS genutzt:

In diesem Fall handelt es sich um eine 11 cm lange Skala, auf der die Person markiert, wie müde sie aktuell ist.



Dementsprechend stellen hohe Werte eine größere Müdigkeit dar.

#### **4.6. Blutparameter**

##### **4.6.1. Blutentnahmemodus**

Blutproben von jeweils 10 ml (Kalium-EDTA-Monovetten) wurden aus einem peripheren Venenverweilkatheter nach einem Zeitplan, wie in der Tabelle 11 dargestellt, gewonnen. Die Blutabnahme wurde am sitzenden Probanden durchgeführt.

**Tab. 11: Blutentnahmemodus**

Blutabnahme	Uhrzeit abends	Uhrzeit morgens
1.	19:00	08:00
2.	19:30	08:30
3.	20:00	09:00
4.	20:30	09:30
5.	21:00	10:00
6.	21:30	10:30
7.	22:00	11:00

#### 4.6.2. Melatoninkonzentration

Die Melatoninbestimmung erfolgte im Blutplasma, welches durch Zentrifugation der Blutproben bei 5000 U/min für 10 min gewonnen wurde. Die Plasmaproben wurden bis zur Durchführung der Analyse bei -20°C aufbewahrt.

Die Bestimmung von Melatonin erfolgte mit dem Melatonin Research RIA Kit (BA 3300) der Firma Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn. Hierbei handelt es sich um einen <sup>125</sup>I-Radioimmunoassay. <sup>125</sup>I-Melatonin (<200 kBq) wird dabei als kompetitiver Tracer-Ligand eingesetzt. Die Detektion der Immunkomplexe erfolgt mit einem Gammazähler.

#### 4.7. Statistik

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS Version 16 für Windows.

Die Ergebnisse univariater Analysen werden, sofern nicht anders ausgewiesen, als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben und in tabellarischer Form, Säulen-, Linien- oder Streudiagrammen beziehungsweise Box-Whisker-Plots dargestellt.

Für Gruppenvergleiche wurden ausschließlich nichtparametrische Tests, wie der Wilcoxon-Test für verbundene und Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0.05$  wurde von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

Lineare Regressionen wurden für die Berechnung des Melatoninanstieges im zeitlichen Verlauf verwendet.



## 5. Ergebnisse

### 5.1. Stichprobencharakteristika

Tabelle 12 gibt einen Überblick über Alter, Größe, Gewicht und den BMI der Probandinnen in der Kontroll-, der PMS- und der PMDD-Gruppe.

Die Zuordnung zu einem bestimmten Chronotyp wurde mit Hilfe der individuellen Summenscores des D-MEQ von Horne und Östberg getroffen.

Bei Frauen, die auf diese Weise als Abendtypen identifiziert wurden (n=4), erfolgte die Testung des blauen Lichtes morgens (8:00 bis 11:00 Uhr).

**Tab. 12: Allgemeine Charakteristika**

	<b>Kontrollgruppe n=19</b>	<b>PMS-Gruppe n=7</b>	<b>PMDD-Gruppe n=7</b>
Alter (Jahre)	27,5 ± 3,7	31,3 ± 7,5	30 ± 4,4
Größe (cm)	171,8 ± 4,9	169,1 ± 5,3	169,6 ± 7,8
Gewicht (kg)	65,0 ± 9,0	62 ± 6,2	69,1 ± 16,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,0 ± 3,1	21,7 ± 2,2	24,1 ± 5,6
Chronotyp	5 - 13 - 1	3 - 3 - 1	1 - 4 - 2
Morgen-/	26,3%	14,3%	14,3%
Normal-/	68,4%	42,9%	57,1%
Abendtyp	5,2%	42,9%	28,6%

Bezüglich Alter, Größe, Gewicht und BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

### 5.2. Charakterisierung der prämenstruellen Beschwerden

Eine tägliche Dokumentation von Beschwerden und deren Schwere über zwei Menstruationszyklen wurde von allen Probandinnen mit Hilfe des „Daily Record of Severity of Problems“ und des Menstruationstagebuches nach Sonntag geführt.

Die errechneten gewichteten Punktzahlen für die späte LP („weighted late luteal symptom score“) aus dem DRSP nach Clayton et al. (2006) wurden zur Quantifizierung

prämenstrueller Beschwerden und zur eindeutigen Zuordnung in die drei Untersuchungsgruppen verwendet. Punktzahlen über 300 gelten als Indiz für das Vorliegen eines PMS, Werte über 450 für eine PMDD.

Tabelle 13 fasst die gemittelten Punktwerte des DRSP über 2 Zyklen (FP, späte LP und gewichteter Punktwert) für die gesunde Kontroll-, die PMS- und die PMDD-Gruppe zusammen.

**Tab. 13: Punktwert aus dem Daily Record of Severity of Problems für die gesunde Kontrollgruppe und Frauen mit PMS oder PMDD**

Punktwerte	Kontrollgruppe n=19	PMS-Gruppe n=7	PMDD-Gruppe n=7
Folikularphase	121,3 ± 21,3 (98 - 165)	127,1 ± 42,4 (98 - 204)	144,6 ± 40,7 (107 - 213)
späte Lutealphase	141,1 ± 31,2 <sup>1)</sup> (105 - 213)	211,1 ± 33,6 <sup>2)</sup> (173 - 272)	330,57 ± 94,5 <sup>4)</sup> (244 - 465)
Gewichteter Punktwert für Lutealphase (weighted late luteal symptom score)	162,4 ± 53,3 <sup>1)</sup> (106,3 - 275,0)	362,7 ± 64,6 <sup>3)</sup> (302,3 - 449,7)	808,9 ± 438,2 <sup>4)</sup> (495,9 - 1666,1)

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite in Klammern

<sup>1)</sup> vs. PMS-Gruppe: p<0,001

<sup>2)</sup> vs. PMDD-Gruppe: p=0,004

<sup>3)</sup> vs. PMDD-Gruppe: p=0,001

<sup>4)</sup> vs. Kontrollgruppe: p<0,001

Wie die Tabelle 13 zeigt, unterschieden sich die Werte der späten LP und der weighted late luteal symptom score hoch signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen, wobei Frauen mit PMDD besonders hohe Scores in der späten LP aufwiesen.

Der Symptomquotient nach Sonntag wurde ebenfalls zur Charakterisierung der Probandinnen genutzt. In dieser neben dem „weighted late luteal symptom score“ zweitrangigen Einteilung wurde eine Zunahme der Beschwerden von über 20% als PMS und PMDD gewertet.

**Tab. 14: Symptomquotient anhand des Patiententagebuches von Sonntag**

	Gesunde Frauen n=19	PMS n=7	PMDD n=7
Quotient des 1.Zyklus	1,07 ± 0,17 (0,81 - 1,59)	1,50 ± 0,31 (1,15 - 2,00)	1,55 ± 0,48 (1,12 - 2,15)
Quotient des 2.Zyklus	1,09 ± 0,15 (0,75 - 1,50)	1,40 ± 0,25 (1,07 - 1,79)	1,37 ± 0,33 (0,78 - 1,70)
Mittelwert der Quotienten aus beiden Zyklen	1,08 ± 0,15 <sup>1); 2)</sup> (0,79 - 1,55)	1,45 ± 0,27 (1,20 - 1,90)	1,46 ± 0,30 (0,96 - 1,93)

<sup>1)</sup> vs. PMS-Gruppe: p<0,001

<sup>2)</sup> vs. PMDD-Gruppe: p=0,007

In dem Patiententagebuch nach Sonntag betrug die mittlere Zunahme der Beschwerden von der FP zur späten LP bei gesunden Probanden 8%, in der PMS-Gruppe 45% und in der PMDD-Gruppe 46%. Somit existierten hochsignifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen Kontroll- und PMS-Gruppe beziehungsweise Kontroll- und PMDD-Gruppe.

### **5.3. Depressive Stimmungslage und Soziale Aktivitäten**

Alle Probanden füllten in der FP zwei Selbstbeurteilungsfragebogen aus, die „Self-Rating Depression Scale“ und die „Soziale-Aktivität-Selbstbeurteilungs-Skala“.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 15 zusammengefasst.

Wie durch den mittleren SDS-Index angezeigt (Tab. 15) lag in der FP in keiner der Gruppen eine deutlich ausgeprägte depressive Stimmungslage vor. Werte zwischen 51 und 55, die eine leichte Depression anzeigen sollen, wurden bei einer der gesunden Probandinnen und einer Frau mit PMDD beobachtet.

Die Werte der SASS waren in der FP in allen Gruppen etwa gleich und zeigten eine mittlere soziale Aktivität an.

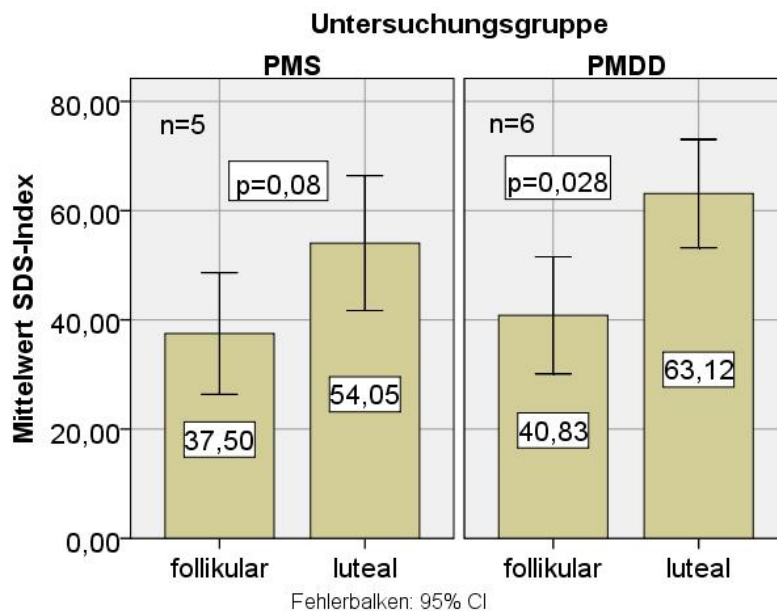
**Tab. 15: Übersicht der psychologischen Testergebnisse in der Follikularphase**

	Gesunde Frauen n=19	PMS n=7	PMDD n=7
SDS-Index <sup>1)</sup>	35,53 ± 7,00 (27,5 - 51,25)	39,82 ± 8,40 (25 - 48,75)	39,64 ± 9,83 (31,25 - 55)
SASS	46,32 ± 5,26 (33 - 54)	44,29 ± 6,00 (38 - 53)	44,43 ± 5,53 (35 - 52)

<sup>1)</sup>SDS-Index= (Gesamtrohwert x 100/80)

Ein Teil der Frauen mit prämenstruellen Beschwerden füllten die Fragebögen auch in der LP aus.

Der SDS-Index stieg in der LP an und deutete auf eine leichte depressive Verstimmung in der PMS-Gruppe beziehungsweise auf eine mäßige bis mittelschwere depressive Stimmungslage in der PMDD-Gruppe (Abb. 5). Der Wilcoxon-Test zeigte, dass der Anstieg des SDS-Indexes in der PMS-Gruppe tendenziell und in der PMDD-Gruppe signifikant war.



**Abb. 5: SDS-Index bei Frauen mit PMS und PMDD in der Follikular- und Lutealphase; Gruppenvergleich mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben**

Bei den SASS-Werten ergab sich bei den PMS-Frauen in beiden Zyklusphasen eine normale soziale Aktivität (Mittelwert FP  $44,29 \pm 6,00$ ; Mittelwert LP  $45,20 \pm 6,61$ ). Demgegenüber verringerte sich der Skalenwert der PMDD-Gruppe in der LP von  $44,43 \pm 5,53$  auf  $36,00 \pm 6,39$ . Diese geringe Punktzahl deutet auf eine Beeinträchtigung der sozialen Aktivität hin (bei unter 35 Punkten handelt es sich um eine abnorme soziale Aktivität). Dieses Absinken des Punktwertes war schwach signifikant (Wilcoxon-Test follicular versus luteal:  $p=0,058$ ).

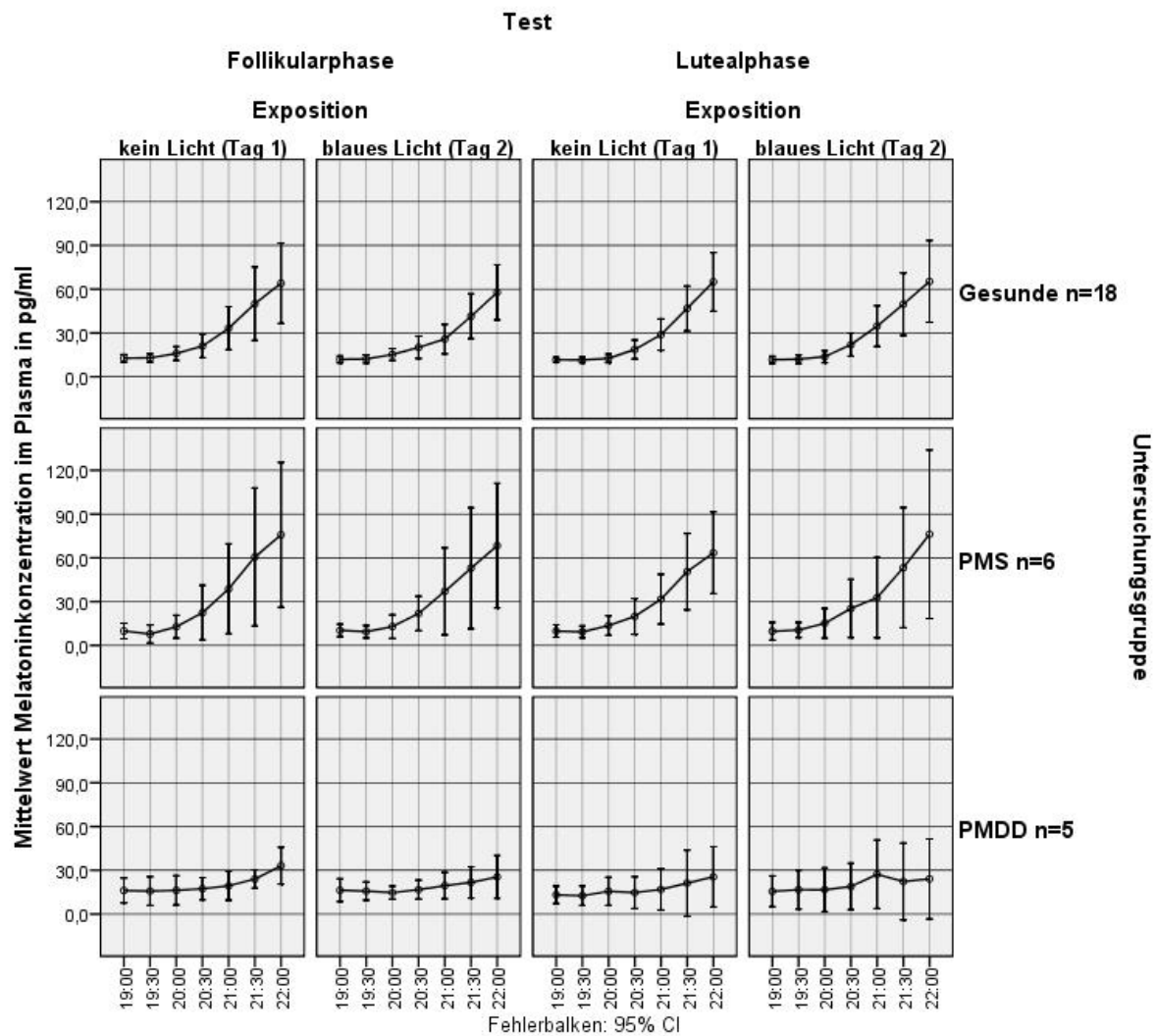
#### **5.4. Ergebnisse der Untersuchungen am Abend**

##### **5.4.1. Melatoninkonzentrationen**

Abbildung 6 zeigt die mittleren Melatoninverläufe getrennt nach Untersuchungsgruppe, Exposition und Zyklusphase.

Da alle gesunden Frauen bzw. Frauen mit PMS zum Chronotyp „Morgentyp“ oder „Normaltyp“ gehörten, war ein deutlicher und rascher Anstieg der Melatoninsynthese in der Testbedingung „kein Licht“ zu verzeichnen (Melatoninkonzentration um 19:00 Uhr versus Melatoninkonzentration um 22:00 Uhr: Kontrollgruppe jeweils  $p<0,001$ ; PMS-Gruppe jeweils  $p=0,028$ ). Die Verläufe in der LP und in der FP waren sehr ähnlich. Zwischen gesunden Frauen und Frauen mit PMS gab es keine signifikanten Unterschiede. Der Anstieg von Melatonin wurde durch die Gabe von blauem Licht (zwischen 20:30 und 21:30 Uhr) nicht wesentlich beeinflusst (Abb. 6). Individuell konnte in einigen Fällen ein geringfügiger Abfall nach einer Stunde Licht, jedoch keine Suppression der Melatoninsekretion beobachtet werden.

In der kleinen PMDD-Gruppe, die ebenfalls nur Morgen- bzw. Normaltypen enthielt, war der Melatoninanstieg von 19:00 zu 22:00 Uhr in beiden Zyklusphasen wesentlich schwächer ausgeprägt als bei gesunden Frauen oder Frauen mit PMS (Melatoninkonzentration um 19:00 Uhr versus Melatoninkonzentration um 22:00 Uhr: kein signifikanter Unterschied).



