

Aus dem Institut für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel  
der Universität zu Lübeck

Direktoren: Prof. Dr. med. Sebastian M. Meyhöfer (geb. Schmid),

Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

---

**Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf Schlafarchitektur,  
Gedächtniskonsolidierung, Cortisol- und Melatoninspiegel beim Menschen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Annika Maike Holst

aus Bad Segeberg

Hamburg 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Diether Ludwig

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.10.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Sonderzeichen .....	V
1. Einleitung .....	1
1.1. Schlafphysiologie .....	3
1.1.1. Somnographie zur Aufzeichnung von Schlaf.....	3
1.1.2. Die reguläre Schlafarchitektur des Menschen.....	4
1.1.3. Die Regulation des Schlafes.....	6
1.1.3.1. Die circadiane Regulation des Schlafes .....	7
1.1.3.2. Die homöostatische Regulation des Schlafes .....	9
1.2. Artifizielles Licht in der modernen Gesellschaft.....	10
1.2.1. Artifizielles Licht und Schlaf .....	11
1.2.2. Artifizielles Licht und Gedächtnis .....	12
1.2.3. Artifizielles Licht und Hormone .....	12
1.2.3.1. Melatonin .....	13
1.2.3.2. Cortisol.....	14
1.3. Circadiane Disruption und metabolische Veränderungen .....	15
1.4. Ziele und Fragestellung .....	16
2. Methodik .....	17
2.1. Probanden .....	17
2.2. Studiendesign und Versuchsanordnung.....	18
2.3. Aufzeichnung und Auswertung des Schlafes .....	21
2.4. Gedächtnistests .....	23
2.5. Hormonbestimmung .....	24
2.6. Statistische Auswertung .....	24
3. Ergebnisse .....	26

3.1. Schlaf .....	26
3.2. Gedächtnis .....	31
3.3. Hormone .....	33
4. Diskussion .....	34
4.1. Schlaf und Schlafqualität .....	34
4.2. Gedächtnisleistung .....	37
4.3. Hormonelle Messungen .....	38
4.4. Limitationen der Studie .....	40
5. Ausblick .....	42
6. Zusammenfassung .....	43
7. Literaturverzeichnis .....	45
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....	58
9. Danksagung .....	59
10. Eigenständigkeitserklärung .....	60
11. Erklärung zum Ethikvotum .....	61
12. Anhang .....	62
12.1. Publikation .....	62
12.2. Genehmigungsschreiben der Ethikkommission .....	63
12.3. Abbildungsgenehmigung .....	64
13. Curriculum Vitae .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American-Academy-Of-Sleep-Medicine
ANOVA	Analysis-Of-Variance
BMI	Body-Mass-Index
Cz	centraler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms
E-Box	Enhancer-Box
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fz	frontaler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms
GSZ	Gesamtschlafenszeit
h	Uhr, Stunde/n (Zeiteinheit)
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Hz	Hertz (Frequenzeinheit)
i.v. GTT	intravenöser Glukosetoleranztest
kcal	Kilocalorie (Maßeinheit Nahrungsenergie)
LED	Light-Emitting-Diode
MA	Movement-Arousal
MCU	Metabolic-Core-Unit
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
N1	Schlafstadium 1
N2	Schlafstadium 2
N3	Schlafstadium 3
n	Anzahl
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
PAL	Paired-Associate-Learning
pg/dl	Picogramm pro Milliliter (Mengeneinheit)
Prozess C	circadiane Regulation des Schlafes
Prozess S	homöostatische Regulation des Schlafes
PSG	Polysomnographie
Pz	parietaler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms
R	Rapid-Eye-Movement

REV	Rev-Erb $\alpha$ und $\beta$
SEM	Standardabweichung
SCN	Nucleus Suprachiasmaticus
Tab.	Tabelle
SWS	Slow-Wave-Sleep
TF	Transkriptionsfaktor/en
VK	Variationskoeffizient
$\mu\text{V}^2$	Mikrovolt zum Quadrat (Einheit der Spektrumintensität)

## Sonderzeichen

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
≤	kleiner gleich
±	plus/minus
α	alpha
β	beta
=	ist gleich
μ	mikro
€	Euro
°C	Grad Celsius
/	pro

## 1. Einleitung

Unsere moderne Gesellschaft ist seit dem Einzug der elektrischen Beleuchtung in den Alltag um das Jahr 1890 einem enormen Wandel unterlegen. So ist die Aussetzung artifizierlicher Lichtquellen und unphysiologischer Beleuchtungszeiten heutzutage nahezu weltweit üblich, beispielsweise im Rahmen von Schichtarbeit oder der Nutzung von elektronischen Geräten wie Fernsehern, Mobiltelefonen und Computern. Es ist eine 24 h-Gesellschaft entstanden, in welcher zu jeder Tages- und Nachtzeit die Möglichkeit besteht diverse Handlungen auszuführen, sei es Schlafen, Essen, Arbeiten oder Einkaufen <sup>1</sup>. Parallel zur fortschreitenden Modernisierung mit einhergehender Zunahme an artifizierlicher Lichtexposition zeigt sich ein globaler Anstieg von Übergewicht und Adipositas sowie metabolischen Erkrankungen <sup>2</sup>. So hat die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den letzten Jahren in Deutschland sowie weltweit kontinuierlich zugenommen <sup>3</sup>. Studien konnten hier einen kausalen Zusammenhang zwischen metabolischen Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes Mellitus und einem gestörten Nachtschlaf aufzeigen <sup>4</sup>. Licht zeigte sich dabei als wesentlicher Einfluss- und Störfaktor auf den Nachtschlaf und die circadiane Rhythmik. So konnte mittels vorgegebener Beleuchtungszeiten eine künstliche Verlängerung der allgemein gültigen 24 h-Tagesrhythmik beim Menschen erzielt werden. Die strenge Vorgabe eines 28 h-Tages vermochte eine Desynchronisierung der circadianen Rhythmik zu induzieren, in dessen Folge ein gestörter Nachtschlaf i.S. einer reduzierten Schlafeffizienz sowie nahezu prädiabetische postprandiale Glukosewerte messbar waren <sup>5</sup>. Weiterhin wurde gezeigt, dass eine nächtliche Lichtexposition von höherer Intensität als 3 Lux bei vergleichbarer üblicher Schlafdauer mit einer signifikanten Erhöhung des Body-Mass-Index (BMI) und des Hüftumfanges einhergeht <sup>6,7</sup>. Aufgrund dessen gilt die fortschreitende Modernisierung durch einen Progress urbaner Lichtverschmutzung sowie artifizierlicher Lichtaussetzung des Menschen als globales Gesundheitsrisiko <sup>8</sup>. Der interessante Zusammenhang zwischen Lichteinfluss und steigenden Prävalenzen lässt eine relevante Einflussnahme vermuten, welche in dieser Arbeit beleuchtet und aufgearbeitet werden soll.

Beachtung wird diesbezüglich bereits in einer Vielzahl von Studien dem Schlaf unter Lichteinfluss und hier insbesondere der Schlafarchitektur gewidmet <sup>9,10</sup>. Obwohl die genauen Funktionen sowie Details der neuronalen und neuroendokrinen Abläufe des Schlafes bis heute noch nicht abschließend erforscht sind, gilt Schlaf dennoch als ein Grundbedürfnis vieler Lebewesen inklusive des Menschen <sup>11</sup>. So wurde bereits früh konstatiert, gestörter Schlaf führe

zu Veränderungen der Schlafarchitektur, was wiederum mit Defiziten der Schlafqualität und Schlaferholbarkeit einhergeht<sup>12</sup>. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Schlafmangel eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung hervorruft<sup>13</sup>. Darüber hinaus verspricht die Betrachtung von Hormonspiegeln unter dem Einfluss artifiziellen Lichtes weitere Erkenntnisse. Denn wie viele andere endokrine Funktionen des humanen Organismus unterliegt auch der Schlaf einer hormongesteuerten circadianen Rhythmik. Diese wird durch einen Feedback-Mechanismus gesteuert, welcher maßgeblich von der äußeren Lichtexposition abhängt<sup>6</sup> (s. 1.1.3.1.). Elementarer Bestandteil jenes Mechanismus ist das Neurohormon Melatonin. Dieses wird verstärkt während der Dunkelheit von der Epiphyse sezerniert und vermittelt so Informationen über die tägliche Abfolge von Hell- und Dunkelphasen an weitere Körperstrukturen, was die tageszeitangepasste Aktivität von Körperfunktionen ermöglicht. Durch Koordinierung dieser Vorgänge entfaltet Melatonin seine Wirkung als innere Uhr, Taktgeber sowie klassischer Phasenlenker<sup>14</sup> (Melatonin s. 1.2.3.1.). Ein weiteres Hormon, dessen Sekretionsmuster sich vom Schlafrhythmus beeinflusst zeigt, ist Cortisol (Cortisol s. 1.2.3.2.). Je nach Schlafverhalten können verschiedene Chronotypen definiert werden, hier insbesondere der Morgen- sowie Abendtypus, welche zu entsprechender Tageszeit den Höchststand ihrer Aktivitätskurve und Leistungsfähigkeit aufweisen<sup>15</sup>. Die meisten Menschen liegen zwischen diesen beiden Extremformen. Dem jeweiligen Chronotyp entsprechend, zeigen Personen mit einem tendenziell früh beginnenden Tagesrhythmus höhere Plasmacortisolspiegel als Personen mit einem eher spät beginnenden und bis in die Nacht reichenden Tagesrhythmus<sup>16,17</sup>. Eine Abendtendenz des Chronotypes konnte weiterhin mit einer höheren Cortisolantwort auf akuten Stress sowie mit einem erhöhten BMI assoziiert werden<sup>18</sup>.

Auch tierexperimentelle Arbeiten zeigten eine messbare Beeinflussung des Schlafes nach nächtlicher Lichtexposition. So verbrachten Nager, welche während der Dunkelphase eines Tages statt absoluter Dunkelheit 5 Lux ausgesetzt waren, während jener Dunkelphase prozentual mehr Zeit im Rapid-Eye-Movement-Schlaf (R-Schlaf, s. 1.1.2.)<sup>19</sup>. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen nächtlicher Lichtexposition und einer Beeinflussung der Genexpression entscheidender Gensequenzen für die circadiane Rhythmik, sogenannter „Circadian-Clock-Genes“ oder Uhrengene (Uhrengene s. 1.1.3.1.), beobachtet werden<sup>20</sup>. Welche Lichtintensität dabei nötig ist, um nennenswerte Effekte hervorzurufen, ist Bestandteil des aktuellen Forschungsinteresses. Blaues Licht ist hierbei ein deutlich stärkerer Effektor als Licht anderer Wellenlängen<sup>21</sup> (s. 1.2.1.).