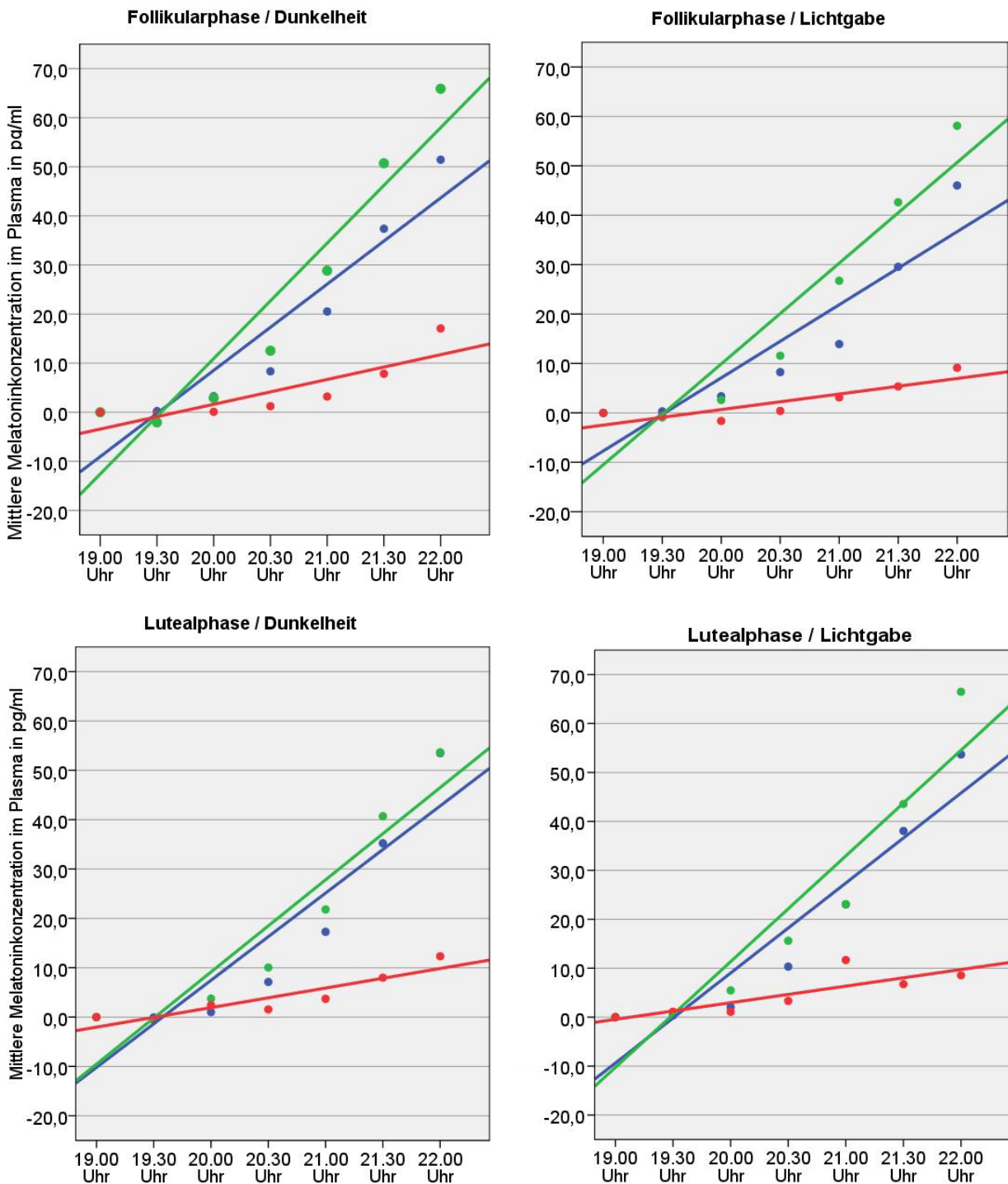
**Abb. 6: Mittlere Melatoninkonzentrationen der drei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Zyklusphase und Exposition**

Um die Melatoninanstiege zwischen den Gruppen besser vergleichen zu können, wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die abhängige Variable „Melatonin“ wurde gegen die unabhängige Variable „Zeit“ aufgetragen. Die linearen Funktionen der drei Untersuchungsgruppen an den jeweiligen Untersuchungstagen sind in Abbildung 7 veranschaulicht. Die zu den Graphen gehörigen Steigungen, Standardfehler und Bestimmtheitsmaße  $R^2$  sind in Tabelle 16 aufgeführt.

**Tab. 16: Steigung, Standardfehler und Bestimmtheitsmaß der Funktionen in Abhängigkeit von der Untersuchungsgruppe, Zyklusphase und Exposition**

Zyklusphase	Untersuchungstag		Kontrollgruppe n=18	PMS-Gruppe n=6	PMDD-Gruppe n=5
FP	1: kein Licht	Steigung B	8,782	11,750	2,527
		Standardfehler	± 1,737	± 1,777	± 0,683
		<i>R-Quadrat</i>	0,882	0,897	0,733
FP	2: blaues Licht	Steigung B	7,397	10,196	1,573
		Standardfehler	± 1,372	± 1,485	± 0,379
		<i>R-Quadrat</i>	0,853	0,904	0,775
LP	1: kein Licht	Steigung B	8,833	9,341	1,981
		Standardfehler	± 1,710	± 1,443	± 0,389
		<i>R-Quadrat</i>	0,842	0,893	0,838
LP	2: blaues Licht	Steigung B	9,194	10,801	1,696
		Standardfehler	± 1,420	± 1,738	± 0,514
		<i>R-Quadrat</i>	0,893	0,885	0,686

Vergleich man die Steigungen unter Berücksichtigung der Standardfehler, so ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen der PMDD- und Kontrollgruppe feststellen (Varianzanalyse: Test auf Gleichheit der Steigungen  $p < 0,05$ ): An allen Untersuchungstagen waren die Anstiege der Kontrollgruppe signifikant höher als jene der PMDD-Gruppe. Auch die Anstiege der PMS-Gruppe waren signifikant höher als die der PMDD-Gruppe. Kontrollgruppe und PMS-Gruppe unterschieden sich diesbezüglich nicht voneinander. In allen drei Gruppen hatten die Lichtgabe und die Zyklusphase keinen Effekt auf die errechnete Steigung.

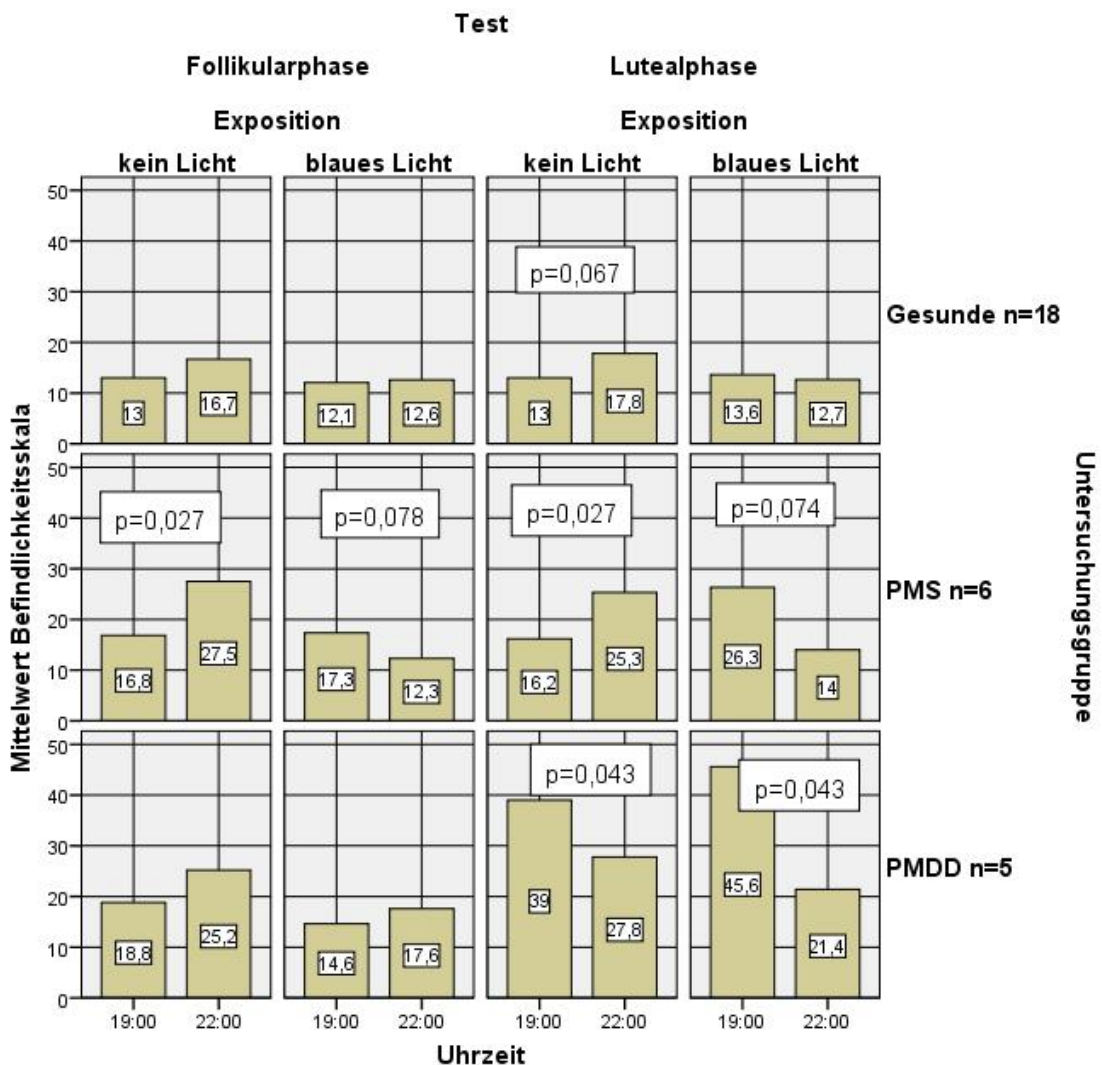


**Abb. 7: Melatoninverläufe und lineare Kurvenanpassung in Abhängigkeit von Zyklus und Exposition (Kontrollgruppe blau; PMS-Gruppe grün; PMDD-Gruppe rot; R-Quadrat 0,904 - 0,686)**



### 5.4.2. Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen

Abbildung 8 zeigt in Form von Balkendiagrammen die Mittelwerte der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen in der jeweiligen Untersuchungsgruppe am Anfang und am Ende der Testungstage 1 und 2 in der FP und LP. In dieser Skala drücken niedrige Punktwerte (9-16) eine gute Stimmung und Befindlichkeit, Werte zwischen 17 und 24 eine normale Befindlichkeit aber gedrückte Stimmung aus. Summenscores zwischen 25 und 32 deuten auf eine leicht depressive Stimmung hin. Werte zwischen 33 und 40 sprechen für eine deutliche Depression.



**Abb. 8: Werte der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen in Abhängigkeit von der Zyklusphase und der Exposition bei gesunden Frauen und Frauen mit PMS oder PMDD**

#### 5.4.2.1. Testbedingung „kein Licht“

Die Testbedingung „kein Licht“ hatte unterschiedliche Effekte auf die Befindlichkeit bei gesunden Probandinnen und Frauen mit PMS oder PMDD.

Bei gesunden Frauen war die Ausgangsbefindlichkeit um 19:00 Uhr bei Untersuchungen in der FP und LP im Durchschnitt sehr ähnlich und entsprach einer guten Stimmung (Abb. 8). Nach drei Stunden Dunkelheit wurden leichte Anstiege in den Punktwerten beobachtet, die jedoch nur in der LP auf eine Tendenz zur Verschlechterung der Befindlichkeit ( $p=0,067$ ) hindeutete.

In der PMS-Gruppe dagegen lagen sowohl in der FP als auch in der LP signifikante Befindlichkeitsverschlechterungen vor (Abb. 8), wobei die Ausgangsbefindlichkeit um 19:00 Uhr in beiden Zyklusphasen auf eine gedrückte Stimmung hindeutete.

In der PMDD-Gruppe gab es in der FP ebenfalls einen Anstieg in den Punktwerten, der jedoch nicht signifikant war (Abb. 8). Die Punktwerte um 19:00 und 22:00 Uhr deuten auf eine Verschiebung der Stimmung von „gedrückt“ zu „leicht depressiv“ hin. In der LP haben 3 Stunden Dunkelheit jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der Befindlichkeit geführt (Abfall der Punktwerte). Die deutlich depressive Stimmungslage um 19:00 Uhr besserte sich um 22:00 Uhr zu einer leicht depressiven.

#### 5.4.2.2. Testbedingung „blaues Licht“

Eine Exposition mit blauem Licht von 20:30 bis 21:30 Uhr führte bei gesunden Frauen zu keinen nennenswerten Veränderungen in der Befindlichkeit, weder in der FP noch in der LP. Eine gewisse Konstanz der Befindlichkeit von 19:00 zu 22:00 Uhr war zu verzeichnen (Abb. 8).

In der PMS-Gruppe konnte in beiden Menstruationsphasen eine Reduktion der Punktwerte von 19:00 auf 22:00 Uhr festgestellt werden, die auf eine Verbesserung der Befindlichkeit hindeutet. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde das Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht.

In der PMDD Gruppe hatte das blaue Licht den deutlichsten und stärksten Effekt in der LP. Wie zu erwarten, war die Befindlichkeit der Frauen zu diesem Zeitpunkt besonders schlecht (mit  $p=0,043$  signifikant schlechter als in der FP), was sich in einem hohen Punktwert der Bf-S um 19:00 Uhr äußerte. Der signifikante Abfall des durchschnittlichen

Punktwertes von 45,6 (deutlich depressiv) um 19:00 Uhr auf 21,4 (leicht depressiv) um 22:00 Uhr, deutet auf eine Befindlichkeitsverbesserung durch das blaue Licht. In der asymptomatischen FP der PMDD-Frauen gab es keine signifikanten Effekte des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit.

#### 5.4.2.3. Vergleich der beiden Testbedingungen

Um die Befindlichkeitsverbesserungen der Frauen mit PMDD in der LP noch weiter verifizieren zu können (sie erfuhren sowohl nach Dunkelheit als auch nach Lichtgabe eine Befindlichkeitsverbesserung), wurden die Befindlichkeitsdifferenzen [postWert – präWert] der beiden Untersuchungstage miteinander verglichen (mittlere Abnahme der Skalenwerte nach Dunkelheit -11,2 , nach Lichtgabe -24,2). Es ergab sich eine größere Befindlichkeitsverbesserung nach der Lichtgabe als nach Dunkelheit mit einem Trend zur statistischen Signifikanz ( $p=0,068$ ).

Verglich man die Befindlichkeiten am Ende der beiden Testtage (22-Uhr-Werte an Tag 1 versus 22-Uhr-Wert an Tag 2) miteinander, ließen sich Unterschiede zeigen.

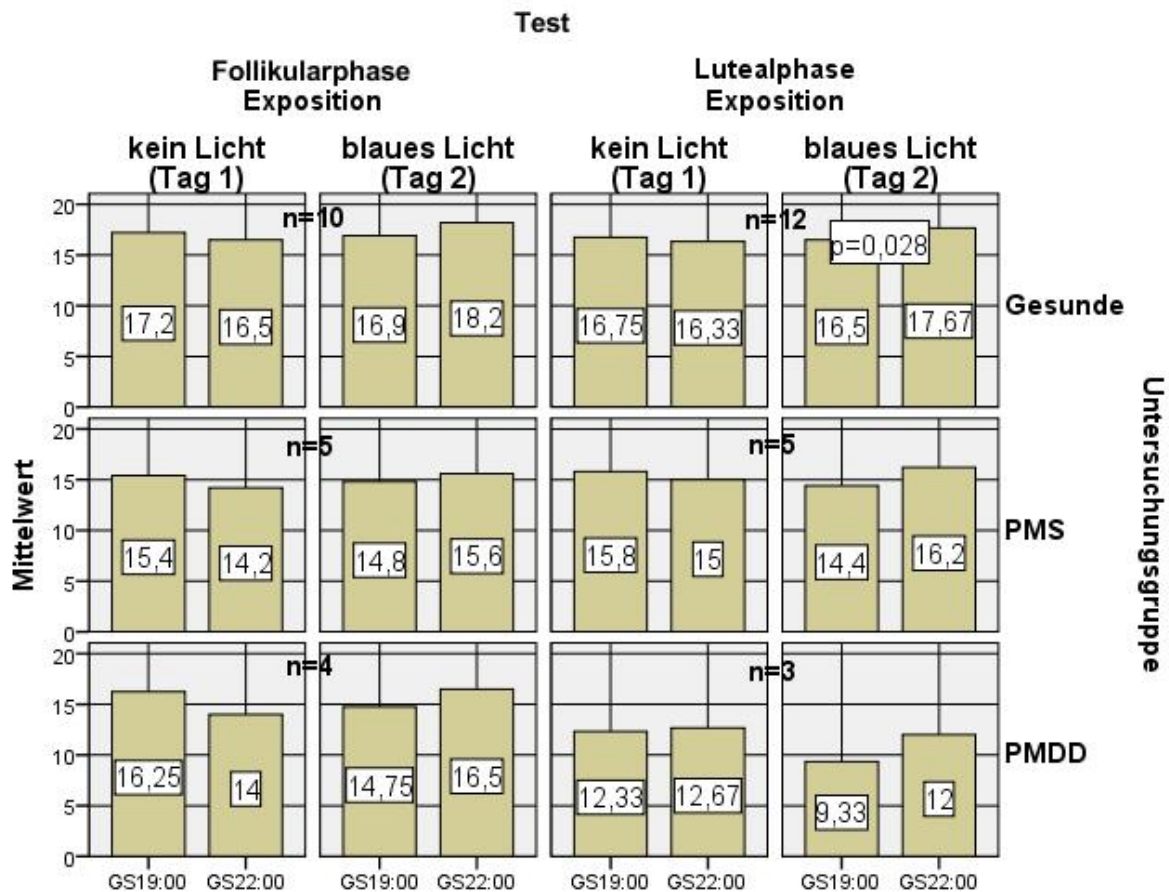
Die gesunden Frauen fühlten sich nach Lichtgabe besser als nach Dunkelheit (FP  $p=0,064$ ; LP  $p=0,007$ ). Den PMS-Frauen ging es ebenfalls am Ende der Lichtgabe besser als nach Dunkelheit (FP  $p=0,028$ ; LP  $p=0,043$ ). Die PMDD-Frauen zeigten dies nur in der FP ( $p=0,042$ ).

#### **5.4.3. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen MDBF**

Zur Quantifizierung möglicher Befindlichkeitsänderungen im Testverlauf wurde zusätzlich der MDBF verwendet. Dieser Befindlichkeitsfragebogen misst drei bipolare Dimensionen der aktuellen psychischen Befindlichkeit: Gute Stimmung - Schlechte Stimmung (GS), Ruhe - Unruhe (RU) und Wach - Müde (WM). Höhere Werte entsprechen einem besseren Befinden. Auch mit diesem Fragebogen ließen sich einige signifikante Veränderungen in der Befindlichkeit nachweisen.

### 5.4.3.1. Gut-Schlecht-Dimension

In der Gut-Schlecht-Dimension deuten höhere Werte auf eine positive Stimmungslage hin. Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse in den drei Untersuchungsgruppen.



**Abb. 9: Mittelwerte der GS-Kategorie des MDBF in den drei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von Zyklusphase und Exposition**

Die Kontrollgruppe begann die Testungen mit Werten von im Durchschnitt 16,5 bis 17,2. Während der Untersuchungen änderten sich die Befindlichkeiten nur gering. Eine signifikante Befindlichkeitsverbesserung war am Tag 2 (nach Lichtgabe) in der LP zu beobachten ( $p=0,028$ ).

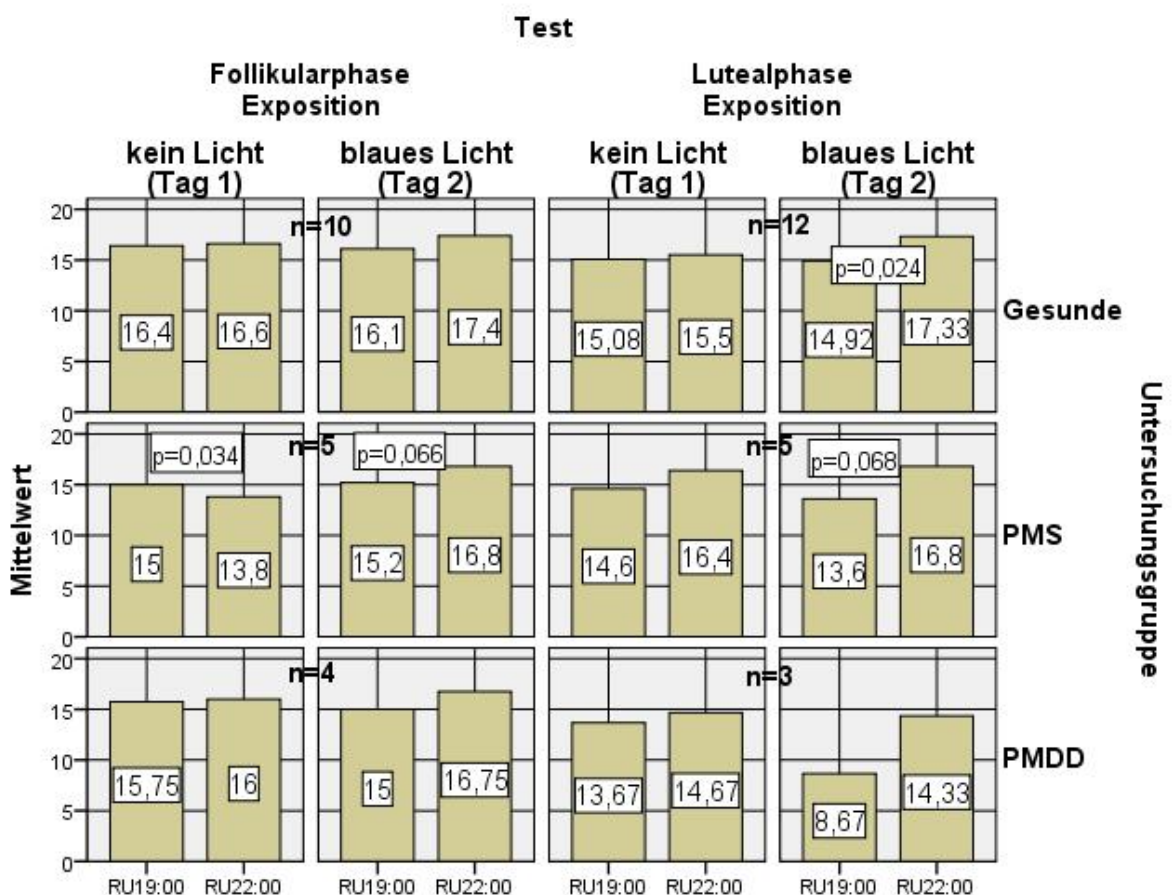
In der PMS-Gruppe gab es anfänglich positive Stimmungslagen mit Skalenmittelwerten von 14,4 bis 15,8, die in beiden Testbedingungen relativ konstant blieben.

In der PMDD-Gruppe unterschieden sich die Skalenwerte bei Beginn der jeweiligen Untersuchung um 19:00 Uhr sehr stark. Am höchsten waren diese an Tag 1 in der FP

(16,25), gefolgt von Tag 2 in der FP (14,75). Am schlechtesten fühlten sich diese Probandinnen am 2. Tag in der LP (9,33), wobei nach Exposition mit dem blauen Licht eine Besserung der Stimmungslage zu verzeichnen war (nicht signifikanter Anstieg des Skalenwertes auf 12,00).

#### 5.4.3.2. Ruhe-Unruhe-Dimension

In der Ruhe-Unruhe-Dimension innerhalb des MDBF zeigen höhere Werte eine größere innere Ruhe an. Abbildung 10 stellt die Werte unserer Probanden in Form von Balkendiagrammen dar.



**Abb. 10: Mittelwerte der RU-Kategorie des MDBF in den drei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von Zyklusphase und Exposition**

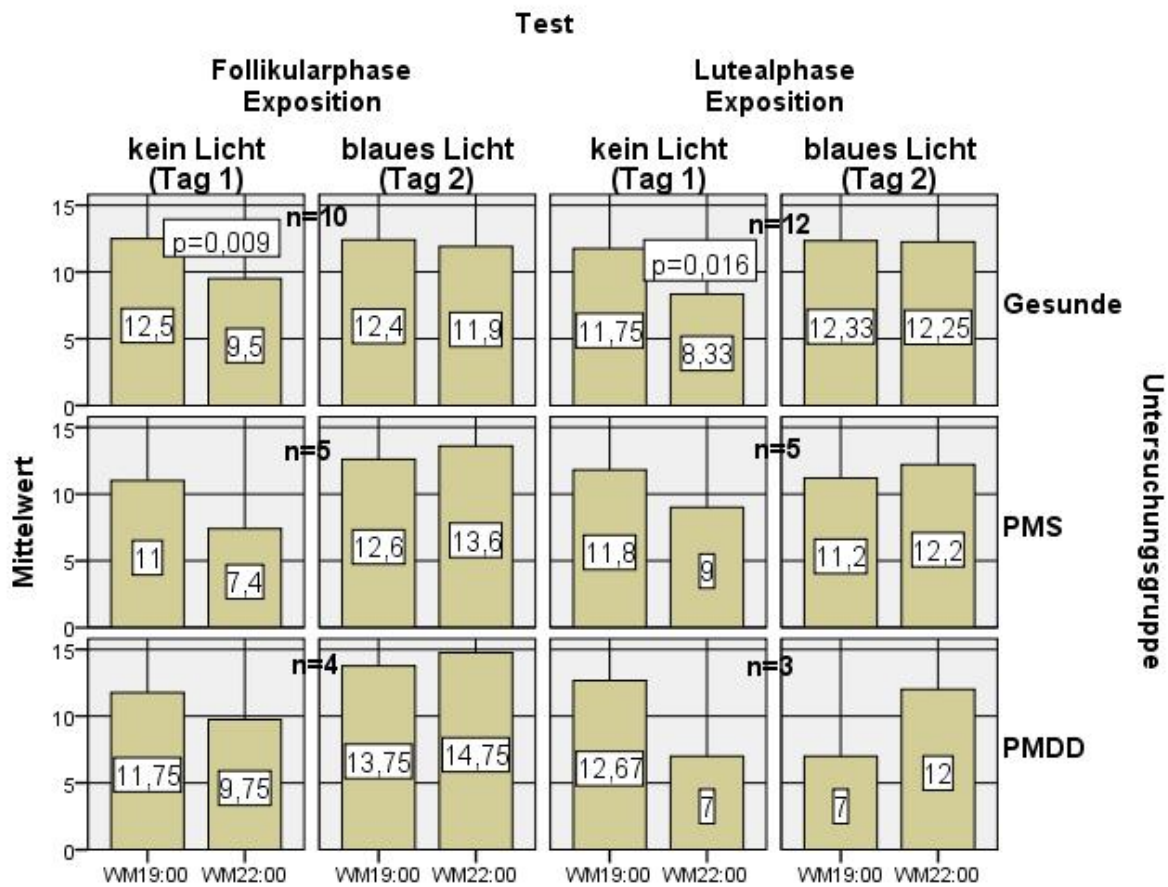
Die gesunden Frauen besaßen am Anfang der Testungen Skalenwerte von 14,92 bis 16,40. Die Testbedingung „kein Licht“ führte zu keinen nennenswerten Veränderungen in der Dimension Ruhe-Unruhe. Nach Exposition mit blauem Licht in der LP wurden gesunde Frauen noch ruhiger und gelassener (Abb. 10, signifikanter Anstieg des Skalenwertes von 19:00 auf 22:00 Uhr).

In der PMS-Gruppe waren die Werte vor der Testung etwas geringer als in der Kontrollgruppe (13,6 - 15,2 Punkte). In der FP kam es nach Dunkelheit zu einer gewissen Anspannung und inneren Unruhe, die sich in einer signifikanten Reduktion des Punktwertes äußerte (Abb. 10). Im Gegensatz dazu ließen sich an den beiden Tagen mit der Testbedingung blaues Licht eine tendenzielle Zunahme der inneren Ruhe und Gelassenheit nachweisen (Anstiege des Skalenwertes in der FP  $p=0,066$ , in der LP  $p=0,068$ ). Die PMDD-Gruppe zeigte in der FP an beiden Tagen gute Anfangspunktzahlen von 15,0 und 15,75. In der LP deuten die niedrigeren Punktwerte am Tag 1 (13,67) und besonders am Tag 2 (8,67; mit  $p=0,066$  geringer als in der FP) auf eine Anspannung und innere Unruhe hin. Die Testbedingung „kein Licht“ hatte keinen Einfluss auf die Dimension Ruhe-Unruhe. Die Testbedingung „blaues Licht“ verbesserte die deutliche Unruhe am Testtag 2 der LP (Abb. 10). Es war ein Anstieg von 8,67 auf 14,33 zu verzeichnen, der jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant war.

#### 5.4.3.3. Wach-Müde-Dimension

Geringe Werte repräsentieren innerhalb der Wach-Müde Dimension eine größere Müdigkeit, hohe Werte zeigen an, dass der Proband frisch und munter ist. Abbildung 11 zeigt die Werte der Probandinnen.

In der Kontrollgruppe ließen sich in beiden Menstruationsphasen am Ende des Testtages 1 (Dunkelheit) signifikant höhere Müdigkeiten nachweisen (in der FP  $p=0,009$ , in der LP  $p=0,016$ ). Nach Gabe vom blauen Licht gab es dagegen keine signifikanten Anstiege in der Müdigkeit.



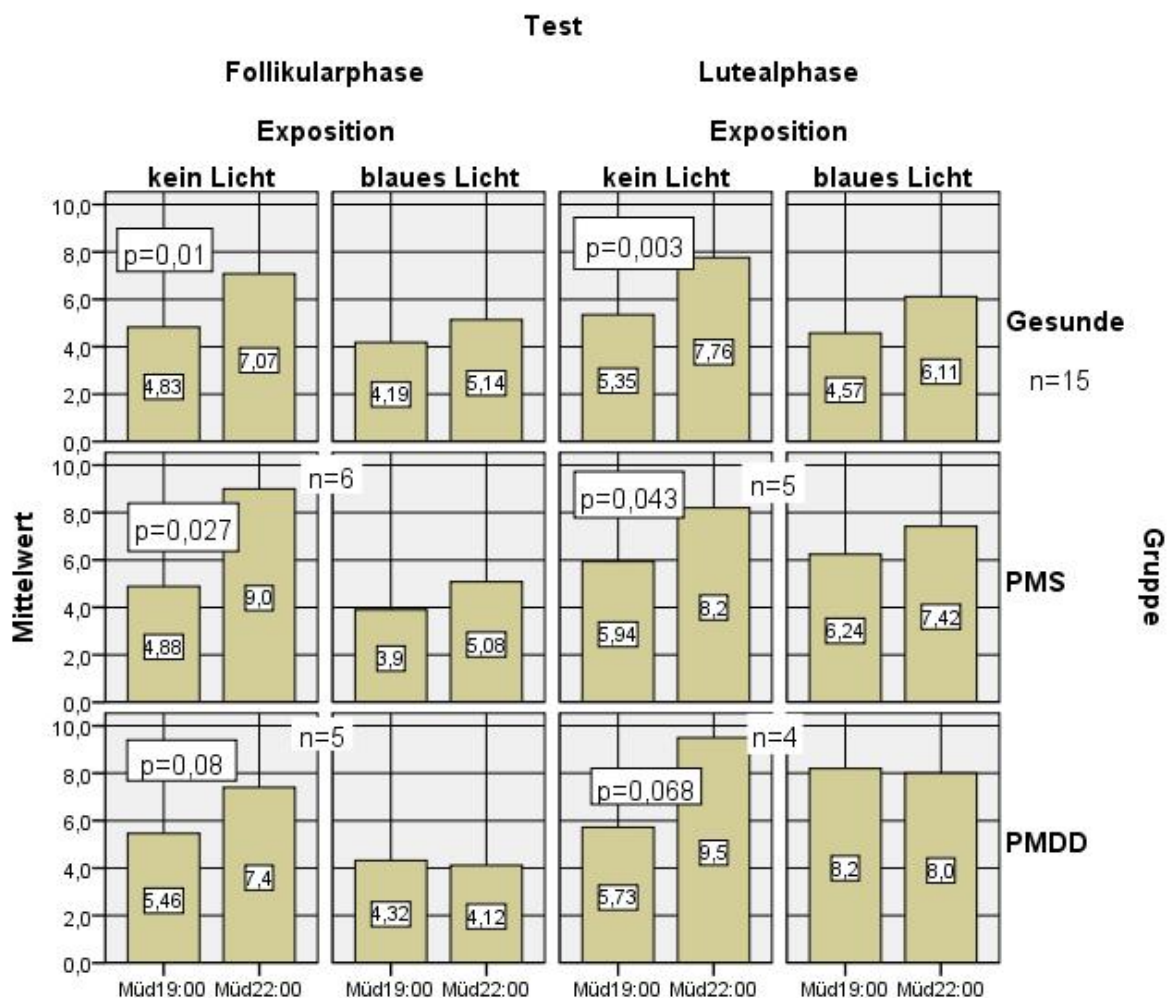
**Abb. 11: Mittelwerte der WM-Kategorie des MDBF in den drei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von Zyklusphase und Exposition**

In der PMS-Gruppe und in der PMDD-Gruppe gab es keine signifikanten Änderungen der Müdigkeit im prä-post-Vergleich. Die PMDD-Probandinnen zeigten am Tag 2 in der LP den geringsten Skalenwert von 7 Punkten, was auf einen deutlich erhöhten Grad der Müdigkeit hindeutet (Abb. 11). Die Gabe vom blauen Licht führte zu einer Aufmunterung (Anstieg des Skalenwertes auf 12), die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte.



#### 5.4.4. Visuelle Müdigkeitsskala VMS

Die visuelle Müdigkeitsskala wurde als ein weiteres Maß zur subjektiven Bewertung der momentanen Frische und Müdigkeit verwendet. In der visuellen Müdigkeitsskala entsprechen hohe Werte einer großen Müdigkeit (maximal 11), geringe Werte deuten Munterkeit und Frische an. Abbildung 12 veranschaulicht in Form von Balkendiagrammen die Ergebnisse in den verschiedenen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Zyklusphase und der Exposition.



**Abb. 12: Visuelle Müdigkeitsskala der drei Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Zyklusphase und der Exposition**



Im prä- versus post-Testvergleich zeigten gesunde Frauen und Frauen mit PMS in beiden Zyklusphasen eine signifikant höhere Müdigkeit nach drei Stunden Dunkelheit. In der PMDD-Gruppe war dies nur tendenziell feststellbar, da die Fallzahl sehr klein war. (Abb. 12)

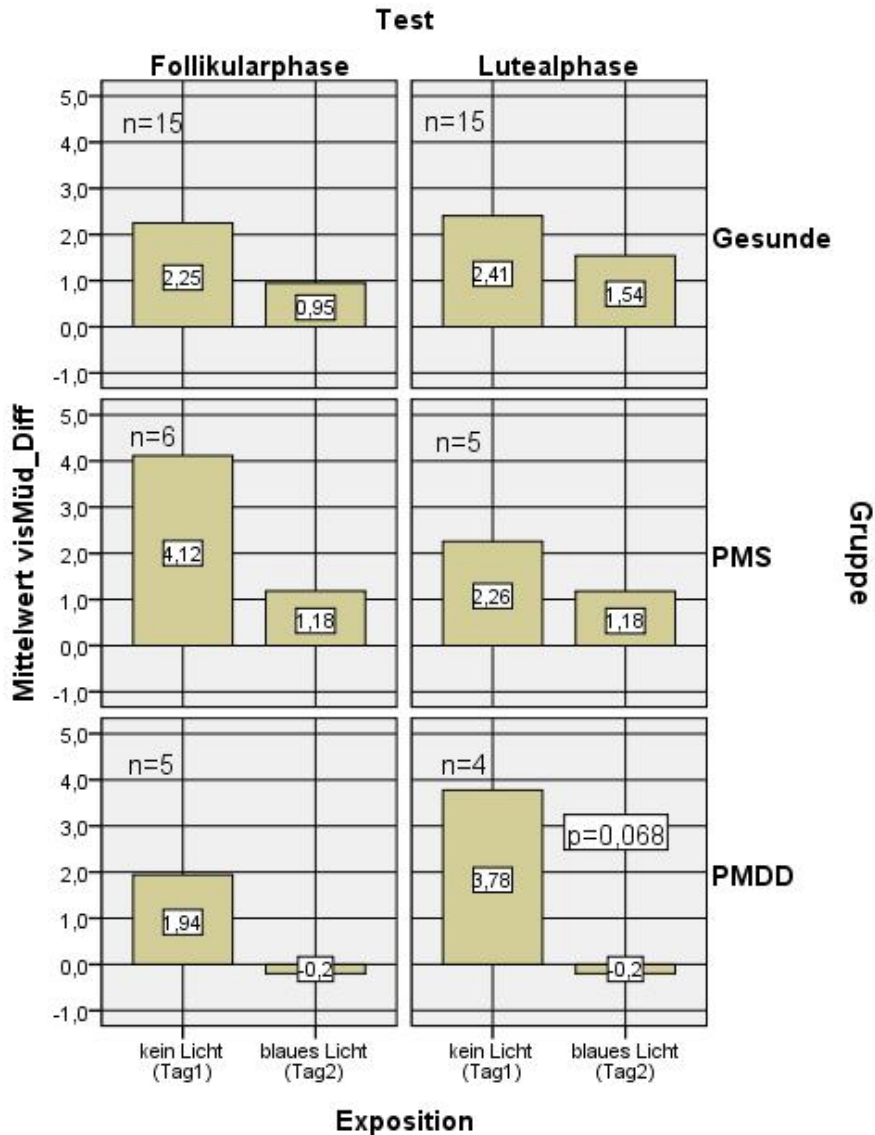
Angesichts der höheren Ermüdbarkeit und der geringeren Leistungsfähigkeit der erkrankten Frauen in der LP, war es interessant, ob sich die Müdigkeitswerte in der LP zwischen den Gruppen unterscheiden. Es ergab sich eine größere Müdigkeit nach drei Stunden Dunkelheit der PMDD-Frauen im Vergleich zu den gesunden Frauen (mit Tendenz zur Signifikanz  $p=0,057$ ).

Nach der Lichtgabe kam es in allen Untersuchungsgruppen nur zu moderaten Anstiegen der Müdigkeit, die jedoch im Vergleich zum prä-Test um 19:00 Uhr nicht signifikant waren. Der Grad der Müdigkeit der PMDD-Gruppe war in der LP nach Lichtgabe konstant geblieben (Abb. 12).

Wenn man die post-Müdigkeitswerte der beiden Testbedingungen innerhalb einer Zyklusphase verglich, war ein signifikanter Unterschied der Endmüdigkeit der gesunden Frauen zu ermitteln. In beiden Zyklusphasen war die Müdigkeit nach Lichtgabe signifikant geringer als nach Dunkelheit (FP  $p=0,012$ ; LP  $p=0,022$ ). In der PMS-Gruppe war dies nur in der FP der Fall ( $p=0,027$ ). In der LP war die Müdigkeit tendenziell geringer ( $p=0,068$ ). Bei den PMDD-Patientinnen ließ sich die signifikant geringere Endmüdigkeit ebenfalls nur in der FP zeigen ( $p=0,043$ ).