Um zu prüfen, ob diese Annahmen ohne Weiteres gültig sind, postulierte eine systematische Übersichtsarbeit, dass bislang nur wenige ausreichend systematische und umfassende Untersuchungen durchgeführt wurden<sup>22</sup>. Teilweise wurde eine relativ kleine Probandenzahl von  $n \leq 10$  betrachtet<sup>23</sup> oder die genaue Lichtintensität sowie Wellenlänge blieb unkontrolliert und damit unberücksichtigt<sup>24</sup>. Weitere humanexperimentelle Studien erhärten dennoch den Verdacht, dass die nächtliche Nutzung künstlicher Lichtquellen Einfluss auf Schlafarchitektur, Gedächtnis- und Konzentrationsleistung sowie Hormonspiegel hat<sup>25,26</sup>. Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit die akute Auswirkung bereits moderater nächtlicher Lichtexposition auf die Schlafarchitektur beim Menschen analysiert und bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zu Veränderungen der Gedächtniskonsolidierung und des Hormonhaushaltes untersucht werden. Hierfür wurden zwanzig junge, normalgewichtige, gesunde Männer unter zwei verschiedenen Schlafbedingungen für jeweils zwei Nächte in balanciert randomisiertem Cross-Over-Design untersucht. Eine Bedingung beinhaltete Schlaf in der Dunkelheit (0 Lux, Kontrolle), während der anderen Bedingung wurden die Probanden während des Schlafes beleuchtet (3 Lux, Intervention).

Einleitend wird zunächst die Schlafphysiologie mitsamt seiner Regulationsmechanismen und die Auswirkungen unphysiologischer Lichtexposition auf Schlafarchitektur, Gedächtniskonsolidierungsvermögen und Hormonhaushalt erläutert. Anschließend erfolgt die Darlegung der Studiendurchführung, Erläuterung der verwendeten Methoden und Darstellung sowie Diskussion der Ergebnisse.

## **1.1. Schlafphysiologie**

Beim Menschen weist jede physiologische Schlafphase einen vergleichbaren strukturellen Aufbau und Ablauf auf<sup>27</sup>. So haben bereits frühe Aufnahmen von Elektroenzephalogrammen (EEG) gezeigt, dass unter physiologischen Bedingungen der architektonische Ablauf des Nachtschlafes reproduzierbar ist<sup>28,29</sup>. Dieser grundlegende Ablauf gilt noch heutzutage als Basis der regulären Schlafarchitektur<sup>30,31</sup>. Kommt es jedoch zu einer Einwirkung von Störfaktoren wie beispielsweise Licht, sind Abweichungen oder Änderungen dieses gewohnten Schemas die Folge<sup>32,33</sup>.

### **1.1.1. Somnographie zur Aufzeichnung von Schlaf**

Als umfangreichste Untersuchung des menschlichen Schlafes gilt die Polysomnographie (PSG)<sup>34</sup>. Seit 1968 existiert ein von Rechtschaffen und Kales herausgegebener internationaler

Leitfaden bezüglich der Aufzeichnung und Auswertung des Schlafes <sup>35</sup>. Im Jahr 2007 veröffentlichte die American-Academy-Of-Sleep-Medicine (AASM) ein angelehtes, überarbeitetes Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen <sup>36</sup>. Nach dieser Anleitung werden Elektroden an standardisierten Positionen der Haut fixiert, um Hirnströme i.S. eines EEG, Augenbewegungen i.S. eines Elektrookulogramms (EOG) und Muskeltonus i.S. eines Elektromyogramms (EMG) aufzuzeichnen. Die von Neuronenverbänden generierten Potentiale erzeugen ein elektrisches Feld, welches so auf der Schädeloberfläche gemessen und abgeleitet werden kann. Durch dieses standardisierte Verfahren kann eine klinisch diagnostische sowie wissenschaftliche Erfassung und visuelle Darstellung physiologischer Signale des Schlafes erfolgen. Die Auswertung erfolgt gemäß festgelegter Definitionsgrenzen eines jeden Schlafstadiums. Bei näherer Betrachtung vernachlässigt diese Anleitung jedoch, dass die Übergänge der Schlafstadien kontinuierlich statt abrupt sind <sup>37</sup> und ein Schlafstadium kurzfristig in ein anderes übergehen kann, da gemäß der bestehenden Regeln streng in 30 s-Intervallen ausgewertet wird. Darüber hinaus begrenzt sich die visuelle Auswertung eines EEGs auf 4 Schlafstadien der Zuordnung (s. 1.1.2.). Sogenannte Mikrostadien und weitere entscheidende Aspekte des EEGs können auf diese Weise unerkannt bleiben. Eine präzisere Annäherung an die tatsächlichen Verhältnisse des Schlafes liefert die Spektralanalyse. Diese ermöglicht die Daten der PSG weiter zu verarbeiten und einen enormen Datenverlust zu vermeiden. So können auch subtile Änderungen, wie solche innerhalb eines 30 s-Intervalls, dargestellt und quantitativ sowie qualitativ berücksichtigt werden. Als Ergebnis resultieren Intensitäten jeweiliger Frequenzbänder, welche Annahmen über die Schlafqualität zulassen. So spiegelt die Delta-Band-Intensität Erholung wider, Slow-Oscillation-Intensität wird mit Gedächtniskonsolidierungsvermögen assoziiert <sup>38,39</sup>.

### **1.1.2. Die reguläre Schlafarchitektur des Menschen**

Je nach visualisierten EEG-Merkmalen (beispielsweise Frequenz, Amplitude, Lokalisation, Morphologie sowie zeitliches Verhalten) werden verschiedene Wachheitsgrade bzw. Schlafstadien unterschieden, welche in charakteristischer Reihenfolge aufeinander folgen. Basierend auf jenen Merkmalen und Rhythmen kann der Schlaf einzelnen Stadien gemäß AASM (s. 1.1.1.) zugeordnet werden. Zu Beginn steht das

Wach-Stadium: gekennzeichnet durch desynchronisierte, niedrigamplitudige und hochfrequente Aktivität von Alpha-Wellen (8-12 Hz) (<50%); hohes EMG; viele Lidartefakte; R-Episoden

Alpha-Wellen sind Ausdruck des okzipitalen Grundrhythmus bei wachen, entspannten Personen mit geschlossenen Augen. Beim Öffnen der Augen erfolgt ein Wechsel zu höherfrequenten Beta-Wellen (15,5- < 30 Hz), was als Alpha-Blockade oder Berger-Effekt betitelt wird. Dieses Stadium wird meist, jedoch nicht zwingend, von einem hohen EMG sowie seitens EOG von schnellen Augenbewegungen und Lidartefakten begleitet. Mit Beginn des Schlafes ist grundsätzlich zwischen Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (NREM-Schlaf) und R-Schlaf zu unterscheiden. So folgt zu Schlafbeginn regelhaft zunächst NREM-Schlaf, welcher sich wiederum in die Schlafstadien 1 bis 3 (N1-3) gliedert. Schlafeinläutend folgt zuerst N1-Schlaf, dieser wird daher häufig als Übergangsstadium zwischen Wachheit und Schlaf angesehen.

N1-Schlaf: geprägt von Alpha-Wellen (> 50%); rollende Augenbewegungen von mehreren Sekunden im EOG; Vertex-Wellen (negativ polarisierte Potentialschwankungen über dem Vertex)

N1-Schlaf wird abgelöst von N2-Schlaf.

N2-Schlaf: zusätzlich zu N1 definitionsgemäß K-Komplexe (biphasische Wellen hoher Amplitude (125-150  $\mu$ V) und niedriger Frequenz (1-2 Hz)) und Schlafspindeln (6-7 sichere Wellen in einer Zeitspanne von 0,5 s mit niedriger Amplitude (< 50  $\mu$ V))

Bei Schlafspindeln erfolgt weiterhin eine Unterscheidung zwischen langsamen Schlafspindeln (8,5- < 12 Hz, „Slow-Spindles“) und schnellen Schlafspindeln (12- < 15,5 Hz, „Fast-Spindles“). Mit zunehmender Schlaftiefe treten niederfrequente Rhythmen wie Theta-Wellen (4,5- < 8,5 Hz) und „Slow-Waves“ (0,5-4,5 Hz) auf. „Slow-Waves“ können weiterhin in „Slow-Oscillations“ (0,5- < 1,2 Hz) und Delta-Wellen (1,2- < 4,5 Hz) unterteilt werden. Es folgt der sogenannte „Slow-Wave-Sleep“ (SWS), welcher dem NREM-Schlafstadium N3 entspricht.

N3-Schlaf: definiert durch deutlich geringere Frequenzen sowie größere Amplituden der dominierenden Delta-Aktivität ( $\geq 20$  %, häufig > 50 %)

Die berichteten Frequenzspannen differieren hier geringfügig je nach Quelle, genannt sind die am häufigsten genutzten Frequenzspannen <sup>38,40</sup>. Während des gesamten NREM-Schlafes herrscht eine geringe EMG- und EOG-Aktivität vor. An diese Abfolge von NREM-Schlaf schließt sich der einen Schlafzyklus abschließende R-Schlaf an. R-Schlaf ähnelt dem Wach-EEG, die Alpha-Aktivität ist jedoch auffälliger und das EMG zeigt den niedrigsten Grad jedes Probanden <sup>41</sup>.

R-Schlaf: zeigt die namensgebenden schnellen Augenbewegungen bei geschlossenen Augenlidern im EOG (R-Episoden); flache, gemischte Aktivität (niedrigamplitudig, hochfrequent); keine K-Komplexe; keine Spindeln; EMG zeigt den niedrigsten Grad

Zusammenfassend gehört zu einem Schlafzyklus die Abfolge der NREM-Schlafstadien N1 bis N3 sowie den sich anschließenden R-Schlaf und dauert insgesamt ca. 90-110 Minuten. Davon entfallen ca. 75-80 % auf den NREM-Schlaf und ca. 20-25 % auf den R-Schlaf <sup>42</sup>. Die Dauer der jeweiligen Schlafstadien im Einzelnen unterliegt dabei interindividuellen Schwankungen und ist zudem altersabhängig <sup>43,44</sup>. Im Laufe eines Nachtschlafes unterliegen die einzelnen Schlafzyklen hierbei gewissen Änderungen. So ist in der ersten Nachthälfte vermehrt SWS zu verzeichnen, in der zweiten Nachthälfte wird dieser kaum mehr erreicht, sie ist somit insgesamt von geringerer Schlaftiefe geprägt. Weiterhin ist zu Beginn einer Nacht R-Schlaf zunächst von kurzer Dauer, zeigt sich im Rahmen eines kontinuierlichen Schlafes an Länge jedoch zunehmend <sup>45</sup>.

Neben den genannten sind weitere einzustufende Episoden Erregungen („Movement-Arousal“, MA) und Wachheit. MA ist gekennzeichnet durch eine Musteränderung im EMG sowie einem weiteren Kanal und stellt eine Interpretationshilfe für eine mögliche Schlafabflachung dar.