Abbildung 13 stellt die Differenzen der Werte der visuellen Müdigkeitsskala im post- und prä-Test [22-Uhr-Wert – 19-Uhr-Wert] dar. Ein positiver Wert zeigt eine Zunahme der Müdigkeit während des Tests an. Es wurde untersucht, inwiefern sich die Müdigkeitsänderungen an beiden Untersuchungstagen unterscheiden (Tag 1 versus Tag 2).

Bei dieser Phasen- und Gruppen-getrennten Betrachtung war zunächst feststellbar, dass die gesunden und die PMS-Probandinnen am Ende jeder Untersuchung müder waren als vorher (positive Differenz). Diese Müdigkeitszunahme unterschied sich in beiden Zyklusphasen nicht zwischen Dunkelheit und Lichtgabe.



**Abb. 13: Differenz der VMS in Abhängigkeit von Exposition und Zyklusphase**

Bei den PMDD-Probandinnen kam es nach Dunkelheit in beiden Zyklusphasen zu einer Müdigkeitszunahme. Nach der Gabe blauen Lichtes änderte sich die Müdigkeit nicht (mittlere Differenz in beiden Phasen -0,2).

Dieser Müdigkeitsunterschied war in der LP schwach signifikant: Die Zunahme der Müdigkeit nach Dunkelheit war tendenziell höher als jene nach blauem Licht ( $p=0,068$ ). In der FP war dies nicht der Fall.

## **5.5. Ergebnisse der Untersuchungen am Morgen**

An den Untersuchungen am Morgen nahmen insgesamt vier Probandinnen teil: eine gesunde Probandin (Nr. 19), eine PMS-Probandin (Nr. 21) und zwei PMDD-Probandinnen (Nr. 26 und 30). Die Ergebnisse daraus sollen in Form von Einzeldarstellungen präsentiert werden. Die vier Frauen waren anhand des D-MEQ Abendtypen, das heißt das morgendliche Erscheinen zur Untersuchung bedeutete für sie eine große Belastung. Die Testergebnisse waren daher im hohen Maße von der individuellen morgendlichen Verfassung geprägt.

Alle Messungen erfolgten im Winter (10/2007 bis 2/2008). Deshalb können Unterschiede der Befindlichkeit, Müdigkeit und der Melatoninkonzentrationen aufgrund von saisonal bedingten Helligkeitsunterschieden weitgehend ausgeschlossen werden. Aufgrund der ungenügenden Validität des MDBF, soll nur auf die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen eingegangen werden.

### **5.5.1. Melatoninkonzentrationen**

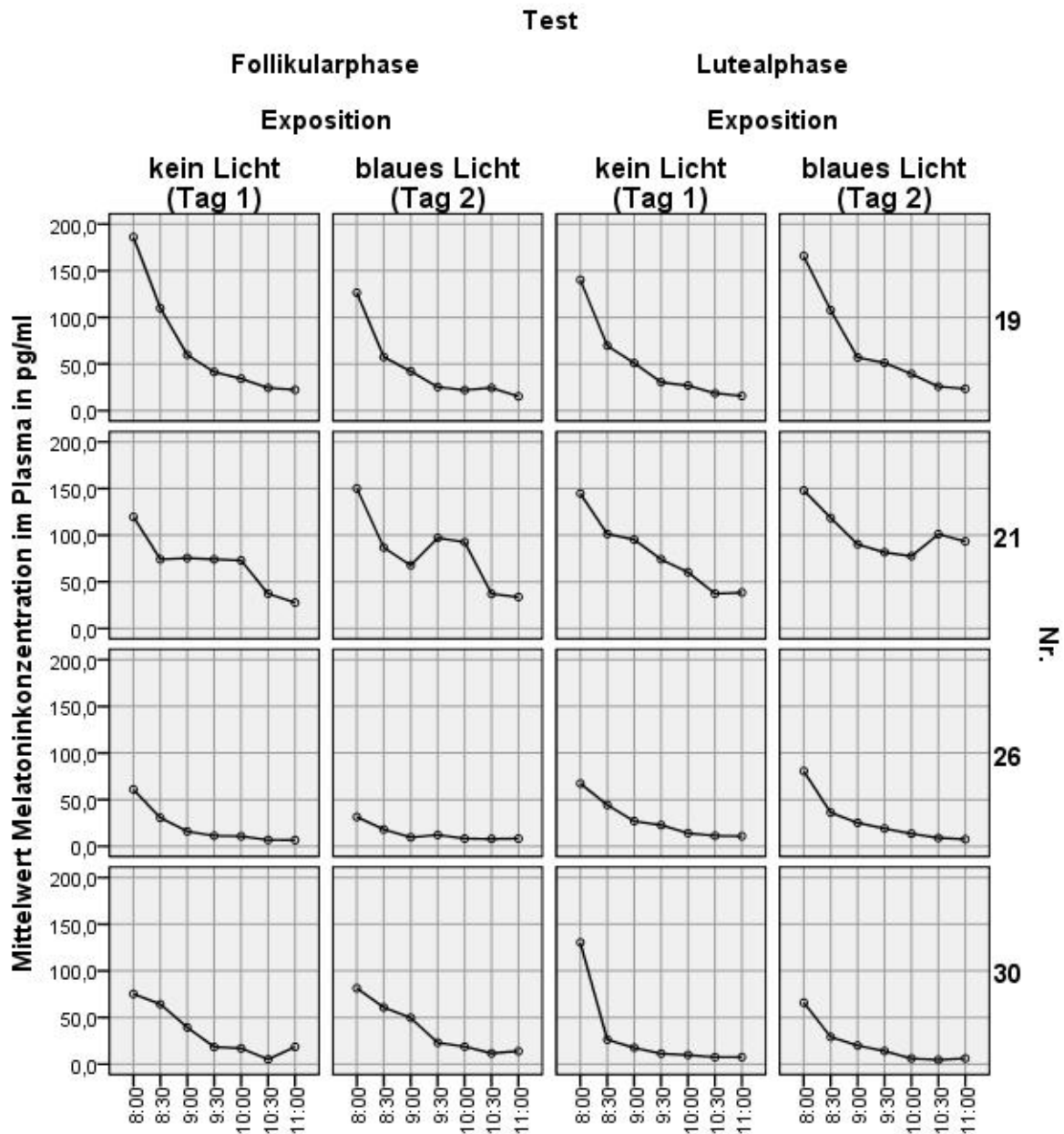
Die Melatoninkonzentrationen der vier am Morgen getesteten Probandinnen sind in Abbildung 14 veranschaulicht.

Wir konnten bei allen Probandinnen einen eindeutigen Abfall vom Ausgangswert um 8:00 Uhr zur Endkonzentration um 11:00 Uhr feststellen.

Mit den höchsten Konzentrationen startete die gesunde Probandin Nr. 19 (zwischen 126,3 und 185,9 pg/ml). Diese fielen an allen Untersuchungstagen kontinuierlich ab, um Konzentrationen von 15,3 – 23,5 pg/ml zu erreichen. Der Verlauf des Abfalls schien unabhängig von Zyklusphase und Exposition an allen Tagen in etwa gleich zu sein. Lediglich in der FP nach Gabe von blauem Licht ließ sich ein kleiner Anstieg des Melatonins in der Zeit von 10:00 bis 10:30 Uhr ablesen.

Nr. 21 hatte ebenfalls sehr hohe Anfangskonzentrationen von 119,6 bis 150,0 pg/ml. Hier fand jedoch kein gleichmäßiger Abfall statt. An den Tagen ohne Licht war ein Absinken der Konzentrationen in der Zeit von 8:00 bis 8:30 Uhr messbar. Dann erfolgte in beiden Zyklusphasen eine Stagnation, die in der FP eindeutig bis 10:00 Uhr anhielt, in der LP etwa bis 9:00 Uhr. An den Tagen der Lichtgabe zeigte sich ein Anstieg des Melatonins. In der FP stiegen die Konzentrationen ab 9:00 Uhr (während der Lichtgabe) an.

In der LP kam es zu einer Zunahme ab 10:00 Uhr (nach der Lichtgabe). Die Melatoninkonzentration am Ende dieser Untersuchung war mit 93,4 pg/ml fast dreimal so hoch wie an den anderen Tagen (27,6 - 38,4 pg/ml).



**Abb. 14: Melatoninkonzentrationen der morgendlichen Messungen in Abhängigkeit von Zyklusphase und Exposition**

Die Probandinnen Nr. 26 und 30 zeigten einen stetigen Abfall der Konzentrationen.

Probandin Nr. 26 besaß anfänglich Konzentrationen von 31,5 bis 80,7 pg/ml. Diese fielen sehr schnell ab und näherten sich um 11:00 Uhr normalen Tageskonzentrationen (6,7-10,8 pg/ml).

Probandin Nr. 30 zeigte höhere Anfangswerte von 66,0 bis 130,3 pg/ml. Auch diese waren mit 6,1 bis 18,5 pg/ml am Ende der Untersuchung stark abgefallen.

Es deuteten sich weder bei Nr. 26 noch bei 30 klare Unterschiede bezüglich Exposition und Zyklusphase an.

### **5.5.2. Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen**

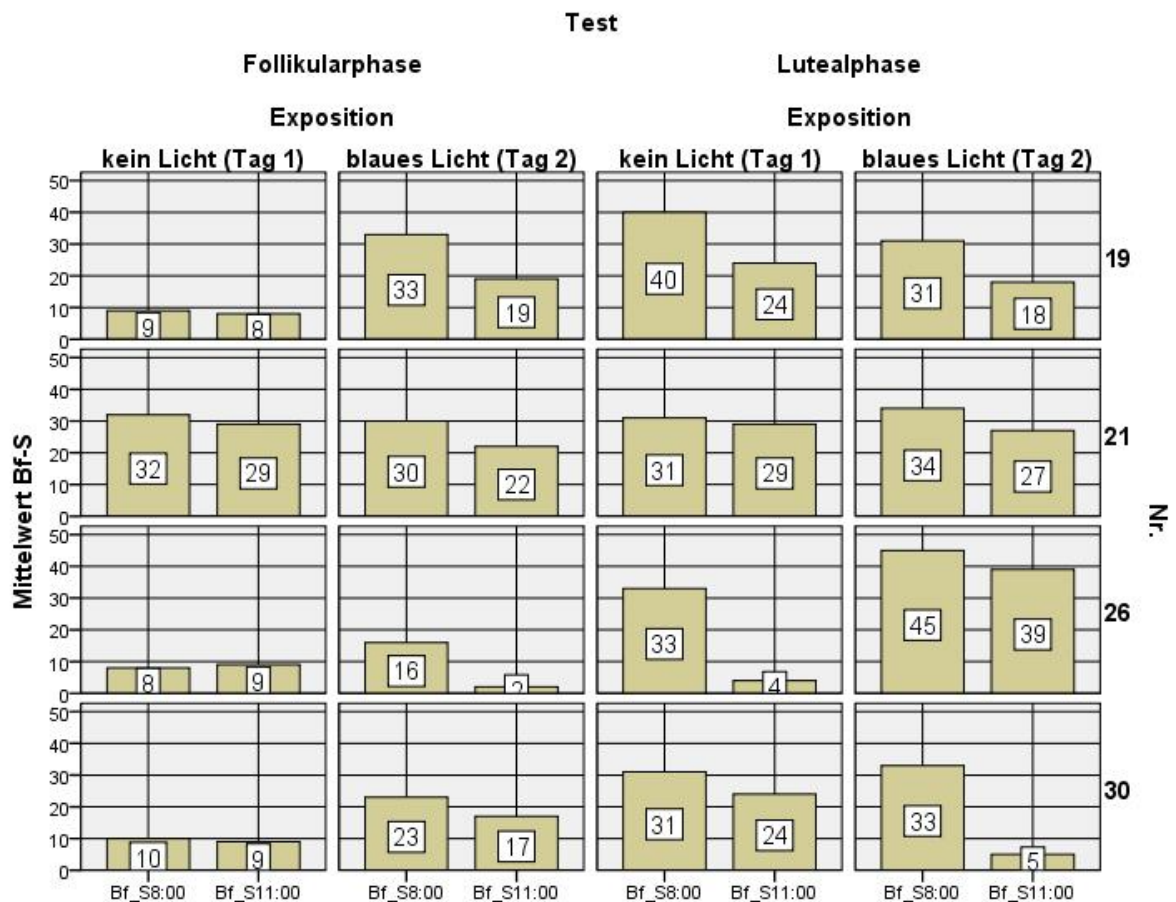
Wie in Abbildung 15 dargestellt, waren die Befindlichkeiten im prä-Test um 8:00 Uhr von Probandin zu Probandin sehr unterschiedlich.

Alle 4 Probandinnen zeigten an den beiden Testtagen der LP sehr hohe Skalenwerte (>24), die auf eine leicht bis deutlich depressive Stimmungslage hindeuten. Blaues Licht von 8:30 bis 9:30 Uhr führte in beiden Zyklusphasen zu einer Verbesserung der Befindlichkeit (einer Reduktion der Skalenwerte im post-Test um 11:00 Uhr).

Bei der Probandin Nr. 19 war am Tag 1 (kein Licht) in der FP ein unverändert gutes Befinden vor und nach dem Test zu beobachten. An den anderen Tagen zeigte sie nach anfänglich hohen Scores Abnahmen von 13 bis 16 Punkten.

Nr. 21 verspürte an den Tagen ohne Lichtgabe fast keine Änderung der Befindlichkeit (Abnahme von 3 bzw. 2 Punkten). Etwas größere Veränderungen waren bei ihr an den Tagen der Lichtgabe messbar (Abnahme von 7 - 8 Punkten). Die Befindlichkeit der Probandin Nr. 26 verhielt sich an Tag 1 in der FP ähnlich wie bei Nr. 19. Es gab praktisch keine Änderung der guten Stimmung. Am Tag der Lichtgabe in der FP und am Tag ohne Lichtgabe in der LP, waren sehr große Stimmungverbesserungen ablesbar (-14 bzw -29 Punkte). Die sehr schlechte Stimmung am letzten Untersuchungstag änderte sich nur wenig während der Testung (-6 Punkte).

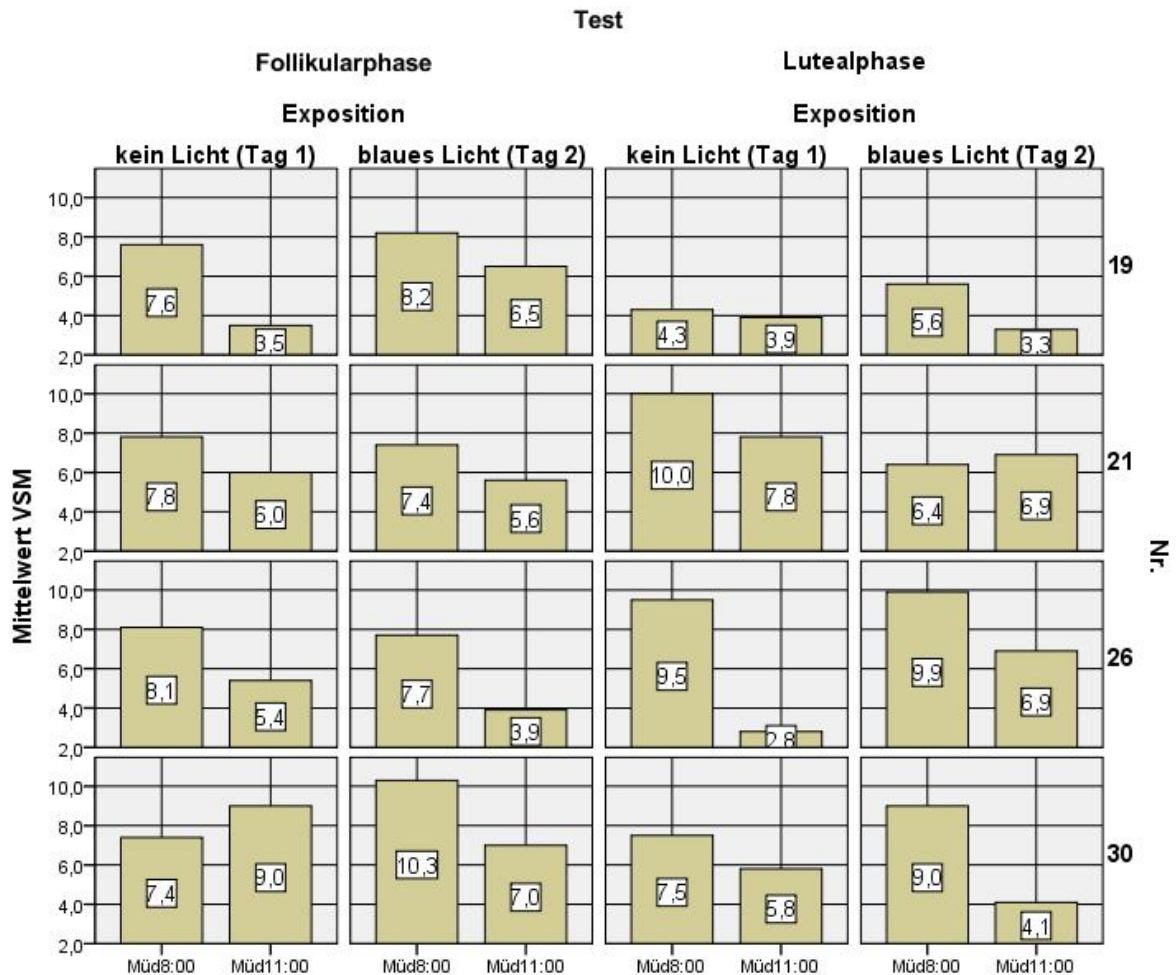
Auch Probandin Nr. 30 hatte am Tag 1 in der FP eine gute Stimmung, welche sich während des Versuches kaum änderte. Der Tag der Lichtgabe in der FP und der Tag ohne Lichtgabe in der LP resultierten in geringen Verbesserungen mit Punktabnahmen von 6 bzw. 7 Punkten. Eine große Befindlichkeitsverbesserung spiegelte die Punktabnahme von 28 Punkten nach der Lichtgabe in der LP wider.