### **1.1.3. Die Regulation des Schlafes**

Das Schlafverhalten wird kontrolliert durch circadiane (Prozess C) sowie homöostatische (Prozess S) Mechanismen, welche unabhängig voneinander reguliert werden, jedoch in ständiger Interaktion stehen <sup>46</sup>. Diese Theorie zur Schlafregulation wird als „Zwei-Säulen-Modell“ der Schlafregulation betitelt und stellt bereits seit Dekaden einen elementaren Grundpfeiler der Schlafforschung dar <sup>47</sup>. Die genauen Details der gegenseitigen Regulation sind bis zuletzt nicht vollständig erforscht, postuliert wurde aber neben einer Tageszeitabhängigkeit und Beeinflussung der absoluten Ausprägung eines Schlafdefizites auch die Interferenz auf molekularer Ebene <sup>48</sup>. Die circadiane Rhythmik, basierend auf komplexen negativ-

rückkoppelnden Regelkreisläufen, bestimmt hierbei zu welcher Tageszeit Schlaf eingeläutet wird. Homöostatisch hingegen wird ein Gleichgewicht aufrechterhalten, sodass beispielsweise nach langer Schlafdauer die darauffolgende Zeitspanne verbracht im Wachzustand entsprechend verlängert und vice versa nach einem Schlafentzug die nachfolgende Schlafdauer und –intensität erhöht würde <sup>49</sup>.

### **1.1.3.1. Die circadiane Regulation des Schlafes**

Biologische Rhythmen finden sich in nahezu allen Spezies. Diese erlauben es jedem Lebewesen seine physiologischen Vorgänge auf eine bestimmte Periodendauer zu synchronisieren und so auf tages- und jahreszeitabhängige Bedürfnisse adäquat zu reagieren <sup>50</sup>. So richten sich alle Körperfunktionen, wie beispielsweise der Schlaf-Wach-Rhythmus <sup>51</sup>, das Endokrinium und Immunsystem <sup>52</sup> oder die Körpertemperatur und Nahrungsaufnahme <sup>53</sup> nach einer periodischen Manier. Zu beachten ist hierbei, dass einzelne Faktoren wiederum modulierend auf die biologische Rhythmik selbst wirken. Insbesondere der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme scheint sich auf die Stabilität dieser Rhythmik auszuwirken <sup>54</sup>. Insgesamt zeigt sich diese jedoch von äußeren Einflüssen unabhängig. So weisen Lebewesen auch in Abwesenheit sämtlicher Zeithinweise oder Lichtsignale eine sich wiederholende periodische Schwankung des Verhaltens auf <sup>55,56</sup>. Die meisten Lebewesen, inklusive dem Menschen, weisen eine circadiane Rhythmik auf. Der lateinischen Herkunft des Wortes „circa dian“ nach, entspricht diese Periodik jedoch nur näherungsweise einer Tageslänge. Bleibt dem tagaktiven menschlichen Organismus Licht als Tagessignal vorenthalten, pendelt sich die Periodenlänge auf 24,3-25 h ein <sup>57</sup>. Darüber hinaus existieren weitere biologische Rhythmen, welche kürzere (ultradianer Rhythmus, z.B. Atmung, pulsatile Hormonausschüttung) oder längere (infradianer Rhythmus, z.B. Winterschlaf, Menstruationszyklus) Periodendauern aufweisen.

Um die circadiane Rhythmik aufrechtzuerhalten, muss bei sich im Jahresverlauf änderndem Zeitpunkt von Sonnenauf- und Sonnenuntergang eine ständige Resynchronisation erfolgen. Licht als universelles Signal dient jener Resynchronisation und löst einen für die circadiane Rhythmik essentiellen Mechanismus aus <sup>58</sup>. Primäre Empfänger des Lichtsignals sind retinale Ganglienzellen, welche nicht der optischen Wahrnehmung dienen, jedoch photosensitiv sind. Sie sind auch bei visuell erblindeten existent und für die circadiane Rhythmik verantwortlich <sup>59</sup>. Per afferenter Nervenbahnen gelangt das generierte Signal zum Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) im ventralen Hypothalamus, welcher autonom eine circadiane Rhythmik generiert und diese Informationen efferent weiterleitet. So werden lichtabhängig wichtige Funktionen, wie

beispielsweise die Körpertemperatur, die Bewegungsaktivität sowie die Sezernierung des Hormons Melatonin durch die Zirbeldrüse reguliert (Melatonin s. 1.2.3.1.). Die meisten Zellen des Körpers sind in der Lage nach entsprechendem Signal autonom circadian zu oszillieren (periphere Oszillatoren). Unter all jenen herrscht jedoch eine Hierarchie, an deren Spitze der SCN steht<sup>60,61</sup>. So gilt der SCN als zentraler Schrittmacher respektive Oszillator der circadianen Rhythmik, Licht als oberstes synchronisierendes Signal und Melatonin als entscheidendes Zeitgeber-Hormon sowie als Marker des Prozesses C<sup>1</sup>.

Auf molekularer Ebene basiert die circadiane Rhythmik auf zwei grundlegenden Rückkopplungsschleifen, welche auf einem ca. 24 h andauernden Wechselspiel von Genaktivierung und Geninhibition von Uhrengenen basieren (s. Abb. 1). In einer ersten Rückkopplungsschleife bilden die Transkriptionsfaktoren (TF) Clock (C) und Bmal1 (B) mit Co-Aktivatoren (CBP und p300) Heterodimere, welche nach Bindung an Enhancer-Boxen (E-Boxen) der DNA die Transkription der Uhrengene induzieren. Als Produkt der Uhrengene gelten die Period-Proteine „Per 1“ und „Per 2“, sowie die Cryptochrom-Proteine „Cry 1“ und „Cry 2“, deren Konzentration und Lokalisierung in der Zelle die circadiane Zeit definiert<sup>62</sup>. Durch Überschreitung einer kritischen Konzentration sind die Genprodukte gemäß einer negativen Rückkopplungsschleife in der Lage die TF zu schwächen, es resultiert eine verminderte Transkription der Uhrengene. Bei Unterschreitung einer kritischen Konzentration sind sie nicht mehr in der Lage C und B zu binden, die TF sind enthemmt und der Kreislauf beginnt von neuem. In einer zweiten Rückkopplungsschleife dienen C und B als TF für nukleäre Rezeptoren (REV: Rev-Erb  $\alpha$  und  $\beta$ ). In hoher Konzentration besetzen und blockieren diese mithilfe von Co-Repressoren (NCoR, HDAC3) Promotor- bzw. Enhancer-Regionen der DNA (RORE), die Transkription von C und B bleibt aus. Die beiden Co-Repressoren konkurrieren dabei mit aktivierenden TF (ROR). Die sinkende Konzentration von C und B zieht auch die verminderte Transkription der Repressoren nach sich, die Aktivatoren gewinnen Überhand und triggern unter Zuhilfenahme von Co-Aktivatoren (PGC1) erneut die Transkription von C und B. Die genannten Mechanismen spielen in ihrer Gesamtheit eine wichtige Rolle in der Synchronisation der circadianen Rhythmik<sup>63</sup>.

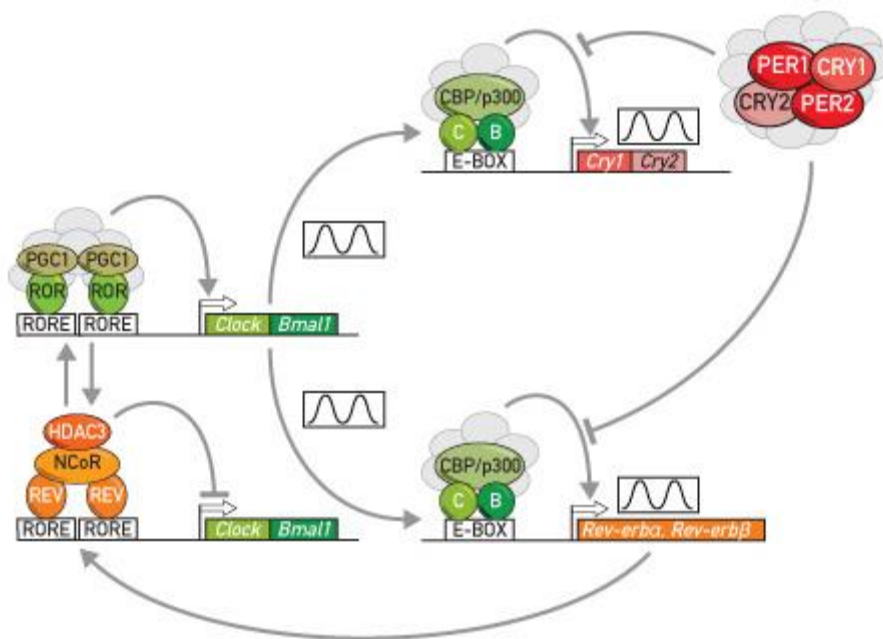


Abb. 1: Molekulares Modell der circadianen Oszillation<sup>63</sup>. B: Transkriptionsfaktor Bmal1; C: Transkriptionsfaktor Clock; CBP/p300: Co-Aktivatoren; Cry 1, Cry 2, Per 1, Per 2: Uhrengene; E-Box: Enhancer-Box; NCoR, HDAC3: Co-Repressoren; PGC1: Co-Aktivator; REV: Rev-Erb  $\alpha$  und  $\beta$  als nukleäre Rezeptoren; ROR: aktivierender Transkriptionsfaktor; RORE: Promotor- bzw. Enhancer-Regionen der DNA. Abdruckgenehmigung s. 12.3.

### 1.1.3.2. Die homöostatische Regulation des Schlafes

Die Schlafhomöostase repräsentiert einen Gleichgewichtszustand in dem dynamischen Verhältnis zwischen Schlaf und Wachheit. Um gleichbleibende Verhältnisse aufrecht zu erhalten, folgt auf ein Schlafdefizit ein verkürzter Wachzustand, auf eine prolongierte Schlafphase hingegen ein verlängerter Wachzustand. Unter normalen Bedingungen bleiben die absoluten Werte von Schlaf- und Wachdauer dabei in einem definierten Referenzbereich. Kommt es zum Überwiegen des einen oder anderen folgt die Schlafinduktion respektive das Erwachen. Die homöostatische Schlafregulation steht hierbei in Interaktion und unter gegenseitiger Einflussnahme mit der circadianen Regulation (s. 1.1.3.). Schlafdeprivationsstudien zeigten nach Intensivierung des homöostatischen Schlafbedürfnisses durch Schlafentzug eine Dämpfung der lichtgelenkten circadianen Rhythmik<sup>64</sup>.

Als Marker des Prozesses S gilt dabei der NREM-SWS. Je größer das Ausmaß an SWS, desto höher die Schlafintensität und desto geringer die Erweckbarkeit durch externe Stimuli. Das Schlafbedürfnis zeigt zu Beginn des Schlafes seinen Höchststand und schwächt bei

anhaltendem Schlaf ab. So ist in der ersten Nachthälfte ein deutlich häufigeres Auftreten an SWS zu verzeichnen als in der zweiten <sup>65</sup>. Im Falle eines Schlafdefizites wird im sich anschließenden Schlaf zunächst SWS dominieren <sup>66</sup>, wohingegen R-Schlaf aufgeschoben oder im Extremfall aufgehoben wird. Auch tierexperimentell zeigt sich nach Hibernation oder Torpor, einem Zustand in dessen Rahmen analog dem Wachsein neuronale Plastizität abnimmt, ein Anstieg des SWS <sup>67</sup>. Ein Schlafdefizit ist dabei quantitativ durch Schlafunterbrechungen und Schlafentzug aber auch qualitativ durch die Aussetzung künstlicher Lichtquellen während des Schlafs provozierbar. Die Homöostase des R-Schlafes ist weniger gut untersucht. Sie scheint jedoch der des NREM-SWS-Schlafes untergeordnet zu sein und ebenso den Regeln eines Referenzbereiches und Rebound-Phänomens zu folgen <sup>12,68</sup>.

Als entscheidender Faktor der Regulation des Prozesses S erwies sich Nukleosid und Neuromodulator Adenosin <sup>69</sup>. Während Wachphasen im Gehirn akkumulierend, führt Adenosin gemäß negativem Feedbackmechanismus bei kritischer Konzentration zu einer Reduktion von Wachheit sowie Induktion von Schlaf <sup>70</sup>.

## **1.2. Artifizielles Licht in der modernen Gesellschaft**

Ein herausragendes Merkmal der modernen 24 h-Gesellschaft ist die intensive Aussetzung und Nutzung künstlicher Lichtquellen. So ist Licht als Grundlage des Lebens heutzutage kontinuierlich präsent und ermöglicht dem modernen Anspruch an das soziale und berufliche Leben gerecht zu werden <sup>1</sup>. Es gilt als Symbol für Wohlstand und technologischen Fortschritt, birgt aber zeitgleich gesundheitliche Risiken durch den tiefen Eingriff in die circadiane Rhythmik <sup>71,72</sup>. Schichtdienst, Freizeitaktivitäten, Reisen durch verschiedene Zeitzonen, medizinische Notfallversorgung oder Güterkonsum sind nur wenige Beispiele in denen Elektrizität den natürlichen Tagesrhythmus aufzuheben vermag. Als „Skyglow“ oder Lichtverschmutzung wird das von Straßenbeleuchtungen, Einkaufszentren und Häusern ausgesendete Licht bezeichnet, welches mancherorts so intensiv ist, dass es in der Atmosphäre streut und die natürliche Helligkeit von Mond und Sternen übersteigt <sup>73</sup>. Ein heller Sonnentag zeigt eine Lichtintensität von bis zu 200 000 Lux, eine Vollmondnacht weniger als 1 Lux. Die durch Lichtverschmutzung entstehende nächtliche Lichtintensität liegt je nach Ort bei 10 Lux (Straßenbeleuchtung) bis einigen Hundert Lux (Bürobeleuchtung) <sup>74</sup>. Eine weltweite Auswertung und Quantifizierung von Satellitenaufnahmen ergab, dass 83 % der Weltbevölkerung, davon 99 % der Europäer und Nordamerikaner, unter lichtverschmutzten Nachthimmeln lebt <sup>75</sup>. Da zudem schätzungsweise bis zu 75 % aller Arbeitnehmer in

Industrienationen im Laufe ihres Lebens einmal im Schichtdienst arbeiten, gilt diese Gruppe häufig als Exempel für die Auswirkungen unphysiologischer Beleuchtungszeiten und –intensitäten <sup>76</sup>.

### **1.2.1. Artifizielles Licht und Schlaf**

Licht als potentester synchronisierender Faktor der circadianen Rhythmik vermag den Schlaf merklich zu beeinflussen <sup>77</sup>. Pathophysiologisch ist jene Beeinträchtigung auf molekularer Ebene bei Menschen sowie Nagern auf eine Expressionsänderung der oben erwähnten Uhrgene im SCN und in peripheren Geweben zurückzuführen (s. 1.1.3.1.). Insbesondere werden die rhythmische Expression sowie die Expressionsintensität von Per 1 und Per 2 beeinflusst. Auch weitere entscheidende Gene und ihre Genprodukte wie B, Cry 1 und Cry 2 sowie Rev-Erb werden hin zu einer verminderten Expression beeinflusst <sup>20</sup> (genannte Gene und Genprodukte s. 1.1.3.1.). Es resultiert eine Phasenverschiebung sowie Amplitudenminderung des Prozesses C <sup>78</sup>. Abhängig vom jeweiligen Zeitpunkt <sup>79</sup> sowie von der Dauer <sup>80</sup> des Lichteinflusses kann es zu einer Phasenverzögerung oder einem Phasenvorrücken kommen. Hierbei ist kurzwelliges, blaues Licht mit Wellenlängen von 420-490 nm ein stärkerer Reiz für die oben genannten retinalen Ganglienzellen als Licht anderer Wellenlängen. Ihre höchste Sensitivität besteht bei ca. 480 nm <sup>81</sup>. Der Einfluss von Licht anderer Wellenlängen verursacht geringfügigere Änderungen der Melatoninkonzentration, welche als Indikator des circadianen Timings gilt <sup>82,83</sup>. Dies unterstreichend konnten Studien eine verminderte Wachsamkeit nach dem Einfluss blaudepletierten Lichtes im Vergleich zu Vollspektrumlicht aufzeigen. Spektralanalytisch spiegelt sich dies in einer erhöhten Delta- und Theta-Band-Intensität wider (Intensitäten und Spektralanalyse s. 2.3.) <sup>84-86</sup>. 5 Lux nächtlicher Lichtintensität zeigen sich hierbei suffizient, um die circadiane Rhythmik von Nagern nachhaltig zu beeinflussen. Ihre Aktivitätskurve zeigte sich arrhythmisch, gedämpft oder reduziert <sup>6</sup>. Dabei repräsentieren 5 Lux eine Lichtintensität, welche zwischen der von Mondlicht und nächtlichen urbanen Lichtverhältnissen liegt <sup>87</sup>. Bei gleicher Schlafdauer sind diese 5 Lux als Auslöser einer veränderten Schlafqualität, vergleichbar der nach einer Schlafdeprivation oder -disruption, zu diskutieren.

Die konkreten schlafarchitektonischen Auswirkungen von nächtlichem Lichteinfluss sind Gegenstand vieler humanexperimenteller Studien. So bewirkt eine einmalige, ganznächtlige Lichtaussetzung von 5 Lux nach vorangegangener Kontrollnacht (0 Lux) beim Menschen eine Zunahme an N1- sowie R-Schlaf, hingegen eine Abnahme an N2-Schlaf <sup>88,89</sup>. Die Daten sind

jedoch nicht einheitlich, andere Autoren postulieren eine Zunahme an N2-Schlaf nach einmaliger, 10 Lux-intensiver nächtlicher Lichtintervention beim Menschen <sup>90</sup>. Eine Schlafdisruption zieht weiterhin die Beeinflussung der darauffolgenden Schlafdauer (s. 1.1.3.2.) sowie –qualität nach sich. Spektralanalytisch konnte gezeigt werden, dass die Intensität des Nachholschlafes mit zunehmendem Schlafdefizit steigt. Dabei ist nach fünftägiger Schlafrestriktion, in welcher Probanden jeweils 5 Stunden pro Nacht schliefen, weder durch einen jeweils einstündigen Mittagsschlaf, noch durch einen zweitägigen neunstündigen Erholungsschlaf im Anschluss an die Schlafrestriktion ein Wiedererhalt der ursprünglichen Schlafarchitektur zu erreichen <sup>91,92</sup>.

### **1.2.2. Artifizielles Licht und Gedächtnis**

Der Mensch verbringt ca. ein Drittel seiner Lebenszeit schlafend. Bereits wenige Stunden Schlafdefizit können neben emotionaler Instabilität und Unwohlsein auch Konzentrationsstörungen verursachen <sup>93</sup>. Schon lange wird konstatiert, dass Gelerntes besonders gut zu verinnerlichen ist, wenn auf die Lernphase eine Schlafphase folgt <sup>94,95</sup>, respektive Lernerfolg nach Schlafdeprivation ausbleibt <sup>96</sup>. Hierbei wurde insbesondere dem NREM-Schlaf die Funktion der deklarativen Gedächtniskonsolidierung zugeschrieben <sup>97</sup>, während R-Schlaf vor allem das emotionale Gedächtnis unterstützt <sup>98</sup>. Neuere Studien zeigen, dass im Rahmen des NREM-Schlafes insbesondere Schlafspindeln eine direkte Funktion diesbezüglich ausüben <sup>99,100</sup> (Schlafspindeln s. 1.1.2.). Schnelle Schlafspindeln zeigen sich hier nachdrücklicher mit dem prozeduralen Gedächtnis assoziiert als langsame Schlafspindeln <sup>101,102</sup>. Die Verzahnung von Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung konnte eine Studie untermauern, indem sich eine akustische Konfrontation während des Schlafes mit zuvor gelernten Wörtern mit einer Häufung von Schlafspindeln im EEG einhergehend zeigte. Bei willkürlichen, zuvor nicht gelernten Wörtern, blieb dieser Effekt aus <sup>99</sup>. Diese Methodik wird als „Targeted-Memory-Reactivation“ bezeichnet <sup>103</sup>. Die Wichtigkeit eines ungestörten Nachtschlafes bezüglich Gedächtniskonsolidierung zeigt sich zudem darin, dass Erwachsene nach stündlich gestörtem Schlaf deutliche Defizite im Erinnerungsvermögen aufweisen <sup>104</sup>.

### **1.2.3. Artifizielles Licht und Hormone**

Die Aussetzung artifiziellem Lichte wird in tier- sowie humanexperimentellen Studien mit einer negativen Beeinflussung von Gesundheit, Metabolismus und folglich mit einer Bandbreite an metabolischen und zentralnervösen Erkrankungen in Verbindung gebracht <sup>105,106</sup>. So wurden

Schlafstörungen, abnehmendes Konzentrationsvermögen, Krebs- sowie metabolische Erkrankungen mit nächtlicher Lichtexposition in Zusammenhang gebracht <sup>73</sup>. Es wird geschlussfolgert, dass der SCN als Generator der circadianen Rhythmik (s. 1.1.3.1.) auch die Rhythmik von Hormonkonzentrationen bestimmt. Hierfür ist die Steuerung des Melatoninspiegels maßgeblich, um die Zyklen weiterer Hormonspiegel, wie die des Cortisols, zu steuern <sup>107</sup>. Die koordinierte und geregelte Expression jener Hormone sorgt für eine situations- und tageszeitangepasste Aktivität aller Körperfunktionen <sup>108</sup>.

### **1.2.3.1. Melatonin**

Melatonin wird insbesondere während der Nacht sezerniert und ist ein essentielles Element der Schlafregulation <sup>109</sup>. Vornehmlich von der Zirbeldrüse ausgeschüttet, wird die glanduläre Sezernierung abhängig vom Tag-Nacht-Rhythmus via SCN gesteuert <sup>110</sup>. So zeigt der Melatoninspiegel sofort nach Schlafbeginn einen Anstieg der Plasmakonzentration mit einem Höchstwert nach ca. 3,5 h Schlaf. Im Laufe der Nacht fallen die Werte, unterschreiten jedoch nicht tagsüber gemessene Werte <sup>111</sup>. Hierdurch vermittelt Melatonin grundlegende Informationen über Tages- und auch Jahreszeit und wird folglich als der „Zeitgeber“ betitelt <sup>112</sup>. Diese Namensgebung unterstützend und den unmittelbaren Zusammenhang zwischen Melatonin und Schlafinduktion zeigend, ergaben humanexperimentelle Studien, dass eine Melatoninsubstitution Müdigkeit sowie einen früheren Schlaf induzieren kann <sup>113,114</sup>. Die Konsequenzen nächtlicher Lichtexposition untersuchend zeigten Studien, dass infolgedessen die endogene Melatoninsynthese akut inhibiert werden kann <sup>115,116</sup>. Hier waren Lichtintensitäten von ca. 1 Lux blauen Lichtes ausreichend, um die nächtliche Melatoninsekretion signifikant zu mindern <sup>117</sup>. Dieser Zusammenhang führt dazu, dass zirkulierendes Melatonin neben der Körperkerntemperatur und dem Schlaf-Wach-Rhythmus als klassischer Biomarker für eine circadiane Störung gilt <sup>1</sup>.