**Abb. 15: Befindlichkeitsskala prä- und post-Testung in Abhängigkeit von Zyklusphase und Exposition**

### 5.5.3. Visuelle Müdigkeitsskala VMS

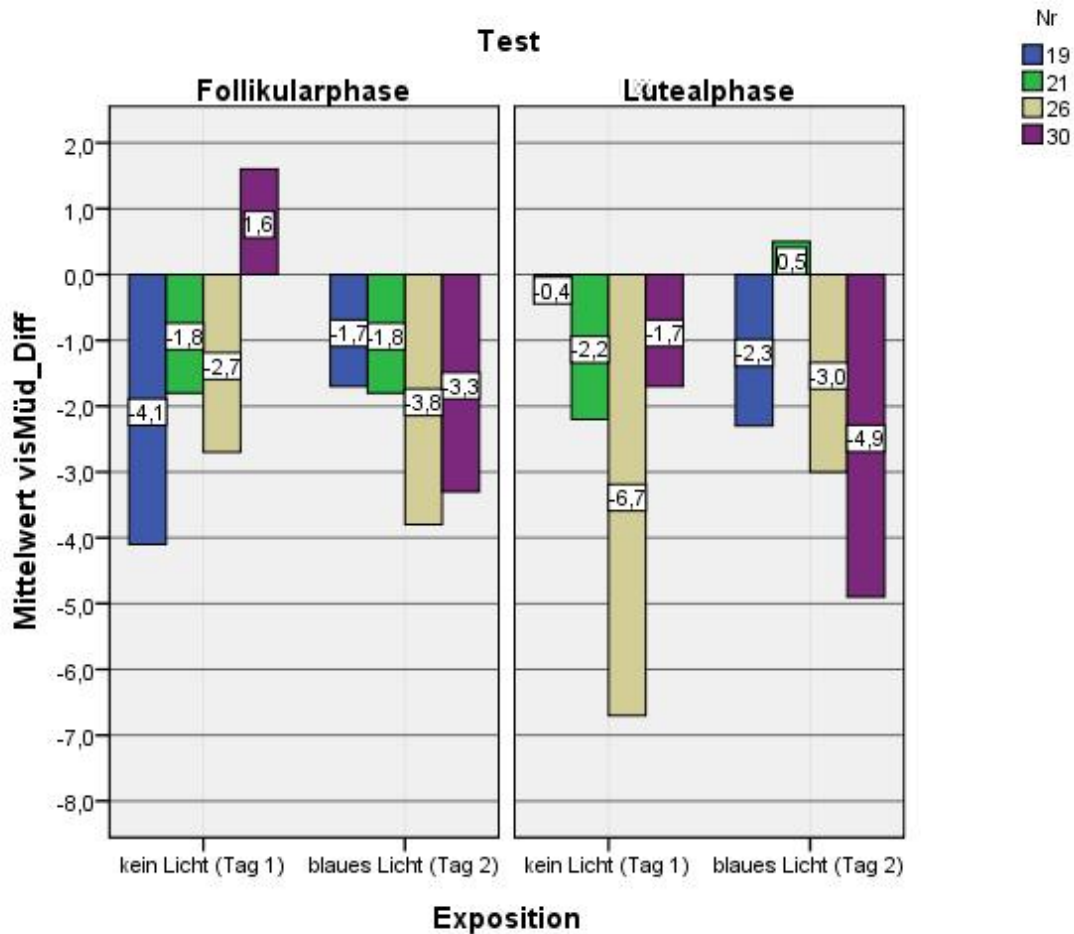
In der visuellen Müdigkeitsskala stehen hohe Werte für eine größere Müdigkeit.



**Abb. 16: Visuelle Müdigkeitsskala prä- und post-Testung in Abhängigkeit von der Zyklusphase und der Exposition**

Wie die Balkendiagramme in Abbildung 16 zeigen, war die Müdigkeit der Probandinnen am Ende der Untersuchung geringer als vorher. Die größte Müdigkeitsabnahme war bei Nr. 26 am Tag 1 in der LP festzustellen. Eine Ausnahme stellte die Probandin Nr. 30 am Tag 1 in der FP dar: Um 11:00 Uhr verspürte sie eine größere Müdigkeit als zu Beginn der Testung. Die Probandin Nr. 21 fühlte sich nach Lichtgabe in der LP etwas müder. Auch die Darstellungsweise der Differenzen der Müdigkeitswerte [postWert – präWert] in Abbildung 17 veranschaulicht, dass im Durchschnitt bei allen Probanden am Ende der Testung eine geringere Müdigkeit vorlag als vorher (Die Differenz ist negativ).

Die deutlich höhere Müdigkeit der Probandin Nummer 30 nach dem ersten Tag der Untersuchung (kein Licht) in der FP stellt sich in dieser Anschauung als positive Differenz dar. Abzulesen sind überdies die kaum veränderten Müdigkeitsgrade der Probandin Nr. 21 nach der Lichtgabe in der LP (Differenz von 0,5), sowie der Nr. 19 nach Dunkelheit in der LP (Differenz von -0,4).



**Abb. 17: Differenz der visuellen Müdigkeit (postWert - präWert) in Abhängigkeit von der Zyklusphase und Exposition**



## **5.6. Nebenwirkungen**

Die Probandinnen wurden nach der Lichtgabe über unangenehme Wirkungen des Lichtes befragt. Abgesehen vom Tragekomfort der Brille, äußerten die Frauen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Während der Applikation kam es vor allem zu Blendeffekten (etwa 50%), welche aber nach wenigen Sekunden aufhörten. Einige berichteten über eine Ermüdung der Augen (n=5) durch die Lichtgabe. Nach Beenden der Applikation sahen einige Probandinnen die Komplementärfarbe Rot vor den Augen. Dies ließ nach ein paar Sekunden ebenfalls nach und wurde als nicht unangenehm empfunden. Bei einer PMS-Patientin und zwei gesunden Frauen trat unter der Lichttherapie eine Linderung der vorhandenen Kopfschmerzen ein. Im Gegensatz dazu berichteten zwei Frauen mit PMS über heftige Kopfschmerzen am Tag nach abendlicher Lichtapplikation in der LP.

Etwa die Hälfte der gesunden Probandinnen und auch der Frauen mit PMS- und PMDD berichteten von einer derart aufputschenden Wirkung des abendlichen Lichtes, dass sie nach der Testung nicht einschlafen konnten und wesentlich länger wach waren als üblich. Überraschenderweise zeigte sich jedoch bei den meisten dieser Probandinnen am nächsten Tag nicht die durch das Schlafdefizit zu erwartende Müdigkeit. Sie waren durchaus in der Lage effizient zu arbeiten.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit sollte die akute Wirkung blauen Lichtes geringer Bestrahlungsstärke auf die Befindlichkeit, die Müdigkeit und die Melatoninsekretion von Frauen mit PMS, PMDD und gesunden Frauen untersucht werden. Die primäre Fragestellung war, ob das blaue Licht nach einer Sitzung in den Abendstunden die Befindlichkeit von Frauen mit PMS / PMDD in der LP verbessert und ob der zu erwartende Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht. Um diese Frage beantworten zu können, wurde ein komplexes Untersuchungsprogramm aufgebaut, in dem die Intervention mit blauem Licht sowohl in der LP als auch FP erfolgte, und als Kontrollbedingung „kein Licht“ gewählt wurde.

Die Untersuchung kann als eine Pilotstudie angesehen werden: Einerseits waren die Fallzahlen relativ klein und andererseits wurden primär akute Effekte des blauen Lichtes (nach einer einmaligen Exposition) untersucht. Dies diente der Erprobung eines bestimmten Studiendesigns, welches später für vertiefende Therapiestudien in einer modifizierten Form verwendet werden könnte.

Die Studie war so geplant, dass für die Datenauswertung eine Stichprobengröße von mindestens 40 Frauen erreicht werden sollte. Weiterhin sollte die Größe der beiden Vergleichsgruppen „asymptomatische Frauen“ und „Frauen mit prämenstruellen Beschwerden von klinischer Relevanz“ etwa gleich sein. Von den ursprünglich für die Studie rekrutierten 39 Frauen durchliefen 33 das komplette Untersuchungsprogramm.

### **6.2. Charakterisierung der prämenstruellen Beschwerden**

Die in die Studie eingeschlossenen Frauen erhielten zunächst nach dem ersten klinischen Interview die vorläufige Diagnose „gesund“ oder „PMS“. Zur Absicherung dieser Zuordnung mussten die Frauen prospektiv über zwei Zyklen Tagebuch über Häufigkeit und Stärke ihrer psychischen und physischen Beschwerden führen. Der hier verwendete Fragebogen, „Daily Record of Severity of Problems“ basiert auf 11 Symptomen, die im DSM-IV als Kriterien für ein PMDD genannt werden (Yonkers et al. 1997). Da dieser

---

Fragebogen in einer deutschen Fassung bis jetzt nicht vorliegt, wurde eine eigene Übersetzung verwendet (Tab. 1).

Der DRSP wird immer häufiger als ein Messinstrument zur Bewertung der Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze bei PMDD verwendet. Der Fragebogen wurde kürzlich an einer großen Stichprobe von 243 Frauen mit PMDD validiert (Endicott et al. 2006).

Bei der Auswertung des Fragebogens werden verschiedenen Verfahren angewendet, so dass der Vergleich von Studien an Frauen mit PMS oder PMDD bezüglich der Schwere der Symptomatik kaum möglich ist. Da jedoch die erhebliche Diskrepanz der Symptome in der späten Lutealphase im Vergleich zur Follikularphase ein wichtiges Kriterium ist, wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Verfahren von Clayton et al. (2006) angewendet, nach dem die ermittelten Scores für die Lutealphase noch einmal gewichtet wurden (Tab. 6). Eine Einteilung der untersuchten Frauen in die drei Gruppen erfolgte nach den Kriterien von Clayton et al. (gewichtete Punktzahlen für die LP: über 300 gelten als Indiz für das Vorliegen eines PMS, Werte über 450 für eine PMDD). Es ist bemerkenswert, dass in allen drei Gruppen ein signifikanter Anstieg in den Scores von FP zu LP ermittelt wurde. Ein Anstieg von 16% bei den gesunden Frauen war jedoch im Vergleich zur Frauen mit PMS (+66%) und Frauen mit PMDD (+128%) zu vernachlässigen und entspricht vermutlich den normalen Schwankungen innerhalb eines Zyklus (Tab. 10).

Ein anderes verwendetes Messinstrument zur täglichen Bewertung der Befindlichkeit, war ein Patiententagebuch, vorgeschlagen von Sommer (2006) in einer deutschsprachigen Publikation. Es hat sich als weniger brauchbar erwiesen, um PMS und PMDD zu differenzieren. Nach Sommer ist ein Punktanstieg von FP zur LP von über 30% als PMS zu werten. Dieses Kriterium erfüllten nicht alle Frauen, die mit Hilfe des DRSP als PMS oder PMDD eingestuft wurden. Wie die Tabelle 11 jedoch zeigt, waren die errechneten Symptomquotienten in beiden Gruppen sehr ähnlich und unterschieden sich signifikant nur von der Gruppe gesunder Frauen.

In Anwendung der DSM-IV Kriterien für PMDD wird von einigen Autoren angenommen, dass bei der Symptomschwere ein Anstieg von der mittleren FP zur späten LP von 50% oder 75% notwendig ist (Freeman et al. 2000; Yonkers et al. 1997).

### **6.3. Depressivität, Soziale Aktivität und Chronotypus**

Im Vorfeld dieser Untersuchungen wurde versucht, die Stichproben bezüglich der Stimmungslage und sozialer Aktivitäten in beiden Zyklusphasen möglichst umfassend zu charakterisieren. So konnte mit Hilfe der Self Rating Depression Scale (SDS) und der „Soziale-Aktivität-Selbstbeurteilungs-Skala“ (SASS) festgestellt werden, dass alle drei Gruppen in der FP sehr ähnliche Punktwerte aufwiesen, die nicht für eine depressive Stimmungslage (<50) oder eingeschränkte soziale Aktivität (<35) sprechen (Tab. 15 und Abb. 5). Bei Frauen mit prämenstruellen Beschwerden stieg der SDS-Index in der LP erwartungsgemäß an und deutete auf eine leichte depressive Verstimmung in der PMS-Gruppe bzw. auf eine mäßige bis mittelschwere depressive Stimmungslage in der PMDD-Gruppe hin, wobei der Anstieg nur in der PMDD-Gruppe signifikant war (Abb.5). Nur in der PMDD-Gruppe waren die lutealen SASS-Werte wesentlich niedriger als die folliculären, was für eine abnorm verringerte soziale Aktivität in der symptomatischen Phase des Zyklus spricht.

Eine weitere kritische Größe für die Durchführung der Testreihen mit blauem Licht, war die Zuordnung der untersuchten Frauen zu einem definierten Chronotyp, der die individuelle Arbeitsweise der inneren Uhr charakterisiert. Diese Zuordnung war insofern wichtig, als die Exposition mit blauem Licht in den Abendstunden erfolgen sollte, um eine mögliche Suppression der Melatoninsekretion messen zu können. Es ist bekannt, dass bei Normaltypen und ganz besonders bei Morgentypen ein messbarer Anstieg des Melatonins im Plasma bereits in den frühen Abendstunden eintreten kann, dahingegen bei den Abendtypen, die Melatoninsynthese trotz Dunkelheit erheblich später beginnt. Deshalb war es wichtig, in die abendliche Untersuchung zwischen 19:00 und 22:00 Uhr Frauen, die Abendtypen waren, nicht aufzunehmen. Mit Hilfe des Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) von Horne und Östberg (1976) konnte bestimmt werden, dass eine gesunde und drei der Frauen mit prämenstruellen Beschwerden (1 x PMS; 2 x PMDD) zum Abendtyp gehörten.

Es ist zu erwähnen, dass in den Lichttherapie-Studien mit SAD oder PMDD-Patienten der Aspekt „innere Uhr“ und Chronotyp bis jetzt nur wenig Beachtung gefunden hat. Möglicherweise lassen sich die Nonresponder-Raten bei Lichttherapiestudien dadurch erklären, dass einige Patienten aufgrund ihrer individuellen Phasenlage bezüglich der circadianen Rhythmen das Licht zu einer falschen Zeit erhielten.

## **6.4. Die abendliche Testreihe**

### **6.4.1. Melatoninkonzentrationen**

#### **6.4.1.1. Testbedingung Dunkelheit**

Bei der experimentellen Dunkelheit von 19:00 bis 22:00 Uhr zeigten die meisten gesunden Frauen wie erwartet bereits nach 1 bis 1,5 Stunden Dunkelheit deutliche Anstiege der Melatoninkonzentration im Plasma. Nur bei wenigen trat dieser Anstieg erst nach 2,5 oder 3 Stunden auf. In den Mittelwertvergleichen über allen Zeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der LP und FP gefunden werden (Abb. 6). Das könnte darauf hindeuten, dass bei gesunden Frauen die Melatoninsekretion relativ stabil ist und von hormonellen Schwankungen des Menstruationszyklus nicht beeinflusst wird.

Andererseits wurde in der vorliegenden Untersuchung nur ein kleines Zeitfenster und nicht der vollständige nächtliche Melatoninverlauf erfasst. Daher ist nicht auszuschließen, dass sich Unterschiede im späterem Melatonin-Maximum bzw. offset zwischen der FP und LP aufzeigen könnten. Nach einigen Literaturdaten wäre ein Unterschied zwischen FP und LP zu erwarten (Brun et al. 1987; Webley und Leidenberger 1986; Wetterberg et al. 1976, Shibui et al. 2000). Andere Studien wiederum konnten keinerlei Unterschiede zwischen den Zyklusphasen feststellen (Berga et al. 1990; Brzezinski et al. 1988; Delfs et al. 1994; Parry et al. 1997a) oder haben über eine Verzögerung im onset der Melatoninsynthese in der LP bei gesunden Frauen berichtet (Cagnacci et al. 1996). In allen diesen Studien wurden nur kleine Stichproben von Frauen untersucht ohne Bestimmung des Chronotypus. So kann die Variabilität in den Ergebnissen teilweise darauf zurückgeführt werden. Im Unterschied zu allen anderen publizierten Studien, die den Einfluss des Menstruationszyklus auf die Melatoninsekretion untersucht hatten, ist die untersuchte Stichprobe der vorliegenden Studie mit n=18 relativ groß.

Der Anstieg der Melatoninkonzentrationen war in der PMDD-Gruppe wesentlich flacher als in der Kontroll- oder PMS-Gruppe. Frauen mit PMS waren dagegen mit der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar (Abb. 6).

Um den Grad des Melatonin-Anstieges von 19:00 zu 22:00 Uhr in den drei Gruppen statistisch vergleichen zu können, wurde mit Hilfe der linearen Kurvenanpassung Regressionsgleichungen berechnet. Die sich daraus ergebenden Anstiege waren in der PMDD-

Gruppe signifikant geringer als in der PMS- oder Kontrollgruppe (Tab. 16; Abb. 7). Unterschiede zwischen der FP und LP konnten statistisch nicht gesichert werden. Dieses Ergebnis deutet auf eine generelle Störung in der Synchronisation circadianer Rhythmen mit dem äußeren Zeitgeber bei Frauen mit PMDD jedoch nicht bei Frauen mit PMS hin.

Vergleichsdaten zum Melatonin bei PMDD gibt es in der Literatur nur wenige. Bei Frauen mit einer leichteren Form der prämenstruellen Beschwerden wurden solche Untersuchungen bisher nicht durchgeführt. Das in der vorliegenden Studie beobachtete sehr flache Ansteigen der Melatoninkonzentration bei Frauen mit PMDD ist im Einklang mit Beobachtungen, die von Parry et al. (1990, 1997a) publiziert wurden. 1990 berichteten Parry et al. über eine Untersuchung an 8 Frauen mit PMDD und 8 gesunden Frauen, bei denen die nächtlichen Melatoninverläufe (gemessen von 18:00 Uhr abends bis 9:00 Uhr morgens) für die frühe FP, späte FP, sowie mittlere und späte LP gemessen wurden. Dabei konnte beobachtet werden, dass 6 der 8 Frauen mit PMDD keinen Melatoninanstieg zeigten. In einer zweiten Untersuchung (Parry et al. 1997a) an 21 Frauen mit PMDD und 11 gesunden Kontrollen wurden die Melatoninprofile in der LP und FP verglichen. Bei Frauen mit PMDD wurde in der LP ein signifikant späteres onset der Melatoninsynthese im Vergleich zu FP beobachtet, sowie eine kleinere Fläche unter der Kurve und ein signifikant niedrigerer Mittelwert der Melatoninkonzentration über allen Zeitpunkten. In der vorliegenden Untersuchung konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der FP und LP bei Frauen mit PMDD festgestellt werden. Der Grund hierfür ist möglicherweise die sehr kleine Stichprobe von PMDD-Frauen und der beschränkte Zeitraum, in dem die Melatoninsekretion gemessen wurde.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Parry et al. (2008) werden noch einmal Daten von 12 Frauen mit PMDD und 12 gesunden Kontrollen hinsichtlich onset, offset und Dauer der Melatoninsekretion statistisch analysiert. Hier wurde nachgewiesen, dass in beiden Gruppen in der LP der Melatoninoffset verzögert und die Dauer der Melatoninsynthese länger waren als in der FP.

Da die Fragestellung der vorliegenden Arbeit vorrangig auf die Effekte des blauen Lichtes gerichtet war, wurde bei den Auswertungen der Melatoninverläufe nicht spezifisch der Zeitpunkt des Einsetzens der Melatoninsynthese fokussiert. Außerdem erfolgte bei

allen Studienteilnehmerinnen im Vorfeld eine chronotypische Differenzierung, so dass die habituelle Einschlafzeit bei Frauen, die abends untersucht wurden, zwischen 22:00 und 24:00 Uhr lag. Auf diese Weise konnte vermutet werden, dass in der abendlichen Untersuchungsreihe der Melatonin syntheseonset im gewählten Zeitfenster sichtbar werden wird. Dennoch zeigten typischerweise gerade die Frauen mit PMDD keinen eindeutigen Anstieg der Melatonin synthese im Untersuchungszeitraum 19:00 bis 22:00 Uhr in beiden Zyklusphasen.