Im Hinblick auf Erkrankungen spielt die geregelte Rhythmik der Melatoninkonzentration und seiner Metabolite nicht zuletzt eine schützende Rolle gegen freie Radikale und somit gegen diverse resultierende Krankheiten. Freie Radikale sind in der Lage mit jedem Zellmolekül zu interagieren, dieses zu schädigen und so zur Entstehung von Autoimmun-, Tumor- und neurodegenerativen Erkrankungen beizutragen. Melatonin besitzt hierbei eine direkte neutralisierende Funktion sowie weiterhin eine indirekt regulierende Funktion durch Beeinflussung der Gentranskription antioxidativer Enzyme <sup>118</sup>.

Weiterhin beeinflusst Melatonin pathophysiologisch unter anderem die adrenale sowie thyreoidale Achse und ist verantwortlich für einen reduzierten Sympathikotonus während Dunkelphasen <sup>119,120</sup>. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant geringere nächtliche Melatoninkonzentrationen aufweisen als herzgesunde Patienten <sup>121</sup>.

### **1.2.3.2. Cortisol**

Das Steroidhormon Cortisol gehört zu der Gruppe der Glukokortikoide und ist in der Lage durch Anregung multipler kataboler Stoffwechselwege, an deren Endpunkten Substrate der Energiegewinnung stehen, dem Organismus in erforderlichen Situationen Energieträger bereitzustellen <sup>122</sup>. So kann durch Cortisol zeitschnell die Blutglukosekonzentration, die Herzfrequenz oder der Blutdruck gesteigert werden <sup>123</sup>. Durch Cortisol als hormonelles Signal zwischen zentralen und peripheren Oszillatoren (Oszillatoren s. 1.1.3.1.) sowie durch den genannten Einfluss auf Stoffwechselwege lassen sich unter der Annahme veränderter Hormonspiegel unter nächtlichem Lichteinfluss respektive Schlafdeprivation weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit erahnen <sup>124</sup>. Reguliert wird die endokrine Freisetzung mittels Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), welche als potentieller Zusammenhang zwischen gestörtem Nachtschlaf und Gesundheitsrisiken diskutiert wird <sup>125</sup>. So führt nächtliche Lichtexposition tierexperimentell zu einer Dämpfung des täglichen Cortisolsekretionsmusters <sup>126</sup>. Auch humanexperimentell zeigen sich veränderte Cortisolspiegel nach nächtlichem Lichteinfluss, wobei nicht pauschal von einer Erhöhung oder Reduktion des Cortisolspiegels gesprochen werden kann, sondern sich ein dynamischer Verlauf zeigt <sup>127</sup>. Ein sich wiederholend in Publikationen gezeigter Zusammenhang ist jedoch, dass Plasmacortisolspiegel infolge nächtlichen Lichteinflusses ansteigen bzw. die circadiane Rhythmik des Cortisols eine Amplitudendämpfung erfährt <sup>26,128</sup>. Auch humanexperimentelle Schlafdeprivationsstudien konnten veränderte Cortisolspiegel sowie eine Potenzierung der HPA-Achsen-Aktivität nachweisen <sup>129-132</sup>.

Die circadiane Rhythmik des Cortisolspiegels zeigt sich hierbei jedoch nicht allein durch den Schlafrhythmus beeinflusst. Ebenso scheint der Cortisolspiegel im Tagesverlauf abhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme zu sein (vgl. 1.1.3.1.). So induziert die spätabendliche Nahrungsaufnahme eine Amplitudendämpfung des Cortisolspiegels <sup>133</sup>, welche mit chronischem Stress sowie Krankheitsentstehung assoziiert wird <sup>134</sup>. Ein möglicher Mechanismus für diesen Zusammenhang erklärt sich über die in nahezu jeder Körperzelle

exprimierten Glukokortikoidrezeptoren. So repräsentiert die HPA-Achse einen möglichen Signalweg, mittels welchem die zentralen circadianen Taktgeber mit peripheren Oszillatoren kommunizieren<sup>135</sup>. Cortisol als ein Regulator des Fettstoffwechsels vermag so entscheidenden Einfluss auf Krankheitsentstehung, insbesondere Fettstoffwechselerkrankungen, zu nehmen<sup>136</sup>.

### **1.3. Circadiane Disruption und metabolische Veränderungen**

Wie einleitend erwähnt, unterliegt auch das Endokrinium und damit der Metabolismus einer circadianen Rhythmik. Parallel zur Zunahme an artifizieller Lichtaussetzung sowie Aufhebung eines strengen Tag-Nacht-Rhythmus durch eine moderne Lebensweise zeigt sich eine Zunahme von Glukosetoleranzstörungen sowie Prävalenzanstieg von Übergewicht, Adipositas und dem metabolischen Syndrom<sup>137</sup>. Übergewicht und Adipositas sind hierbei definiert als eine Akkumulation von Körperfett über das Normalmaß hinaus<sup>138</sup>. Übergewicht oder Präadipositas ist mit einem BMI von  $> 25,0 \text{ kg/m}^2$  definiert, Adipositas ab einem BMI  $> 30,0 \text{ kg/m}^2$ . Eine Erhebung des Robert-Koch-Institutes hat ergeben, dass 54,0 % der deutschen Erwachsenen von Übergewicht einschließlich Adipositas betroffen sind. Männer haben hierbei mit 43,3 % häufiger Übergewicht als Frauen mit 28,8 %. Die Adipositasprävalenz liegt unabhängig des Geschlechtes bei 18,1 %<sup>139</sup>. Eine Vielzahl an humanexperimentellen sowie tierexperimentellen Studien konnte einen Zusammenhang zwischen circadianer Disruption und metabolischen Veränderungen aufzeigen<sup>140-142</sup>. So weisen Schichtarbeiter/-innen im Vergleich zu solchen Arbeiter/-innen, welche dieselbe Tätigkeit zur Tageszeit ausführen, wesentlich häufiger Übergewicht und Adipositas auf<sup>6,143</sup>. Auch unabhängig von Schichtarbeit ist eine nächtliche Lichtaussetzung  $> 3 \text{ Lux}$  in der Häuslichkeit mit einer Zunahme an Körpergewicht, Hüftumfang sowie Blutfettspiegeln assoziiert<sup>7,24</sup>. Tierexperimentelle Studien konnten zudem zeigen, dass unabhängig von der Gesamtkalorienaufnahme eine Nahrungsaufnahme während der Dunkelperiode zu einer Zunahme an Körpergewicht führt<sup>144</sup>. So eröffnete sich durch Zunahme artifizieller nächtlicher Lichtaussetzung, ausgeprägter Änderungen unseres Schlaf- und Essverhaltens sowie Beobachtung einer Zunahme an metabolischen Erkrankungen in den letzten Dekaden ein neues Feld der Forschung, welches als Chrono-Nutrition bezeichnet wird<sup>145</sup>.

#### 1.4. Ziele und Fragestellung

Bezugnehmend auf genannte Erkenntnisse und die aufgezeigte Studienlage kann eine Beeinträchtigung der Funktion des SCN durch artifizielles Licht bzw. unphysiologische Belichtungszeiten zu Störungen der biologischen Rhythmik sowie infolge dessen zur Entstehung von Schlafstörungen und zur Beeinflussung von Hormonspiegeln und Leistungsvermögen beitragen <sup>146</sup>. Hierbei scheint nicht nur die chronische nächtliche Lichtexposition den Schlaf und den menschlichen Hormonhaushalt nachhaltig zu beeinflussen, sondern auch die akute nächtliche Lichtexposition. Es bleibt jedoch undefiniert, welche genaue Lichtintensität erforderlich respektive ausreichend ist, um messbare Auswirkungen auf den menschlichen Organismus zu finden. Die Mehrheit der bislang durchgeführten Studien definierte eine Lichtintensität um 5 Lux und größer als Interventionsstärke, ob auch eine geringere Lichtintensität mit Folgen einhergeht, soll in der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet und diskutiert werden. Basierend auf dem Kenntnisstand, dass chronische sowie akute nächtliche Lichtexposition von 5 Lux und mehr zu einer Beeinflussung von Schlafqualität und Schlafarchitektur führt (s. 1.2.1.), untersucht die hier vorgelegte Arbeit die unmittelbaren Auswirkungen von nächtlichem, lediglich 3 Lux intensivem, blauem Licht nach einer respektive zwei Nächten. Dabei wurde folgende Hypothese aufgestellt und eingehend untersucht:

*Nächtliche Lichtexposition von 3 Lux während zwei aufeinanderfolgenden Nächten führt im Vergleich zum Schlaf in kompletter Dunkelheit bei gleicher Schlafdauer zu einer Veränderung der Schlafarchitektur, der Gedächtniskonsolidierung und des Hormonhaushaltes beim Menschen.*

## **2. Methodik**

### **2.1. Probanden**

Für die Durchführung der Studie wurden insgesamt 20 gesunde, normalgewichtige Männer kaukasischer Abstammung im Alter von 19-27 Jahren ( $23,4 \text{ Jahre} \pm 1,5 \text{ Jahre}$ ) untersucht. Das Gewicht betrug  $65,0\text{-}84,0 \text{ kg}$  ( $76,5 \text{ kg} \pm 6,3 \text{ kg}$ ) bei einem BMI von  $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$  ( $22,3 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$ ). Die Probandenrekrutierung erfolgte mittels studentischen E-Mail-Verteilern sowie über mündliche Anfragen. Inklusionskriterium stellte neben Geschlecht (männlich), Alter (18- 35 Jahre) und Nichtraucherstatus eine unauffällige Voruntersuchung dar. Diese beinhaltete eine gesamtkörperliche Untersuchung, Ruhe-Elektrokardiogramm, eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen und Familiengeschichte sowie eine routinemäßige Blutentnahme. Alle Probanden zeigten in der internistischen körperlichen Untersuchung altersentsprechende Normalbefunde. Laborchemisch wurden Gerinnungsparameter, ein kleines Blutbild, Elektrolyte/Spurenelemente, Nierenretentionsparameter, HbA1c als Blutzuckergedächtnis, Leberwerte, Lipidstoffwechselwerte und Schilddrüsenhormone bestimmt. Auch hier zeigten alle Probanden Werte in den jeweiligen Referenzbereichen. Zu den Ausschlusskriterien zählten bestehende akute oder chronische internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Nikotin- oder Substanzmissbrauch sowie anamnestisch eine positive Familienanamnese für Diabetes Mellitus bei Verwandten ersten Grades. Die Probanden mussten zudem einen normalen Schlaf-Wach-Rhythmus aufweisen. Schicht- und Nachtarbeit waren Ausschlusskriterien, ebenso wie die Überschreitung von Zeitzonen im vergangenen Monat.