Dies könnte sowohl Zeichen für ein verspätetes onset sein, als auch auf eine verringerte Synthese überhaupt hinweisen. In der Zusammenschau vorliegender Literaturdaten und den eigenen Ergebnissen scheint jedoch eine generell verminderte Melatonin synthese beim Vorliegen eines PMDD sehr wahrscheinlich zu sein. Bei Frauen mit PMS wäre die Melatonin synthese dagegen nicht gestört. (Parry et al. (1997a) nimmt an, dass PMDD-Patientinnen ein späteres onset und eine verringerte Melatonin synthese nur in der LP aufweisen.) Weitere Studien an größeren Stichproben sind nötig, um die Befunde einer gestörten Melatoninsekretion bei Frauen mit PMDD zu verifizieren.

#### 6.4.1.2. Effekt des blauen Lichtes

Eine Applikation von blauem Licht für 1 Stunde zwischen 20:30 und 21:30 Uhr führte in keiner der drei Gruppen zu einer deutlichen Reduktion der Melatoninkonzentration, weder im Vergleich zum Melatoninverlauf bei Dunkelheit noch im Vergleich zum Melatoninwert unmittelbar vor der Lichtapplikation. Nur in der Einzelbetrachtung konnten bei einigen Frauen eine leichte Verringerung im Melatoninanstieg, jedoch keine Unterdrückung, beobachtet werden. Dieses Ergebnis war unerwartet, da die verwendete Bestrahlungsstärke von  $12,15 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  nach Literaturangaben zu einer Melatonin suppression führen müsste (Brainard et al. 2001; Lockley et al. 2003; Cajochen et al. 2005).

Bei genauer Analyse dieser Literaturdaten wurde jedoch offensichtlich, dass die Angaben zur Stärke der nächtlichen Melatonin suppression durch monochromatisches blaues Licht nicht einheitlich sind und bei einer Bestrahlungsstärke von  $12,15 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  zwischen 80% und 20% schwanken (Brainard et al. 2001; Thapan et al. 2001; Wright und Lack 2001; Revell und Skene 2007). Insbesondere die unterschiedlichen Verfahren der quantitativen Bestimmung der Melatonin suppression und die variierende Dauer der Lichtexposition erschweren die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen. In der Regel

wird die nächtliche Melatoninsuppression nach Lichtintervention für 0,5 bis 2 Stunden zwischen 0:00 und 3:00 Uhr gemessen.

Für die vorliegende Arbeit ist eine Studie von Cajochen et al. 2005 von besonderem Interesse. Hier wurde, um Effekte einer Lichtexposition auf die Melatoninsekretion zu messen, eine ähnliche Testanordnung wie die vorliegende verwendet. Es wurde blaues Licht (460 nm, 12,1  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) um 21:30 Uhr für 2 Stunden appliziert, wobei die Dunkelphase um 19:30 Uhr begann. Für die Gruppe von 10 untersuchten männlichen Probanden wurde im Vergleich zu Melatoninverläufen in der Kontrollbedingung „Dunkelheit“ eine Abschwächung im Melatoninanstieg gefunden. Interessanterweise stagnierte die Melatoninkonzentration in den ersten 60 Minuten der Lichtexposition auf einem Wert, der der letzten Messung vor Exposition (21:30 Uhr) entsprach, zeigte dann aber für die nächsten 60 Minuten einen Anstieg.

In einer neueren Arbeit, wurde polychromatisches weißes Licht und monochromatisches blaues Licht (479nm) hinsichtlich ihrer Suppression der nächtlichen Melatoninsekretion verglichen und für 30 Minuten individuell unterschiedlich zwischen 23:30 und 1:30 Uhr appliziert (Revell und Skene 2007). Beim blauen Licht (Bestrahlungsstärke 10,4  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) wurde bei den 9 untersuchten männlichen Probanden eine Melatoninsuppression von durchschnittlich 20%, bezogen auf den Melatoninwert unmittelbar vor der Lichtapplikation, gefunden.

In neueren Untersuchungen von Figueiro et al. (2009a;b) gelang eine nächtliche Melatoninsuppression von durchschnittlich 35% nach 1 Stunde mit einer 0,6 x 0,6 x 0,6 m großen Lichtquelle, die mit blauen LEDs (470 nm) bestückt war, auch mit Bestrahlungsstärken von 10  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  (entspricht etwa 10 Lux). Eine höhere Bestrahlungsstärke (50  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) bewirkte im gleichen Zeitraum ein schnelleres, höheres und langanhaltendes Absinken der Melatoninkonzentrationen um etwa 60% bezogen auf den Ausgangswert unmittelbar vor Lichtexposition. Die Untersuchungen in dieser Studie (Figueiro et al. 2009a) erfolgten an 11 älteren Individuen (51-80 Jahre) mit der Fragestellung einer möglichen Verbesserung der Schlafqualität im Alter durch Lichttherapie. In einer anderen Studie dagegen (an jüngeren Probanden im Alter von 21-46 Jahren) konnten die Autoren mit gleichem Gerät und ähnlicher Testanordnung keine Melatoninsuppression bei 10  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  erzeugen. Bei 40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  wurde über eine Suppression von lediglich  $18 \pm 15\%$  berichtet (Figueiro et al. 2009b). Möglicherweise sind diese unter-



schiedlichen Ergebnisse darauf zurückzuführen, dass ältere Menschen eine veränderte retinale Empfindlichkeit haben als jüngere.

Berücksichtigt man die Arbeiten von Cajochen et al. (2005), Revell und Skene (2007) und Figueiro et al. (2009b), so erscheint das Ausbleiben einer eindeutigen Melatonin-suppression in allen drei Untersuchungsgruppen der vorliegenden Studie als nicht mehr so überraschend.

Bei Probanden mit sehr flachen Melatoninanstiegen ist die Messung einer Suppression nach Lichtapplikation methodisch schwierig, wenn der Effekt sehr klein ist. Andererseits muss man wahrscheinlich in diesem speziellen Fall davon ausgehen, dass die trotz Dunkelheit geringe Melatoninsynthese auch auf eine Lichtapplikation nur schwach oder gar nicht reagieren wird.

Die verwendeten binokularen Leuchtdioden zur Erzeugung des blauen Lichtes unterscheiden sich von den in den zitierten Arbeiten verwendeten stationären Lichtquellen, die in der Regel eine größere Leuchtfläche haben. Häufig werden in diesen Studien kurz vor der Lichtapplikation Augentropfen zur Pupillenerweiterung gegeben. Diese Unterschiede in den Testbedingungen könnten die unterschiedlichen Ergebnisse mit bedingen. Interessanterweise hat eine in Australien durchgeführte Studie ein ähnliches Gerät in Form einer Brille, jedoch mit zwei LEDs pro Auge verwendet (Wright und Lack 2001; Wright et al. 2001). Bei einer 10fach höheren Bestrahlungsstärke als in der vorliegenden Untersuchung ( $130 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ), die bei einem Abstand von 13 mm von der Corneafläche einer Beleuchtungsstärke von 2000 Lux entsprach, wurden eindeutige Effekte des blauen Lichtes gefunden.

#### **6.4.2. Akute Wirkung des blauen Lichtes auf die psychische Befindlichkeit**

Bisher wurde blaues Licht nur bei SAD-Patienten getestet. Die beobachteten Effekte waren mit denen des weißen Lichtes vergleichbar (Übersicht: Terman und Terman 2005). Daher wurde bei Frauen mit prämenstruellen Beschwerden eine Befindlichkeitsverbesserung durch das blaue Licht erwartet. Da eine Lichtgabe auch auf gesunde Individuen eine positive Wirkung haben kann (Daurat et al. 1996; Viola et al. 2008), war an-

zunehmen, dass auch Frauen der Kontrollgruppe nach Lichtapplikation eine Besserung der Stimmung erfahren.

In der vorliegenden Studie ging es im Vergleich zu vielen anderen Untersuchungen darum, die akute Wirkung nach nur einer Exposition an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Zyklus zu vergleichen und zu bewerten.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass bei abendlicher Gabe von weißem Licht für 7 bis 14 Tage eine Befindlichkeitsverbesserung bei PMDD-Patientinnen eintritt (Parry et al. 1989 und 1993; Lam et al. 1999; Schwärzler et al. 2001). Auch rotes Licht erzielte eine positive Wirkung bei betroffenen Frauen (Anderson et al. 1997). Zur Bewertung der Befindlichkeit wurden dort unter anderem die HRSD und der BDI verwendet. Da es in der vorliegenden Untersuchung um akute Effekte des blauen Lichtes ging, mussten andere Messinstrumente angewendet werden, die für eine Quantifizierung der aktuellen Stimmungslage und der psychischen Befindlichkeit geeignet waren. Deshalb wurden zwei Fragebögen für Testungen in kurzem Intervall verwendet: die Befindlichkeitsskala nach von Zerssen (Bf-S) und der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF).

Viele frühere Studien haben über einen sofortigen Effekt des weißen Lichtes auf die Wachheit und Aufmerksamkeit berichtet. So führte z.B. eine Exposition mit weißem Licht (1000–1500 Lux) für die ganze Nacht (von 18:00 bis 8:00 Uhr) zur Aktivierung und Verbesserung der Fähigkeit wach zu bleiben (Daurat et al. 1996). In dieser Studie an jungen männlichen Probanden wurde in der ersten Hälfte der Nacht eine deutliche Verbesserung der Wachheit, Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit gemessen, die allerdings in den frühen Morgenstunden dramatisch schlechter wurden. Unter der Vergleichsbedingung Dämmerlicht (50 Lux) nahm die Wachheit von 21:30 bis 6:30 Uhr ab. Blaues Licht scheint eine ähnlich aktivierende Wirkung zu haben (Cajochen et al. 2005; Viola et al. 2008). Cajochen et al. (2005) zeigten, dass sich gesunde Männer bei nächtlichem Licht (von 21:30 bis 23:30 Uhr) der Wellenlänge 460 nm signifikant wacher fühlten als bei Licht von 550 nm oder Dunkelheit. Dieser Effekt trat bereits nach 30 Minuten während der Applikation auf. In den Studien von Viola et al. (2008) wurde unter der

---

Gabe von blau-angereichertem Arbeitslicht eine höhere Konzentrationsfähigkeit und geringere Reizbarkeit der Probanden festgestellt.

Die Wirkung der Testbedingungen auf die Befindlichkeit der untersuchten Probandinnen war in den drei Untersuchungsgruppen sehr heterogen.

#### 6.4.2.1. Kontrollbedingung „kein Licht“

„Kein Licht“ als Kontrollbedingung wurde aus zwei Gründen gewählt. Einerseits diente die experimentelle Dunkelheit zur Bestimmung der individuellen Melatoninprofile. Andererseits sollten die Tests in den abendlichen Stunden nach Abklingen der Anspannung des Tages zeigen, inwieweit die Befindlichkeit von äußeren Testbedingungen beeinflussbar ist und ob diese Effekte gleichermaßen in der LP und FP auftreten. Insbesondere war zu klären, ob ein dreistündiger Aufenthalt in Dunkelheit zur Belastung und Ermüdung oder eher zum Wohlbefinden mit Entspannung führt.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen diesbezüglich deutliche Unterschiede zwischen gesunden Frauen und Frauen mit PMS oder PMDD.

#### 6.4.2.2. Kontrollgruppe gesunde Frauen

Unter der Testbedingung „kein Licht“ zeigte die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen bei gesunden Frauen in beiden Zyklusphasen einen leichten Anstieg der Punktwerte von 19:00 zu 22:00 Uhr an, wobei nur der Anstieg in der LP tendenziell signifikant war. Nach Gabe des blauen Lichtes gab es in beiden Zyklusphasen keine Veränderungen der Punktwerte im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 8). Demzufolge war die anfänglich gute Befindlichkeit nach drei Stunden Dunkelheit im Durchschnitt gedrückt. Von einer eindeutigen Befindlichkeitsbeeinträchtigung durch die Dunkelheit kann man nur in der LP sprechen.

Wurden die 22Uhr-Werte der Bf-S nach jeder Testanordnung miteinander verglichen, so konnte in der LP ein signifikant besseres Endbefinden der gesunden Frauen nach Lichtgabe als nach Dunkelheit gemessen werden.

Auch in den Dimensionen Gut-Schlecht und Ruhe-Unruhe des MDBF war zu verzeichnen, dass sich gesunde Frauen in der LP nach Applikation des blauen Lichtes signifikant besser, ruhiger und gelassener fühlten als vor der Testung (Abb. 9 und 10).

Die Ergebnisse der visuellen Müdigkeitsskala sowie die Wach-Müde-Dimension des MDBF ließen erkennen, dass die gesunden Frauen nach experimenteller Dunkelheit signifikant müder wurden als vorher (Abb. 11 und 12). So nahmen die Punktwerte der WM-Dimension von 19:00 zu 22:00 Uhr um 24-29% ab (Zunahme der Müdigkeit). In der visuellen Müdigkeitsskala nahm der Müdigkeitsgrad gegenüber dem Ausgangswert um 45-46% zu.

Blaues Licht hatte erwartungsgemäß die aufkommende Müdigkeit in der Dunkelheit verdrängt, so dass die Messwerte in der visuellen Müdigkeitsskala und vor allem in der WM-Dimension um 19:00 und 22:00 Uhr sehr ähnlich waren (Abb. 11 und 12).

Die vorliegenden Ergebnisse für die Gruppe gesunder Frauen deuten darauf hin, dass eine höhere Sensibilität für das blaue Licht in der LP bestand. Obwohl die Frauen keine prämenstruellen Beschwerden hatten und zu allen Testtagen gute Befindlichkeiten aufwiesen, scheint die einmalige Gabe des blauen Lichtes von 20:30 bis 21:30 Uhr in der LP aber nicht in der FP Effekte zu zeigen. Über biologische Grundlagen dieser Effekte kann nur spekuliert werden. In der Literatur waren keine Studien zu finden, die die Wirkung des weißen Lichtes auf die Befindlichkeit bei Frauen zu unterschiedlichen Menstruationsphasen untersucht hätten.

Wenn bei Frauen generell eine höhere Sensibilität für das blaue Licht in der LP besteht, könnte die Gabe des blauen Lichtes bei Frauen mit prämenstruellen Beschwerden zur Linderung der psychischen Symptome beitragen.

#### 6.4.2.3. Frauen mit PMS und PMDD

Insgesamt ist die Interpretation der Ergebnisse für Frauen mit prämenstruellen Beschwerden deutlich schwieriger als für die Gruppe gesunder Frauen, da die Aufteilung in zwei Gruppen mit leichten Beschwerden (PMS) und schwerwiegenden psychischen Beschwerden (PMDD) zu sehr kleinen Stichproben geführt hat. Diese Aufteilung war jedoch notwendig. Sie zeigte im Bezug auf die Melatoninprofile (siehe Abschnitt 5.4.1.)

deutliche Differenzen zwischen beiden Gruppen. Die durchgeführte Datenanalyse zur selbst bewerteten Befindlichkeit vor und nach Testung ergab Hinweise, dass auch hier eine getrennte Betrachtung der beiden Gruppen sinnvoll ist. Die häufig fehlende statistische Signifikanz bei Vergleichen war jedoch ausschließlich auf die kleine Fallzahl zurückzuführen. Auf eine Zusammenlegung der beiden Gruppen für statistische Analysen wurde jedoch verzichtet, da sonst die sich andeutenden Unterschiede zwischen PMS und PMDD nicht mehr sichtbar gewesen wären.

In der weiteren Diskussion wird auf die Ergebnisse aus dem MDBF nicht eingegangen, da aus technischen Gründen nicht alle Frauen mit PMS oder PMDD diesen Fragebogen ausgefüllt hatten und die Datenvergleiche somit nur für extrem kleine Gruppen durchgeführt werden konnten.

Zunächst konnte erwartungsgemäß ein signifikant schlechteres Ausgangsbefinden (19-Uhr-Wert) der PMDD-Frauen in der LP im Vergleich zur FP festgestellt werden. Überraschenderweise war dies in der PMS-Gruppe nicht der Fall.

Unter den Testbedingungen war festzustellen, dass sich das Befinden der beiden Untersuchungsgruppen nach drei Stunden Dunkelheit in der FP sehr ähnlich verhielt: es zeichnete sich eine Verschlechterung ab (Abb. 8). Der Anstieg in den Punktwerten auf der Bf-S war jedoch, aufgrund der sehr kleinen Stichproben nur in der PMS-Gruppe signifikant.

Während bei Frauen mit PMS die Auswertung der Bf-S in beiden Zyklusphasen eine Verschlechterung nach drei Stunden Dunkelheit ergab (Abb. 8), hatten Frauen mit PMDD eine signifikant positive Wirkung der Dunkelheit auf ihr Befinden in der LP dokumentiert. Die Stimmungslage wechselte von leicht depressiv um 19:00 Uhr zu normalgedrückt um 22:00 Uhr. Obwohl dieses Ergebnis unerwartet war, scheint es kein Artefakt zu sein. In der Literatur gibt es Belege, dass bei Patienten mit bipolarer Störung und schnellem Phasenwechsel mit absoluter Dunkelheit zwischen 18:00 und 8:00 Uhr eine Stabilisierung des Schlafes und Reduktion der manischen Symptome erzielt werden kann (Wehr et al. 1998; Barbini et al. 2005). Warum nur Frauen mit PMDD positiv auf die Dunkelheit in der LP reagiert haben, muss in weiteren Untersuchungen an größeren Stichproben getestet werden.

Das blaue Licht hatte in der PMDD Gruppe den deutlichsten und stärksten Effekt in der LP gezeigt. Der signifikante Abfall der Punktwerte von stark depressiv zu leicht depressiv in der Bf-S nach Gabe vom blauen Licht spricht dafür, dass bereits nach einmaliger Exposition, akut, eine positive Wirkung erzielt werden kann. Im Vergleich zu der Kontrollbedingung „kein Licht“ war der Effekt deutlich stärker, die prozentuale Reduktion der Punktwerte von 19:00 zu 22:00 Uhr betrug 53% und in der Dunkelheit rund 29%. Dieses Ergebnis könnte man auch als einen zusammengesetzten Effekt aus Wirkung der Dunkelheit (19:00 bis 20:30 Uhr) und des anschließenden blauen Lichtes (20:30 bis 21:30 Uhr) interpretieren. Andererseits hatten auch Frauen mit PMS in der LP vom blauen Licht profitiert, ein Abfall der Scores in der Bf-S von 19:00 zu 22:00 Uhr von ebenfalls rund 53% wurde beobachtet. Die Stimmung änderte sich von leicht depressiv zu gut. Dunkelheit bewirkte in dieser Gruppe eine Verschlechterung der Befindlichkeit.

Die Ergebnisse der visuellen Müdigkeitsskala ließen erkennen, dass alle Probandinnen nach der Testbedingung Dunkelheit müder waren als vorher (Abb. 12). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung bei gesunden Frauen. Zu erwähnen ist jedoch, dass der Müdigkeitsgrad bei Frauen mit PMS und PMDD um 22:00 Uhr in der LP deutlich höher war als bei gesunden Frauen zu diesem Zeitpunkt.