Vor Studienbeginn wurden alle Probanden mündlich sowie schriftlich über den Ablauf sowie die Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ein Abbruch der Studie ohne Angabe eines Grundes war jederzeit möglich. Die Probanden erklärten sich bereit während der Dauer der Studie sowie 30 Tage vorher an keinen weiteren Studien teilzunehmen sowie kein Blut zu spenden. Jeder Proband erhielt nach Abschluss der Studie eine Aufwandsentschädigung von 250 €. Die Studie wurde vor Beginn durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 15-331) (s. 12.2.).

## 2.2. Studiendesign und Versuchsanordnung

Alle Probanden nahmen an insgesamt zwei Sitzungen mit einer Dauer von jeweils 39 Stunden teil. Eine Sitzung umfasste je zwei Nächte sowie den dazwischen liegenden Tag im Schlaflabor der Metabolic-Core-Unit (MCU) im „Center of Brain, Behavior and Metabolism“ der Universität zu Lübeck. Die zwei Sitzungen wichen lediglich hinsichtlich der Schlafbedingung voneinander ab. So schliefen die Probanden unter Interventionsbedingung bei einer nächtlichen Beleuchtungsstärke des Schlafraumes von 3 Lux blauen Lichtes. In der Kontrollbedingung schliefen die Probanden in völliger Dunkelheit. Kontroll- und Interventionsbedingung fanden jeweils balanciert randomisiert im Cross-Over-Design statt. Die Probanden wurden weder im Vorwege über die bevorstehende Versuchsbedingung in Kenntnis gesetzt, noch wurde dies im Laufe der gesamten Studienteilnahme thematisiert. Vor der ersten Sitzung absolvierten die Probanden eine Probenacht im selben Schlaflabor zur Gewöhnung an die Räumlichkeiten und Schlafaufzeichnung mittels Somnographie (Schlafaufzeichnung s. 2.3.). Der Abstand zwischen den zwei Versuchsbedingungen betrug mindestens eine Woche, jedoch nicht mehr als vier Wochen. Eine schematische Darstellung des Versuchsablaufes zeigt Abbildung 2.

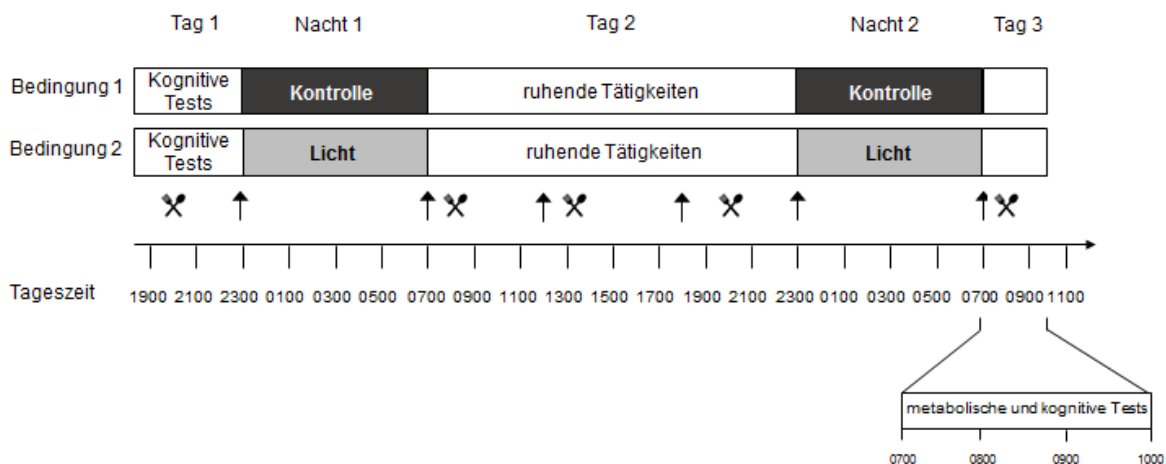


Abb. 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes. ✂ : Mahlzeit; ↑ : Blutentnahme 1-6; Kontrolle: Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux; Tageszeit angegeben als Uhrzeit in h.

Die Probanden wurden angewiesen, 4 Wochen vor Versuchsbeginn außergewöhnliche körperliche Betätigung zu vermeiden sowie in der Woche zuvor gänzlich auf Sport zu verzichten. Des Weiteren wurden die Probanden angehalten, in der Woche vor Versuchsbeginn

keinen Alkohol zu trinken sowie einen normalen Tag-Nacht-Rhythmus einzuhalten. Am Abend vor Versuchsbeginn wurden die Probanden instruiert nicht später als 22:00 Uhr zu Bett zu gehen und am Versuchstag selbst zeitnah aufzustehen, keinerlei Koffein oder Alkohol zu trinken sowie die letzte Mahlzeit mittags um 12:00 Uhr einzunehmen. Das Einhalten jener Vorgaben wurde zu Beginn der Versuchssitzungen durch eine standardisierte Abfrage überprüft.

Nach Ankunft im Labor war ausschließlich der Verzehr von angereichten Speisen erlaubt sowie Mineral- und stilles Wasser ad libitum. Die Mahlzeiten waren standardisiert und entsprachen mit 2563 Kilokalorien (kcal) verteilt auf drei Mahlzeiten zu festen Uhrzeiten pro Tag dem physiologischen täglichen Kalorienbedarf des Probandenprofils. Das Frühstück enthielt 611 kcal (Proteine 25g, Fett 16g, Kohlenhydrate 87g), das Mittagessen 1174 kcal (Proteine 53g, Fett 41g, Kohlenhydrate 145g), das Abendessen 778 kcal (Proteine 26g, Fett 37g, Kohlenhydrate 82g). Die Probanden wurden stets angehalten die Mahlzeiten vollständig aufzuessen. Körperliche Betätigung wie Sport oder Spaziergänge sowie das Verlassen des Schlaflabors waren untersagt. Die Probanden wurden zu jeder Tages- und Nachtzeit durch einen anwesenden Versuchsleiter betreut und so das Einhalten der Verhaltensregeln überprüft.

Am ersten Abend der jeweiligen Versuchsbedingung wurden die Probanden gebeten um 19:00 Uhr im Schlaflabor der MCU zu erscheinen. Es wurde erneut eine mündliche Zustimmung zur Durchführung des Versuches eingeholt und das Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung überprüft. Es folgte das Vermessen von Größe und Gewicht, sowie die Anlage einer Akzelerometrie. Diese trugen die Probanden in Form eines „Actiheart®“-Gerätes sowie einer „Motion-Watch®“ für die gesamte Dauer eines Versuches. Anschließend erfolgte erstmalig die Erfassung von Befindlichkeit (Symptom-Rating-Scale), subjektiver Gefühlslage (visuelle Analogskala) und dem Grad der Schläfrigkeit (Stanford-Sleepiness-Scale). Dies erfolgte an insgesamt 15 Zeitpunkten pro Versuch. Einmalig erfasst wurde ebenfalls durch einen standardisierten Fragebogen der Chronotyp (Munich-Chronotype-Questionnaire) sowie das Ausmaß hedonistischen Hungers (Power-Of-Food-Scale). Als Teil einer größeren Arbeit sind für die vorliegende Fragestellung die Akzelerometrie sowie die genannten Fragebögen nicht von Bedeutung <sup>a</sup>. Um 21:00 Uhr absolvierten die Probanden Lernaufgaben am Computer. Diese umfassten erstens das deklarative Gedächtnis (Paired-Associate-Learning-Test, PAL-Test) sowie zweitens das prozedurale Gedächtnis (Walker-Test). Um 21:45 Uhr des jeweiligen

---

<sup>a</sup> Diesbezüglich wird auf die Inauguraldissertation von Clara Röhl, Med. Diss., Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf den menschlichen Energiestoffwechsel, AG Meyhöfer (geb. Schmid), Lübeck 2021 verwiesen.

Abends wurde die Apparatur für die Schlafaufzeichnung angelegt (s. 2.3.). Vor Löschung des Lichtes wurde um 23:00 Uhr eine Blutentnahme durchgeführt sowie unabhängig von der Versuchsbedingung eine Lichtquelle in ca. 1 Meter Abstand zum Bett installiert. Diese bestand aus einer Bogenstandleuchte mit einer Glühbirne (Qualilux®, 240 Volt, LED, multicolor, dimmbar, Farbtemperatur 2900 Kelvin, Abstrahlwinkel 120 Grad), welche standardmäßig auf Blau eingestellt wurde. Zusätzlich wurde mittels Luxmeter (Testo 540®, Testo AG, Germany) eine Intensität von 3 Lux auf Augenhöhe in Rückenlage ermittelt. Je nach Versuchsbedingung wurde entweder nach 15 min N2-Schlaf die blaue Lichtquelle von einem angrenzenden Raum aus angeschaltet oder der Schlafraum in absoluter Dunkelheit belassen. Bevor die Probanden standardmäßig um 07:00 Uhr geweckt wurden, wurde unter Interventionsbedingung die Lichtquelle noch vor dem Erwecken ausgeschaltet. Außerhalb der Versuchsnächte wurde Deckenlicht von ca. 300 Lux etabliert. Nach der Schlafzeit von 8 h wurde sofort nach dem Wecken und ohne, dass die Probanden zuvor aufgestanden waren, eine indirekte Kalorimetrie zur Messung des Ruheenergieverbrauchs durchgeführt. Die Messergebnisse sind für die hier diskutierte Fragestellung unerheblich<sup>b</sup>. Anschließend erhielten die Probanden einen peripheren Venenzugang an der linken Ellenbeuge (18 G Vasofix® Safety, B. Braun Melsungen AG, Germany) zur wiederholten, nahezu 6-stündigen Blutentnahme während des laufenden Versuches. Alle Blutentnahmen erfolgten in teils vorgekühlte, teils normal temperierte Monovetten (S-Monovette®, Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany). Die weitere Verarbeitung der Proben erfolgte unter Einhaltung der ggf. erforderlichen Kühlkette und Lagerungsdauer. Die Proben wurden bei 8° C und 3839 Umdrehungen pro Minute (3000 G) 10 min zentrifugiert (Sigma® Laborzentrifugen, Model 4–16 K, Osterode im Harz, Germany) und der Überstand anschließend in Eppendorfgefäße aliquotiert. Jene Proben wurden zunächst bei -20° C gelagert und nach mindestens 1 bis maximal 4 Wochen in einen Kühlschrank mit eingestellter Temperatur von -80° C überführt. Nach der Blutentnahme wurde die Apparatur der Schlafaufzeichnung entfernt und der Proband hatte die Möglichkeit zur Morgentoilette. Im Laufe des zweiten Tages wurden die Probanden kontinuierlich betreut und hatten die Möglichkeit an einem bereitgestellten Schreibtisch zu arbeiten, zu lesen oder zu lernen. Die erlaubte körperliche Aktivität beschränkte sich auf die Gehstrecke zur Toilette sowie den Gang ins Foyer, wo es den Probanden ebenfalls erlaubt war zu sitzen. Nachdem zweiter Abend,

---

<sup>b</sup> Diesbezüglich wird auf die Inauguraldissertation von Clara Röhl, Med. Diss., Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf den menschlichen Energiestoffwechsel, AG Meyhöfer (geb. Schmid), Lübeck 2021 verwiesen.

zweite Nacht und zweiter Morgen analog dem ersten abliefen, fand am Morgen des dritten Tages im direkten Anschluss an die Morgentoilette ein intravenöser Glukosetoleranztest (i.v. GTT) statt. Nach dem sich anschließenden Frühstück absolvierten die Probanden einen zweiten und finalen Durchlauf des Walker- sowie PAL-Testes. Außerdem zwei abschließende Aufgaben am Computer, welche der Evaluation der expliziten Einstellung gegenüber Essensreizen dienten (Wanting- und Liking-Test). Die Messergebnisse des i.v. GTT sowie letztgenannter Computeraufgaben sind für die hier diskutierte Fragestellung unerheblich<sup>°</sup>. Von diesem Zeitpunkt an wurden die Probanden für weitere 2 Stunden durch die Arbeitsgruppe Prof. Dr. Soyung Park betreut („Center of Brain, Behavior and Metabolism“, UKSH Lübeck), welche psychologische Tests durchführte, die nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Probanden an den zweiten Versuchstermin erinnert und entlassen. Dieser verlief analog dem hier beschriebenen Ablauf, mit Ausnahme der sich unterscheidenden nächtlichen Lichtbedingung bei gleichbleibender Schlafdauer.

### **2.3. Aufzeichnung und Auswertung des Schlafes**

Die Probanden schliefen standardmäßig in der Zeit von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr. Zur Aufzeichnung des Schlafes erfolgte die Detektion und Ableitung der Hirnströme i.S. eines EEG, der Augenbewegungen i.S. eines EOG sowie der Muskelaktivität i.S. eines EMG. Nach Anleitung gemäß Rechtschaffen und Kales respektive AASM (s. 1.1.1.) wurden nach Reinigung und Anrauhung der Haut zur Verbesserung der Signalqualität Silber-Silberchlorid-Elektroden an standardisierten Positionen der Haut angebracht. Das EEG wurde durch drei Elektroden abgeleitet, welche gemäß internationalem 10-20-System<sup>147</sup> auf der Kopfhaut platziert wurden. Für das EOG wurden zwei Elektroden über und unter dem rechten Auge sowie je eine Elektrode auf der Schläfe angebracht, sodass horizontale sowie vertikale Augenbewegungen erfasst wurden. Zur Erfassung des Muskeltonus mittels EMG wurden zwei Elektroden am Kinn befestigt. Weiterhin wurde eine Erdungselektrode mittig auf der Stirn sowie jeweils eine Referenzelektrode am Mastoid angelegt. Alle Elektroden wurden mit leitender Paste fixiert<sup>148</sup>. Für das EEG resultierten drei aufgezeichnete Kanäle, Fz (frontal), Cz (central) und Pz (parietal). Diese Kanäle wurden in Bezug zum Signal aus den Referenzelektroden betrachtet. Es wurde der gesamte Nachtschlaf mittels Verstärker und

---

<sup>°</sup> Diesbezüglich wird auf die Inauguraldissertation von Clara Röhl, Med. Diss., Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf den menschlichen Energiestoffwechsel, AG Meyhöfer (geb. Schmid), Lübeck 2021 verwiesen.

Aufnahmegerät (Nihon Kohden, EEG 4400 series, Nihon Kohden GmbH, Germany) im Nebenraum aufgezeichnet. Ein ebenfalls im Nebenraum befindlicher Monitor ermöglichte hier die graphische Darstellung der Hirnaktivität, der Augenbewegungen sowie des Muskeltonus und so die zeitaktuelle Schlafstadieneinstufung. Die fortlaufende Aufzeichnung des EEGs erlaubte die Auswertung der Hirnaktivität in ihrer zeitlichen Abfolge. Bevor die Signale im Rahmen der Auswertung visuell den jeweiligen Schlafstadien zugeordnet werden konnten, wurden die Signale gefiltert (zwischen 0,16-35 Hz) und mit einer Rate von 200 Hz digitalisiert. Zur erweiterten Datenerfassung wurden zusätzlich folgende Zeitpunkte schriftlich festgehalten: Löschung des Deckenlichtes sowie an- und ausschalten der blauen Lichtquelle.

Um den aufgezeichneten Schlaf expliziten Schlafstadien zuordnen zu können, erfolgte die standardisierte visuelle sowie metrische Auswertung der Hirnströme gemäß den Regeln der AASM<sup>36</sup> (s. 1.1.1.). Die Hirnströme wurden auf aufgezeichnete Merkmale wie Alpha-, Beta-, Theta-, Delta- und Vertex-Wellen sowie K-Komplexe und Schlafspindeln; das EOG auf Merkmale wie R und Lidartefakte hin analysiert. Die Signale des EMG wurden hinsichtlich der gebotenen Intensität hin beurteilt. Weitere einzustufende Episoden waren MA und Wachheit. Basierend auf den genannten Merkmalen und Parametern wurde der aufgezeichnete Schlaf in 30-Sekunden Intervallen Schlafstadien zugeordnet (s. 1.1.2.). Für die Auswertung wurden weiterhin folgende Parameter erhoben bzw. antizipiert: Die kumulierte Zeitspanne verbracht in den jeweiligen Schlafstadien N1-3, R und Wachheit, die Einschlaf latenz (Zeitraum vom Augenschließen bis zum somnographisch aufgezeichneten Schlafbeginn), die Nachtruhe (Zeitspanne zwischen Lichtlöschung um 23:00 Uhr und Wecken um 07:00 Uhr), die Gesamtschlafenszeit (GSZ, als tatsächlich schlafend verbrachte Zeit während der Nachtruhe), der Erregungsindex (MA-Index, Anzahl von MA pro Schlafstunde) sowie der Schlafstadien-Wechsel-Index (Anzahl von Schlafstadienwechseln pro Stunde).

Für die weitere Analyse des Schlafes wurde eine Spektralanalyse durchgeführt. Mittels Spektralanalyse als mathematische Herangehensweise werden die EEG-Signale durch Fourier-Transformation ihrer zugrunde liegenden Oszillationen nach aufgeschlüsselt und eine Quantifizierung des jeweiligen Anteils am Gesamtsignal ermöglicht. Jener zahlenmäßige Anteil wird als Intensität oder sogenannte „Spectral-Power“ ausgedrückt, eine Funktion aus Zeit und Frequenz. Eine Funktion in einem Spektrum gibt somit an, welchen Anteil eine bestimmte Frequenz am Gesamtsignal hat. Um diesen Anteil möglichst genau schätzen zu können, werden die Frequenzen in die anerkannten Frequenzbänder eingeteilt (s. 1.1.2.). Im Rahmen der zusätzlich angewendeten Multitaper-Prozedur wurden mehrere Fourier-

Transformationen gebildet sowie gemittelt und so die Varianz der Spektralschätzung weiter verringert. Mittels automatisiert durchgeführter Analyse (Spike 2 software v. 8, Cambridge-Electronic-Design, Cambridge, UK) wurden in der vorliegenden Studie erstens die erste Stunde nach Schlafbeginn sowie zweitens die gesamte Nacht betrachtet. Zur Analyse wurde der Mittelwert beider Nächte betrachtet. Eine Fast-Fourier-Transformation wurde für alle artefaktfreien NREM-Episoden mit einem Zeitfenster von 10,24 s und einer Überschneidung von 5,12 s durchgeführt (Hanning-Window, 2048 Data-Points). Der Durchschnitt der resultierenden Leistungsspektren wurde berechnet und die mittleren Leistungswerte bestimmt.

#### **2.4. Gedächtnistests**

Im Rahmen der Testung des prozeduralen sowie deklarativen Gedächtnisses existierten je 4 Testversionen welche balanciert randomisiert wurden.

Das prozedurale Gedächtnis testend zeigte der Walker-Test den Probanden eine 5-stellige Zahlenreihe, welche in einem 30 s-Intervall so oft und so korrekt wie möglich mit der dominanten Hand zu reproduzieren war. Insgesamt wurden 12 Zahlenreihen am Abend des ersten Versuchstages durchlaufen. Zum Abschluss der jeweiligen Versuchsbedingung erfolgte an Versuchstag 3 ein weiterer Durchlauf mit 3 Zahlenreihen. Für die Auswertung wurde die durchschnittliche Anzahl korrekt wiedergegebener Sequenzen sowie die Schnelligkeit, als durchschnittliche Anzahl überhaupt wiedergegebener Sequenzen, errechnet. Hierbei wurden von den 12 Zahlenreihen an Tag 1 („Immediate-Recall“) lediglich die letzten 3 berücksichtigt. So sollte ein anhaltender Lernprozess ausgeschlossen und das Plateau der Lernkurve dargestellt werden. Die 3 Zahlenreihen an Tag 3 („Abfrage 1, 2 und 3“, „Delayed-Recall“) wurden in Gänze berücksichtigt.

Im Rahmen des PAL zur Testung der Lerneffektivität prägten sich die Probanden am Abend des ersten Versuchstages eine Wortliste mit 40 Wortpaaren ein. Ein Wortpaar bestand aus Stimulus und Antwort, beispielhaft sei das Wortpaar „Bargeld-Wert“ genannt. In einem sich direkt anschließenden zweiten Durchlauf („Immediate-Recall“) wurde den Probanden lediglich der Stimulus genannt, mit der Aufforderung die dazugehörige Antwort zu nennen. Zum Abschluss der jeweiligen Versuchsbedingung an Tag 3 fand ein dritter Durchlauf („Delayed-Recall“) analog dem zweiten statt. Die gegebenen Antworten wurden als korrekt oder falsch dokumentiert. Die Merkfähigkeit pro Versuchsbedingung wurde als Wert vermerkt, welcher die Anzahl korrekter Wortpaare von insgesamt 40 Wortpaaren aufzeigt und der Wert der beiden Versuchsbedingungen dann miteinander verglichen.

## 2.5. Hormonbestimmung

Die Blutkonzentration von Melatonin im Serum zu den Zeitpunkten BE 1–2 sowie BE 4–6 wurde mittels Radio-Immunoassay bestimmt (Melatonin direct RIA, IBL International, Hamburg, Germany). Die analytische Sensitivität, der intra- und inter-Assay Variationskoeffizient (VK) betragen:

analytische Sensitivität	0,9 pg/ml
intra-Assay VK	< 6,9 %
inter-Assay VK	< 16,0 %

Die Blutkonzentration von Cortisol im Serum zu den Zeitpunkten BE 1–6 wurde mittels Immulite® (Immulite 2000, Siemens-Healthcare-Diagnostics, UK) ermittelt. Die analytische Sensitivität, der intra- und inter-Assay VK betragen:

analytische Sensitivität	0,2 µg/dl
intra-Assay VK	< 7,4 %
inter-Assay VK	< 10,0 %

Als Teil einer größeren Arbeit wurden im Rahmen der Versuche weitere Blutkonzentrationen bestimmt, welche für die vorliegende Arbeit und genannte Fragestellung jedoch nicht von Bedeutung sind <sup>d</sup>.