Den Anstieg der Müdigkeit nach experimenteller Dunkelheit in den Abendstunden kann man als eine physiologische Reaktion werten, welche auch zu erwarten war. Der höhere Müdigkeitsgrad bei Frauen mit PMS und PMDD in der LP als Reaktion auf die Dunkelheit scheint jedoch mit ihrer reduzierten Leistungsfähigkeit und schnellen Erschöpfung in Zusammenhang zu stehen. Umso bemerkenswerter war es, dass die Ermüdung in beiden Zyklusphasen durch das blaue Licht erheblich reduziert wurde. Die Messwerte in der visuellen Müdigkeitsskala im Prä- und Posttest wiesen keine signifikanten Unterschiede mehr auf (Abb. 12). In der PMDD-Gruppe (obwohl mit  $n=4$  sehr klein) nahm die Ausgangsmüdigkeit nach Gabe von blauem Licht in der LP nicht zu.

#### 6.4.2.4. Kritische Wertung der beobachteten Befindlichkeitseffekte

Wie in der Einleitung dargelegt, haben einige Studien über die stimmungshobende Wirkung von weißem Licht bei Frauen mit PMDD berichtet (Parry et al. 1989 und 1993, Schwärzler et al. 2001; Lam et al. 1999). Die besondere Schwierigkeit eine geeignete

Kontrollbedingung als Vergleich zum weißen Licht zu finden und die sehr unterschiedlichen Verfahren, wie die Befindlichkeitsverbesserung gemessen wurde, relativieren die Aussagen zur Wirksamkeit des weißen Lichtes bei Frauen mit PMDD (Krasnik et al. 2005). Eventuell liegt der ungenügende Therapieerfolg am Studiendesign. Die Studien mit weißem Licht wählten unterschiedliche Applikationsmodalitäten: Es gab in der LP 7-tägige (Parry et al. 1989 und 1993), 10-tägige (Schwartzler et al. 2001) oder 2-wöchige (Lam et al. 1999) Lichtgaben von 30-40 Minuten (Schwartzler et al. 2001; Lam et al. 1999) beziehungsweise 2 Stunden (Parry et al. 1989 und 1993) in den Abendstunden (18-21:00 Uhr). Anderson et al. (1997) verabreichten das flackernde Rotlicht täglich 15 Minuten lang über 4 Monatszyklen unabhängig von den Beschwerden. Krasnik et al. (2005) halten in ihrer Übersicht den Vergleich von Endzustand nach Kontrollphase versus Endzustand nach Behandlung als die geeignetere Methode die Wirkung des weißen Lichtes zu bewerten. Dies lässt sich nur bedingt auf die vorliegende Studie übertragen, da die akute Wirkung des blauen Lichtes nach einer einmaligen Exposition getestet wurde. Als Kontrollen wurde hier bei jeder Frau die asymptotische FP verwendet sowie die Testbedingung „Dunkelheit“. Und es gab noch eine dritte Kontrolle, die Gruppe gesunder Frauen. Bezogen auf diese Kontrollbedingungen lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen zur akuten Befindlichkeitsbeeinflussung durch das blaue Licht drei vorläufige Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die LP scheint die Zyklusphase bei gesunden Frauen zu sein in der eine besondere Sensibilität für das blaue Licht vorliegt.
2. Zur Testung akuter Lichteffekte könnte „Dunkelheit“ eine geeignete Kontrollbedingung sein, wenn die Lichtapplikation in den Abendstunden erfolgen soll. Diese Modalität müsste jedoch noch genauer untersucht werden.
3. Bei Frauen mit PMDD und PMS können nach einer einmaligen Exposition mit blauem Licht deutliche positive Effekte auf die selbstbewertete Befindlichkeit in der symptomatischen LP auftreten.

Die hier gewählte Kontrollbedingung „Dunkelheit“ ist sicherlich als kritisch zu betrachten, da einige Untersuchungen gezeigt haben, dass auch Dunkelheit Effekte auf das Befinden psychiatrischer Patienten hat (Wehr et al. 1998; Barbini et al. 2005). In Zu-

sammenschau der Literatur scheint „Dunkelheit“ jedoch im Vergleich zu anderen Kontrollbedingungen wie z.B. rotes Licht, welches in einigen Studien ebenfalls positive Effekte zeigte (Anderson et al. 1997; Parry et al. 1993), die bessere Kondition zu sein, welche einer Nullintervention am nächsten kommt. Die Ergebnisse der gesunden und der PMS-Frauen in dieser Arbeit geben zumindest Anhaltspunkte dafür, dass Dunkelheit als eine Vergleichsbedingung geeignet sein könnte, um die Wirkung einer Lichtapplikation in den Abendstunden zu bewerten.

Obwohl vom blauen Licht eine hohe therapeutische Wirkung erwartet wird, könnte die einmalige Gabe natürlich nicht ausreichen, um die Befindlichkeit der Frauen mit prämenstruellen psychischen Beschwerden auch langfristig zu verbessern. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann jedoch geschlussfolgert werden, dass eine abendliche Exposition mit blauem Licht geringer Bestrahlungsstärke rasch zu einer Befindlichkeitsverbesserung in der LP führt. Besonders stark war dieser Effekt bei Frauen mit PMDD ausgeprägt. Es ist jedoch festzustellen, dass die Befindlichkeitsbesserung nicht mit einer Veränderung in der Melatoninsekretion assoziiert war. Die erwartete Melatoninsuppression nach Lichtexposition wurde in keiner der untersuchten Gruppe beobachtet. Grund hierfür war wahrscheinlich die äußerst geringe Bestrahlungsstärke der verwendeten LEDs. Dieses Ergebnis kann man als einen Hinweis darauf deuten, dass beim blauen Licht nicht unbedingt hohe Bestrahlungsstärken notwendig sind, um positive Effekte auf die Psyche zu erzeugen.



## **6.5. Die morgendliche Testreihe**

Die 4 am Morgen getesteten Frauen wurden mittels des D-MEQ als Abendtypen identifiziert. Sie waren für eine abendliche Testung nicht geeignet, da in dem untersuchten Zeitfenster keine Anstiege der Melatoninkonzentration zu erwarten waren.

### **6.5.1. Melatoninkonzentrationen**

Wie die Abbildung 14 zeigt, war die Melatoninkonzentration um 8:00 Uhr früh bei allen vier Frauen erheblich erhöht. Bei Normal- und Morgentypen schwankte die Melatoninkonzentration zu diesem Zeitpunkt zwischen 9 und 20 ng/ml im Plasma. Im sich anschließenden Zeitintervall konnte zunächst einmal bei allen Probanden ein natürlicher Abfall der Melatoninkonzentrationen von 8:00 zu 11:00 Uhr beobachtet werden. Ob die Gabe von blauem Licht (8.30 bis 9:30 Uhr) diesen Abfall beschleunigt hat, lässt sich kaum eruieren. Beim Abendtyp setzt die Melatoninsynthese sehr spät ein und hört auch später auf als bei Normal- und Morgentypen. Zum Zeitpunkt der Lichtgabe ist die Melatoninsynthese wahrscheinlich bei allen vier Frauen beendet, so dass eine Beeinflussung der Synthese durch das blaue Licht eher unwahrscheinlich ist.

Auf die Melatonin-Verläufe in der FP und LP wird hier nicht weiter eingegangen, da jeder einzelne Fall gesondert diskutiert werden müsste.

### **6.5.2. Befindlichkeiten**

Der Abendtyp ist am Morgen sehr müde und unmotiviert, denn seine aktive Phase beginnt erst am Nachmittag beziehungsweise in den Abendstunden. Dies spiegelt sich auch in den hohen Punktwerten der Bf-S für den Zeitpunkt 8:00 Uhr wieder, die bei allen vier Frauen mit Punktwerten von über 30 in der LP auf eine stark depressive Stimmungslage hindeutete (Abb. 15). Auch die visuelle Müdigkeitsskala in Abb. 16 zeigte zu allen Testungen einen erhöhten Müdigkeitsgrad bei Probandin Nr. 21 (PMS) und Nr. 26 und 30 (beide PMDD) an. Eine deutlich bessere Befindlichkeit um 11:00 Uhr steht wahrscheinlich in Beziehung zum höheren Grad der Wachheit. Jetzt wären die Frauen besser in der Lage, die Anforderungen des Alltages zu meistern. Durch diesen endogen vorgegeben Rhythmus ist es schwer eine Lichtwirkung auszumachen.

Von einer Einzelfalldiskussion wird Abstand genommen. Eine allgemein gültige Aussage kann aus den Daten dieser 4 Fälle nicht getroffen werden. Es war jedoch zu erkennen, dass die morgendliche Exposition mit blauem Licht im Vergleich zur Kontrollbedingung bei diesen 4 Frauen keine Steigerung der natürlichen Befindlichkeitsbesserung mit der Tageszeit bewirkt hat. Auch das Nachlassen der Müdigkeit wurde durch das blaue Licht nicht beeinflusst.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei Abendtyp-Frauen mit PMS oder PMDD eine morgendliche einmalige Exposition blauen Lichtes wahrscheinlich nicht zur Beschleunigung der natürlich ablaufenden Befindlichkeitsbesserung führt. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob bei Normal- und Morgentypen eine Exposition mit blauem Licht in den Morgenstunden ein anderes Ergebnis zeigt. Parry et al. stellten 1989 und 1993 Verbesserungen des Befindens bei PMDD-Frauen in der LP nach morgendlichem weißem Licht, das für 7 Tage appliziert wurde, fest.

Über einen aktivierenden Effekt von Lichtquellen mit blau angereicherterem weißem Licht, die in Büroräumen für 8 Wochen angebracht wurden, hat eine Studie von Viola et al. (2008) berichtet.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Ergebnissen der morgendlichen Untersuchungsreihe an Abendtyp-Frauen zwei Schlussfolgerungen:

1. Bei Lichttherapie-Studien ist es wichtig den Chronotyp der Studienteilnehmer genau zu bestimmen. Abendtypen und Morgentypen müssen in solchen Studien getrennt untersucht werden.
2. Ob eine abendliche oder morgendliche Lichtapplikation die Befindlichkeit bei Frauen signifikant verbessert, hängt vielleicht in großem Maße auch vom Chronotyp ab.

## **6.6. Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Arbeit wurden mögliche Nebenwirkungen nach der Lichtintervention registriert. Die Dokumentation erfolgte in Form einer freien Schilderung durch die Probanden ohne genaue Quantifizierung.

Während der Lichtapplikation und unmittelbar danach wurde vor allem von Ermüdungserscheinungen der Augen berichtet. Visuelle Artefakte wie Blendeffekte oder farbliche Kontraste im Auge wurden als weniger störend empfunden. Diese waren innerhalb weniger Minuten reversibel und wurden als Gewöhnungseffekt interpretiert. Ähnliche Beschwerden beobachteten Levitt et al. (1993) nach morgendlicher Gabe von weißem Licht.

In der vorliegenden Untersuchung klagten am Folgetag einige Probandinnen über Kopfschmerzen. Auch in vielen Studien mit weißem Licht trat diese Nebenwirkung auf, welche zum Teil sogar zum Therapieabbruch führte (Levitt et al. 1993; Özkan und Arik 1994; Terman und Terman 1999). Da es sich in der vorliegenden Untersuchung um PMDD-Probandinnen handelte und der Kopfschmerz in der LP auftrat, kann nicht differenziert werden, inwiefern dies mit dem Licht in Verbindung steht oder Ausdruck der Erkrankung ist. Özkan und Arik (1994) stellten in ihren Studien nicht nur eine Kopfschmerzinzidenz von 28% unter Lichttherapie sondern auch ein Sistieren der vorhandenen Kopfschmerzen bei 37% der Patienten mit SAD fest. Auch dieser scheinbar lindernde Effekt des Lichtes konnte in der vorliegenden Arbeit bei drei Probandinnen beobachtet werden. Die von Terman und Terman (1999) beschriebene innere Anspannung und Überaktivität vor allem nach morgendlichem weißen Licht in einer Therapiestudie über 10-14 Tage konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls in der abendlichen Testreihe verifiziert werden.

Auch wenn davon auszugehen ist, dass tägliche Lichtexpositionen über Wochen sicherlich zu mehr Nebenwirkungen führten und diese auch eine Abhängigkeit von der Bestrahlungsstärke haben könnten, sind aus der Literatur bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt. Die in dieser Studie verwendete Bestrahlungsstärke war gering und die aufgetretenen Nebenwirkungen nach einer einmaligen Exposition tolerabel. Für weitere Untersuchungen wäre eine systematische Erfassung von Nebenwirkungen mit Hilfe von Fragebögen sicherlich sinnvoll.

## **6.7. Auswahl der Probandinnen**

Zum Schluss der Diskussion soll noch einmal auf das Auswahlverfahren der Studienteilnehmerinnen und ihre diagnostische Zuordnung eingegangen werden.

Da die Aushänge zur Rekrutierung vor allem in der Klinik angebracht wurden, entstand eine gewisse Selektion: Es handelte sich bei einem Großteil der Probandinnen um medizinisches Personal oder Medizinstudenten.

Obwohl die Kenntnis des Chronotyps eine wichtige Voraussetzung für die Studie war, erwies sich die Zuordnung nicht immer als zuverlässig. Einige der Frauen beaufsichtigten zu Hause kleine Kinder und berichteten dementsprechend über Veränderungen ihrer Schlaf-Wach-Rhythmen. Für folgende Studien sollte regelmäßig ein morgendlicher Melatoninwert bestimmt werden, um so eine sichere Einordnung in Morgen- oder Abendtyp zu ermöglichen.

In den meisten Studien (Parry et al. 198, 1993, 1997a; Oprendek et al. 1994). erfolgte die Auswahl der Probandinnen auf der Grundlage von Depressions-Skalen (z.B. HRSD und BDI) und Menstruationstagebüchern. Schwärzler und Hautzinger (2002) konnten zeigen, dass es sich trotz subjektiver prämenstrueller Beschwerden häufig nicht um ein PMS handelt, sondern um eine Überlagerung anderer organischer Störungen. Nur in 4% der Fälle waren in dieser Studie die Beschwerden eindeutig und so stark ausgeprägt, dass man ein PMDD diagnostizieren konnte. Der DRSP erwies sich hierbei als ein sehr gutes Hilfsmittel zur Differenzierung.

In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, alle Frauen mit und ohne prämenstruelle Beschwerden diagnostisch umfassend zu charakterisieren. Dabei wurde nicht nur eine psychiatrische Exploration durchgeführt sondern auch die empfohlenen Messinstrumente wie z.B. der DRSP verwendet. Daher war es möglich Frauen mit einem leichten PMS von einem schwerwiegendem PMDD zu unterscheiden.

Im Vergleich zu anderen publizierten Studien, die in Ihren Untersuchungen ebenfalls nur wenige Probandinnen einschlossen (mindestens 15 (Clayton et al. 2006) bis maximal 32 Probandinnen (Parry et al. 1997a)), ist die vorliegende Untersuchung an insgesamt 33 Frauen durchaus repräsentativ. Andererseits war die Größe der PMS- und PMDD-

---

Gruppen letztendlich doch zu gering, um die vorliegenden Ergebnisse in jeden Fall statistisch abzusichern. Eine Aufteilung in PMS und PMDD hat sich jedoch als nützlich erwiesen, da sich offensichtlich leichte und schwere Formen der prämenstruellen Beschwerden bezüglich der abendlichen Melatoninverläufe unterscheiden.

Da sich die durchgeführte Untersuchung über einen längeren Zeitraum erstreckte, war auch die Frage nach möglicher saisonaler Abhängigkeit bei den Lichteffekten zu stellen. Die Untersuchungen am Abend erfolgten sowohl im Sommer als auch im Winter (5/2007 bis 3/2008), die morgendlichen Untersuchungen nur im Winter (10/2007 bis 2/2008). Es ergaben sich keine erkennbaren Unterschiede zwischen Probandinnen, die im Sommer und jenen, die im Winter untersucht wurden. Dieses Ergebnis entspricht möglicherweise der Beobachtung von Pradeep et al. (1999), wonach es keinen Unterschied im Ansprechen von Melatonin auf weißes Licht (200 Lux, appliziert zwischen 24:00 und 1:00 Uhr) in verschiedenen Jahreszeiten gab.

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung sollte prüfen, inwieweit die einmalige Gabe blauen Lichtes einer Bestrahlungsstärke von  $12,1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  die Befindlichkeit gesunder Frauen und Frauen mit prämenstruellen Beschwerden in der Lutealphase verbessert und ob der Effekt mit einer Melatoninsuppression in Beziehung steht. Aufgrund der Literaturdaten war ein schnelles Eintreten positiver Effekte auf die Befindlichkeit und eine Suppression der Melatoninsynthese zu erwarten.

Die Studie erstreckte sich für jede der 33 Teilnehmerinnen über mindestens drei aufeinander folgende Menstruationszyklen. Die prospektive Erfassung der psychischen und körperlichen Befindlichkeit mit täglicher Dokumentation (Daily Record of Severity of Problems von Endicott und Harrison (2004) und ein Tagebuch nach Sonntag (2006)) diente zur Absicherung der Diagnosen PMDD ( $n=7$ ), PMS ( $n=7$ ) oder asymptomatisch ( $n=19$ ). Weitere Charakteristika der Stichproben wie Chronotyp, sowie soziale Aktivitäten und Stimmungslage in beiden Zyklusphasen wurden verglichen.

Für alle Probandinnen wurden Befindlichkeitsänderungen unter drei Testbedingungen erfasst. Jede Probandin wurde sowohl in der Lutealphase (Tag 19-28) als auch in der Follikularphase (Tag 5-12) an jeweils zwei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Die Follikularphase diente als Kontrolle. Bei Frauen, die als Morgen- oder Normaltyp eingestuft wurden, erfolgte die Testung in den Abendstunden. Der Testtag 1 („kein Licht“ = Raumbelichtung  $< 50 \text{ Lux}$  von 19:00 bis 22:00 Uhr) diente als eine zweite Kontrolle. Am Testtag 2 erfolgte nach 1,5 Stunden „kein Licht“ die Exposition mit blauem Licht (20:30 bis 21:30 Uhr). Die Befindlichkeit vor (19:00 Uhr) und am Ende jeder Sitzung (22:00 Uhr) wurde mittels Fragebögen von den Probandinnen selbst bewertet. An allen Testtagen erfolgte alle 30 Minuten eine Blutabnahme zur Bestimmung der Melatoninkonzentration. 4 Frauen, die als Abendtypen identifiziert wurden, wurden in den Morgenstunden (8:00 bis 11:00 Uhr) getestet.

---

Zur Bewertung der Befindlichkeitsänderung wurde der Befindlichkeitsfragebogen nach v. Zerssen (Bf-S) und der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen nach Steyer et al. (MDBF), sowie eine Analogskala für Müdigkeit verwendet.

Die abendlichen Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Der Anstieg der Melatoninkonzentrationen von 19:00 zu 22:00 Uhr war in der Testbedingung „kein Licht“ in beiden Zyklusphasen in der PMDD-Gruppe signifikant flacher als in der gesunden Kontroll- bzw. PMS-Gruppe. Dies könnte sowohl Zeichen für ein verzögertes onset der Melatoninsynthese sein, als auch auf eine verringerte Syntheseleistung über allen Zeiten hinweisen. Da dieses Ergebnis die Beobachtung einer früheren Untersuchung an Frauen mit PMDD (Parry et al. 1997a) im Hinblick auf die Lutealphase bestätigt, kann vermutet werden, dass der ausgesprochen flache Anstieg der Melatoninkonzentration in den Abendstunden bei PMDD als ein Biomarker für diese Störung verwendet werden könnte.
2. Eine Exposition mit blauem Licht hat in keiner der drei Untersuchungsgruppen (Gesund, PMS und PMDD) zu einer deutlichen Reduktion der Melatoninkonzentration weder im Vergleich zum Melatoninverlauf bei Dunkelheit noch im Vergleich zum Melatoninwert unmittelbar vor der Lichtapplikation geführt. Theoretisch wäre eine Melatoninsuppression nach Applikation des blauen Lichtes zu erwarten gewesen. Die verwendeten binokularen Leuchtdioden zur Erzeugung des blauen Lichtes hatten jedoch mit  $12,1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  eine sehr geringe Bestrahlungsstärke. Andererseits dürfte die Messung einer Suppression nach Lichtapplikation methodisch schwierig sein, wenn der Melatoninanstieg sehr flach verläuft (wie bei Frauen mit PMDD). In diesem speziellen Fall muss man wahrscheinlich davon ausgehen, dass die trotz Dunkelheit geringe Melatoninsynthese auch auf eine Lichtapplikation akut nur schwach oder gar nicht reagieren wird.
3. Obwohl asymptotischen Frauen keine ausgeprägten prämenstruellen Beschwerden hatten und zu allen Testtagen gute Befindlichkeitswerte zeigten, konnte ein signifikant besseres Endbefinden um 22:00 Uhr nach Applikation des

blauen Lichtes als nach der Kontrollbedingung „Dunkelheit“ nur in der Lutealphase beobachtet werden. Dieses Ergebnis könnte als ein Hinweis auf eine generell höhere Sensibilität der Frauen für das blaue Licht in der zweiten Zyklushälfte gedeutet werden.

4. Das blaue Licht hatte in der PMDD-Gruppe den deutlichsten und stärksten Effekt auf die Befindlichkeit in der Lutealphase gezeigt. Der signifikante Abfall der Punktwerte von stark depressiv zu leicht depressiv in der Bf-S nach Gabe vom blauen Licht spricht dafür, dass bereits nach einmaliger Exposition, akut, eine positive Wirkung erzielt werden kann. Auch Frauen mit PMS hatten in der Lutealphase von dem blauen Licht profitiert. Die Stimmung änderte sich von leicht depressiv (19:00 Uhr) zu gut (22:00 Uhr).
5. Während bei gesunden Frauen und Frauen mit PMS drei Stunden Dunkelheit zu einer Verschlechterung der Befindlichkeitsscores (nicht signifikant bei asymptomatischen Frauen und signifikant bei Frauen mit PMS) an allen Testtagen führte, konnte bei Frauen mit PMDD eine signifikante positive Wirkung der Dunkelheit auf die Befindlichkeit nur in der Lutealphase festgestellt werden. Abgesehen von diesem speziellen Fall der Frauen mit PMDD in der Lutealphase, könnte Dunkelheit eine geeignete Kontrollbedingung für Lichtexpositionen in den Abendstunden sein. Hier sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.
6. Die visuelle Müdigkeitsskala zeigte an, dass alle Probandinnen nach der Testbedingung Dunkelheit um 22:00 Uhr müder waren als vor Beginn der Testung um 19:00 Uhr. Der Müdigkeitsgrad bei Frauen mit PMS und PMDD war um 22:00 Uhr in der Lutealphase deutlich höher als bei gesunden Frauen zu diesem Zeitpunkt. Die Ermüdung wurde in beiden Zyklusphasen durch das blaue Licht erheblich reduziert.



Auf Grund der kleinen PMS- und PMDD-Stichproben sowie hoher individueller Variabilität bei den untersuchten Parametern kann die vorliegende Untersuchung lediglich als eine Pilotuntersuchung eingestuft werden. Sie hat Hinweise auf eine mögliche positive Wirkung des blauen Lichtes auf die Befindlichkeit der Frauen in der Lutealphase nach einer einmaligen Applikation in den Abendstunden geliefert. Da eine eindeutige Melatonin-suppression in keiner der untersuchten Gruppen beobachtet wurde, scheinen die Effekte auf die Befindlichkeit nicht direkt mit dem Melatonin in Zusammenhang zu stehen. Diese Pilotstudie diene der Erprobung eines bestimmten Studiendesigns, welcher später für vertiefende Therapiestudien bei Frauen mit PMDD in einer modifizierten Form verwendet werden könnte.

## **8. Literaturverzeichnis**

### **8.1. Zeitschriften**

Ackermann K, Stehle JH. Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):369-79.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual syndrome. *ACOG Practice Bulletin* 2000; 15.

Anderson DJ, Legg NJ, Ridout DA. Preliminary trial of photic stimulation for premenstrual syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(1):76-9.

Ashby CR, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD, Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:225-233.

Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav.* 1991;50(3):583-8.

Barbini B, Benedetti F, Colombo C et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2005;7(1):98-101.

Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patient with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1985,71:319-330.

Berga SL, Yen SS. Circadian pattern of plasma melatonin concentrations during four phases of the human menstrual cycle. *Neuroendocrinology.* 1990;51(5):606-12.

Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295(5557):1070-3.

Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine* 2005;27:179-188.

Boivin DB, James FO. Light treatment and circadian adaptation to shift work. *Ind Health.* 2005;43(1):34-48.

- 
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001; 21:6405-6412.
- Brainard GC, Hanifin JP. Photons, clocks, and consciousness. *J Biol Rhythms*. 2005;20(4):314-25.
- Branchey L, Weinberg U, Branchey M, Linkowski P, Mendlewicz J. Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 1982;8(5):225-32.
- Brown R, Kocsis JH, Caroff S et al. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry*. 1985;142(7):811-6.
- Brzezinski A, Lynch HJ, Seibel MM, Deng MH, Nader TM, Wurtman RJ. The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(5):891-5.
- Brun J, Claustrat B, David M. Urinary melatonin, LH, oestradiol, progesterone excretion during the menstrual cycle or in women taking oral contraceptives. *Acta Endocrinol*. 1987;116(1):145-9.
- Cagnacci A, Soldani R, Laughlin GA, Yen SS. Modification of circadian body temperature rhythm during the luteal menstrual phase: role of melatonin. *J Appl Physiol*. 1996 Jan;80(1):25-9.
- Cajochen C, Münch M, Kobiacka S et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1311-6.
- Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(6):761-8.
- Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry*. 1984;19(8):1215-28.

- Clayton AH, Keller AE, Leslie C, Evans W. Exploratory study of premenstrual symptoms and serotonin variability. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:51-57.
- Collins A, Eneroth P, Landgren BM. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1985;47:512-527.
- Crasson M, Kjiri S, Colin A et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1-12.
- Dalton K, Greene R. The premenstrual syndrom. *Br Med J* 1953;1:1007.
- Daurat A, Foret J, Touitou Y, Benoit O. Detrimental influence of bright light exposure on alertness, performance, and mood in the early morning. *Neurophysiol Clin*. 1996;26(1):8-14.
- Delfs TM, Baars S, Fock C, Schumacher M, Olcese J, Zimmermann RC. Sex steroids do not alter melatonin secretion in the human. *Hum Reprod*. 1994;9(1):49-54.
- Dinan TG, O'Keane V. The premenstrual syndrome: a psychoneuroendocrine perspective. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5(1):143-65.
- Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1995;12(2):167-76.
- Figueiro MG, Bierman A, Bullough JD, Rea MS. A personal light-treatment device for improving sleep quality in the elderly: dynamics of nocturnal melatonin suppression at two exposure levels. *Chronobiol Int*. 2009a;26(4):726-39.
- Figueiro MG, Bierman A, Plitnick B, Rea MS. Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night. *BMC Neurosci*. 2009b 27;10:105.
- Figueiro MG, Rea MS, Boyce P, White R, Kolberg K. The effects of bright light on day and night shift nurses' performance and well-being in the NICU. *Neonatal Intens Care* 2001;14(1):29-32.
- Frank R. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053-1057.

- 
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):932-9.
- Freeman EW, Sondheimer SJ, Polansky M, Garcia-Espagna B. Predictors of response to sertraline treatment of severe premenstrual syndromes. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(8):579-84.
- Glickman G, Byrne B, Pindes C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry*. 2006;59(6):502-7.
- Griefahn B, Bröde P, Remer T, Blaszkewicz M. Excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate (6-OHMS) in siblings during childhood and adolescence. *Neuroendocrinology* 2003; 78:241-243.
- Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):123-30.
- Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? *CNS Drugs*. 2006;20(7):523-47.
- Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of circadian time. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):812-9.
- Honma K, Honma S, Wada T. Phase-dependent shift of free-running human circadian rhythms in response to a single bright light pulse. *Experientia*. 1987;43(11-12):1205-7.
- Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med*. 1988;33(4):340-6.
- Karbownik M, Lewiski A, Reiter RJ. Anticarcinogenetic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:735-753.

- Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*. 2003;549(Pt 3):945-52.
- Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *J Biol Chem*. 2007;282(7):4233-7.
- Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW: Medically Unexplained Syndromes Study Group. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:658-61.
- Kripke DF, Risch SC, Janowsky D. Bright white light alleviates depression. *Psychiatry Res*. 1983;10(2):105-12.
- Kripke DF, Youngstedt SD, Rex KM, Klauber MR, Elliott JA. Melatonin excretion with affect disorders over age 60. *Psychiatry Res*. 2003;118(1):47-54.
- Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res*. 1999;86(3):185-92.
- Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(4):650-2.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-1269.
- Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4502-5.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:177-195.
- McEnany GW, Lee KA. Effects of light therapy on sleep, mood, and temperature in women with nonseasonal major depression. *Issues Ment Health Nurs*. 2005;26(7):781-94.
- Melyan Z, Tarttelin EE, Bellingham J, Lucas RJ, Hankins MW. Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature* 2005;433(7027):741-5.

- 
- Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994;32(1):37-44.
- Newman LA, Walker MT, Brown RL, Cronin TW, Robinson PR. Melanopsin forms a functional short-wavelength photopigment. *Biochemistry.* 2003;42(44):12734-8.
- O'Brien PM, Symonds EM. Prolactin levels in the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;98(4):306-8.
- Oprendek TS, Parry BL, Brown SA. Differential reduction of late luteal phase dysphoric disorder as a function of light therapy. *J Women Hzealth* 1994;3:115-24.
- Oren DA, Wisner KL, Spinelli M et al. An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):666-9.
- Özkan A, Arik AC. Side effects related to light therapy in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1994;151(5):784.
- Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB, Jegla T. Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science.* 2005;307(5709):600-4.
- Parry BL, Berga SL, Kripke DF et al. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1139-1146
- Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Klauber MR, Resnick A. Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *J Biol Rhythms.* 1997a;12(1):47-64.
- Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Sependa PA, Kripke DF, Gillin JC. Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146(9):1215-7.
- Parry BL, Hauger R, Lin E et al. Neuroendocrine effects of light therapy in late luteal phase dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 1994;36(6):356-64.
- Parry BL, Mahan AM, Mostofi N, Klauber MR, Lew GS, Gillin JC. Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder: an extended study. *J Psychiatry.* 1993;150(9):1417-9.

- Parry BL, Meliska CJ, Martínez LF et al. Late, but not early, wake therapy reduces morning plasma melatonin: relationship to mood in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatry Res.* 2008;161(1):76-86.
- Parry BL, Udell C, Elliott JA et al. Blunted phase-shift responses to morning bright light in premenstrual dysphoric disorder. *J Biol Rhythms.* 1997b;12(5):443-56.
- Partonen T, Lönnqvist J. Bright light improves vitality and alleviates distress in healthy people. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):55-61.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005;72(6):414-21.
- Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33(4):291-301.
- Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, Scheft H, Zlotnick C, Brown WA. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(4):261-6.
- Pradeep JN, Graham DB, Trevor RN. Melatonin Sensitivity to Dim White Light in Different Seasons. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999(14):53-58.
- Praschak-Rieder N, Willeit M, Neumeister A et al. Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 2001;63(1-3):239-42.
- Qiu X, Kumbalasingam T, Carlson SM et al. Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature.* 2005;433(7027):745-9.
- Rapkin AJ, Chang LC, Reading AE. Tryptophan loading test in premenstrual syndrome. *J Obstet Gynecol* 1989;10;140-144.
- Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987;70(4):533-7.
- Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(5):455-63.



- 
- Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):429-45.
- Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Qi W. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. *Proc West Pharmacol Soc*. 1998b;41:229-36.
- Reiter RJ. Oxidative Damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998a;56:359-384.
- Revell VL, Skene DJ. Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiol Int*. 2007;24(6):1125-37.
- Robinson RL, Swindle RW. Premenstrual symptom severity: impact on social functioning and treatment-seeking behaviors. *J Womens Health Gen Based Med*. 2000;9(7):757-68.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007;11(6):429-38.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003;18(1):80-90.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(1):72-80.
- Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. IX. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;489:558-567.
- Schwärzler B, Ackermann K, Hautzinger M. Wirkt Lichttherapie bei der Prämenstruellen Dysphorischen Störung? *Geburtsh Frauenheilk* 2001;61:983-988.
- Schwärzler B, Hautzinger M. Die prämenstruelle dysphorische Störung. *Der Nervenarzt* 2002;1:65-70.
- Sher L, Matthews JR, Turner EH, Postolache TT, Katz KS, Rosenthal NE. Early response to light therapy partially predicts long-term antidepressant effects in patients with seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(4):336-8.

- Shibui K, Uchiyama M, Okawa M et al. Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry*. 2000;48(11):1062-8.
- Sonntag B. Dysmenorrhö und Prämenstruelles Syndrom. *Geburtsh Frauenheilk* 2006;66:R26-R44.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res* 2005;7:293-318.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138-51.
- Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ, Hays SE, Rubin RT. Plasma prolactin and severe premenstrual tension. *Psychoneuroendocrinology* 1984;9(1):29-35.
- Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003 Aug;6(3):203-9.
- Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J Womens Health* 2006;15(1):57-69.
- Strong RE, Marchant BK, Reimherr FW, Williams E, Soni P, Mestas R. Narrow-band blue light treatment of seasonal affective disorder in adults and the influence of additional nonseasonal symptoms. *Depress Anxiety* 2009;26(3):273-8.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001;22(3):192-8.
- Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness / eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res*. 1999;8(4):291-5.
- Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, Weinman ML. Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology*. 1984;12(1):16-8.
- Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(11):799-808.

- 
- Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr*. 2005;10(8):647-63.
- Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Jan;58(1):69-75.
- Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*. 2001 15;535(Pt 1):261-7.
- Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA. A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry*. 1988;152:260-5.
- Tricoire H, Moller M, Chemineau P, Malpoux B. Origin of cerebrospinal fluid melatonin and possible function in the integration of photoperiod. *Reprod Suppl* 2003;61:311-321.
- Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM et al. Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol*. 1994;266(6 Pt 1):E953-63.
- Viola AU, James LM, Schlangen LJ, Dijk DJ. Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scand J Work Environ Health*. 2008;34(4):297-306.
- Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*. 2007;369(9567):1117-29.
- Webley GE, Leidenberger F. The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):323-8.
- Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry*. 1998;43(11):822-8.
- Wehr TA and Wirz-Justice A. Circadian Rhythm Mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiat*. 1982;15: 31-39.

- Wetterberg L, Arendt J, Paunier L, Sizonenko PC, Donselaar W, Heyden T. Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(1):185-8.
- Wirz-Justice A. Beginning to see the light. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(10):861-2.
- Wirz-Justice A, Staedt J. Lichttherapie- nicht nur bei Winterdepression. *Psychiatrie* 2008;1:25-31.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002;32(1):119-32.
- Wright KP Jr, Badia P. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptives on alertness, cognitive performance, and circadian rhythms during sleep deprivation. *Behav Brain Res.* 1999;103(2):185-94.
- Wright HR, Lack LC. Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int.* 2001;18(5):801-8.
- Wright HR, Lack LC, Partridge KJ. Light emitting diodes can be used to phase delay the melatonin rhythm. *J Pineal Res.* 2001;31(4):350-5.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA.* 1997;278(12):983-8.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):492-501.
- Zahradnik HP, Wetzka B, Schuth W. Zyklusabhängige Befindlichkeitsstörungen der Frau. *Gynäkologe* 2000, 33;225-238.

## **8.2. Beiträge aus Handbüchern und Sammelwerken**

Fox SI. Endocrine Glands: Pineal Gland. In: Fox SI. Human Physiology. 7th Edition McGraw-Hill Companies 2002;314-15.

First MB, Tasman A. Mood Disorders: Premenstrual Dysphoric Disorder. In: First MB, Tasman A. DSM-IV-TR Mental Disorders Diagnosis Etiology & Treatment. Verlag Wiley 2004; Chapter 29:785-796.

## **8.3. Quellen zu den Fragebögen und Zykluskalendern**

Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. Eur Neuropsychopharmacol. 1997;7 Suppl 1:57-70.

Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness Questionnaires von Horne und Östberg. Somnologie 2001;Vol.5 no.2:97-100.

Endicott J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP). 2004.

Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. Arch Womens Ment Health. 2006 Jan;9(1):41-9.

Horne JA, Oestberg O. MEQ. Int J Chronobiol 1976;4:97-110.

Sonntag B. Patiententagebuch. In: Dysmenorrhö und Prämenstruelles Syndrom. Geburtsh Frauenheilk 2006;66:R29-R44.

Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Hogrefe Göttingen 1997.

Von Zerssen D unter Mitarbeit von Koeller DM. Die Befindlichkeitsskala. Beltz Test Gesellschaft mbH Weinheim 1976.

Zung WWK. A Self-Rating Depression Scale. Arch Gen Psychiatry 1965;12:63-70.

#### **8.4. Sonstige Quellen**

Roenneberg T. Der mysteriösen Adoleszenz auf der Spur. Chronotypen verändern sich systematisch im Alter. [http://www.uni-muenchen.de/einrichtungen/zuv/uebersicht/komm\\_presse/verteiler/presseinformationen/2005/998.html](http://www.uni-muenchen.de/einrichtungen/zuv/uebersicht/komm_presse/verteiler/presseinformationen/2005/998.html) 2004.

Splett T. Die wissenschaftliche Forschung zu den menstruationsabhängigen psychischen Erkrankungen in der deutschen Psychiatrie bis 1945 unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten des Freiherrn Richard von Krafft-Ebings. 2000 unveröffentlicht.

Stahl GE. De affectibus periodicis. Dissertationsschrift 1702, Halle an der Saale.

## **9. Anhang**

### **9.1. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Katharina Stark, an Eides Statt, die vorgelegte Arbeit selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst zu haben. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel, sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

---

## **9.2. Lebenslauf**

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



### **9.3. Danksagung**

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, ohne die die Planung, die Durchführung und vor allem die Vollendung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Franke für die Unterstützung bedanken. Die stets fachliche Beratung und konstruktive Kritik haben wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Ein großes Dankeschön außerdem an Professor Uebelhack, für die Initiation dieses relevanten Forschungsthemas und die unkomplizierte Kommunikation.

Vielen Dank überdies an die Laborfachkräfte, namentlich vor allem Frau Kamenzky für eine - unabhängig von der Tageszeit - stets hervorragende Probenauswertung.

Ein Dankeschön auch an Herrn Schewe für die technische Unterstützung.

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