## 2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes STATA® v. 13.1. (Stata-Corporation, College-Station, TX) durchgeführt. Zur graphischen Darstellung der Daten wurde GraphPad-Prism® v. 6.0.- (GraphPad-Software, San Diego, CA) genutzt. Für Analysen wurde SPSS 22.0 für Mac (SPSS Inc., Chicago, IL) genutzt. Die erhobenen Schlafdaten wurden mittels Varianzanalyse (Analysis-Of-Variance, ANOVA) nach dem allgemeinen linearen Modell mit den Faktoren „Bedingung“ (Licht = 3 Lux vs. Kontrolle = Dunkelheit) und „Nacht“ (zeitlicher Verlauf während beider Nächte) analysiert. Die erhobenen Daten der Gedächtnistestungen sowie die erhobenen metabolischen Daten wurden mittels Varianzanalyse mit

---

<sup>d</sup> Diesbezüglich wird auf die Inauguraldissertation von Clara Röhl, Med. Diss., Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf den menschlichen Energiestoffwechsel, AG Meyhöfer (geb. Schmid), Lübeck 2021 verwiesen.

Messwiederholungen (ANOVA für Messwertwiederholungen) mit den Faktoren „Bedingung“ und „Zeit“ für mehrere Messungen im Verlauf eines Versuchsablaufes analysiert. Für Einzelvergleiche zwischen Messungen wurde der gepaarte T-Test verwendet. Die Ergebnisse werden in Einheiten des internationalen Einheitensystems (Système international, SI) als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha < 0,05$  festgelegt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Schlaf

Die Makrostruktur des Schlafes zeigte sich vergleichbar zwischen der Kontroll- und der Interventionsbedingung. Bei sich nicht unterscheidender Nachtruhe sowie GSZ zeigte sich auch die hieraus abgeleitete Schlafeffizienz analog zwischen den Bedingungen (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“ alle  $p > 0,61$ ). Ebenso zeigte der Anteil welcher im Wachzustand, im Schlafstadium N1 und N3 sowie im R-Schlaf verbracht wurde keine Unterschiede zwischen den Bedingungen (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“ alle  $p > 0,78$ ). Weiterhin wiesen Schlaflatenz und auch Aktivitätsindices (MA-Index und Schlafstadienwechsel) keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsbedingung auf (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“ alle  $p > 0,66$ ) (s. Tab. 1). Es zeigte sich kein Unterschied der genannten Schlafparameter zwischen den Nächten (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Nacht“ alle  $p > 0,095$ ) und kein Interaktionseffekt (ANOVA für Messwertwiederholungen Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“ alle  $p > 0,21$ ).

Den N2-Schlaf betrachtend zeigte sich zwischen den Bedingungen absolut (min) sowie relativ (%) kein Unterschied (ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“ beide  $p > 0,121$ ). Im Vergleich der Nächte unabhängig der Bedingung zeigte sich absolut (min) sowie relativ (%) weniger N2-Schlaf in der zweiten Nacht (ANOVA Hauptfaktor „Nacht“ beide  $p < 0,009$ ), hierbei war die Reduktion unter Interventionsbedingung stärker als unter Kontrollbedingung (ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“  $p = 0,045$ ).

Die N3-Latenz zeigte sich verlängert unter Interventionsbedingung (ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“  $p = 0,02$ ). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Nächten (ANOVA Hauptfaktor „Nacht“  $p = 0,23$ ) und kein Interaktionseffekt (ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“  $p = 0,674$ ). Die R-Schlaf-Latenz zeigte keinen Unterschied zwischen den Bedingungen (ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“  $p = 0,74$ ) und keinen Interaktionseffekt (ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“  $p = 0,198$ ), jedoch zeigte sich eine kürzere R-Schlaf-Latenz in Nacht 2 als Nacht 1 ungeachtet der Bedingung (ANOVA Hauptfaktor „Nacht“  $p = 0,002$ ).

Tab. 1: Makrostruktur des Schlafes.

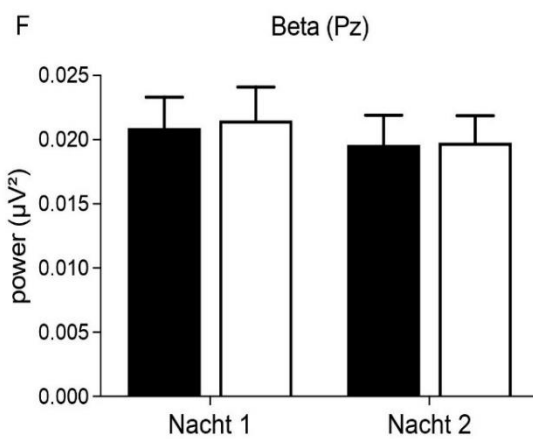
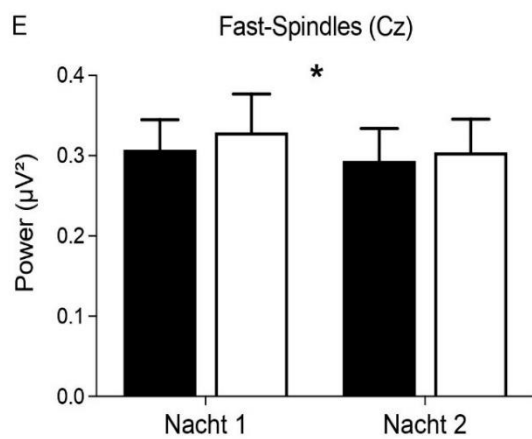
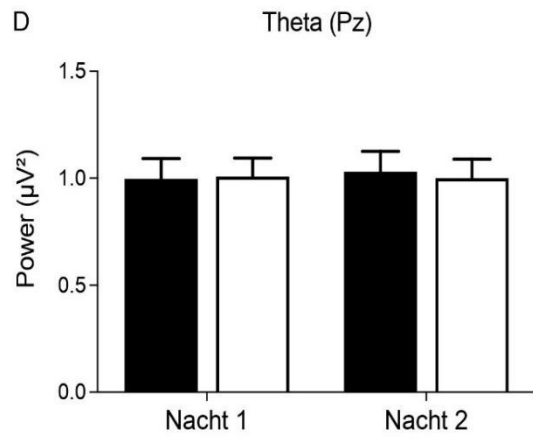
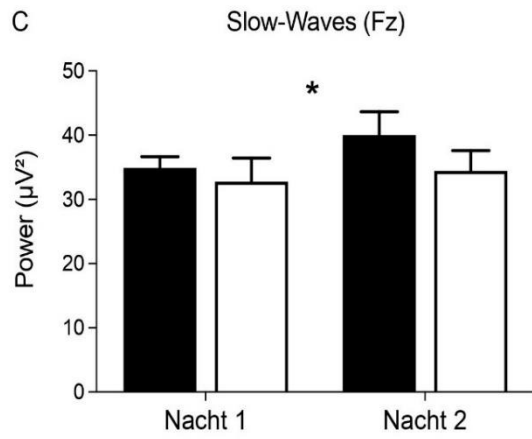
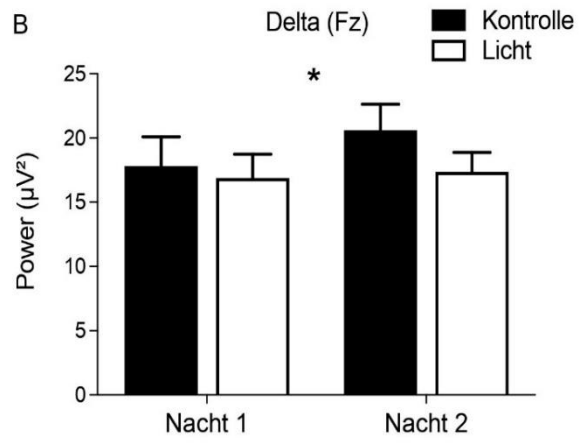
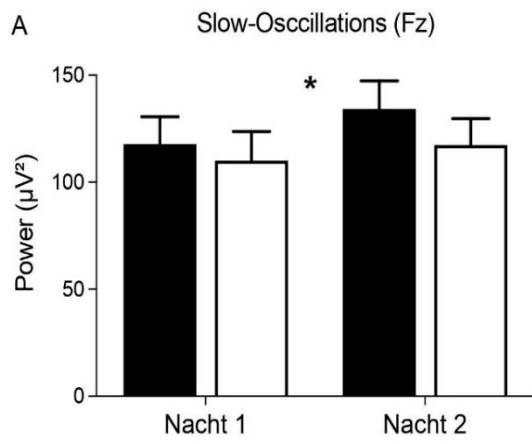
Schlafparameter	Kontrolle (n = 20)		Licht (n = 20)		P-Wert <sup>f</sup>
	Nacht 1	Nacht 2	Nacht 1	Nacht 2	
Nachtruhe, min	478,3 ± 0,2	474,6 ± 2,6	475,6 ± 1,8	475,6 ± 1,7	0,61
GSZ, min	446,4 ± 8,1	454,3 ± 3,6	450,0 ± 4,5	449,7 ± 3,6	0,91
Wachheit, % <sup>a</sup>	3,7 ± 1,6	1,7 ± 0,1	2,9 ± 0,6	2,6 ± 0,4	0,92
Schlaflatenz, min	14,0 ± 2,1	12,0 ± 1,7	11,4 ± 2,2	13,4 ± 2,5	0,66
Schlafeffizienz, % <sup>b</sup>	93,3 ± 1,6	95,7 ± 0,4	94,6 ± 0,9	94,5 ± 0,6	0,93
N1, % <sup>c</sup>	7,9 ± 1,2	6,8 ± 0,6	7,1 ± 0,8	8,0 ± 0,8	0,78
N2, % <sup>c</sup>	51,0 ± 1,4	49,8 ± 1,3	51,4 ± 1,4	47,0 ± 0,9	0,12*
N3, % <sup>c</sup>	20,9 ± 0,7	22,7 ± 1,0	22,2 ± 1,1	23,3 ± 0,8	0,89
R, % <sup>c</sup>	20,0 ± 1,0	20,6 ± 0,9	19,1 ± 1,1	21,5 ± 0,6	0,97
MA-Index <sup>d</sup> , n/h	7,7 ± 0,5	7,8 ± 0,5	7,4 ± 0,5	8,1 ± 0,6	0,93
Schlafstadienwechsel/h <sup>e</sup>	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,3	5,5 ± 0,4	0,92

Angaben als MW ± SEM. Zweifaktorielle ANOVA für Messwertwiederholungen. <sup>a</sup> als Anteil an der Nachtruhe; <sup>b</sup> Schlafeffizienz: (GSZ/Nachtruhe) x 100; <sup>c</sup> als Anteil an der GSZ; <sup>d</sup> Anzahl an MA pro Schlafstunde; <sup>e</sup> Anzahl an Schlafstadienwechsel pro Schlafstunde; <sup>f</sup> für den ANOVA Hauptfaktor "Bedingung"; GSZ: Gesamtschlafenszeit; Latenz: Messbeginn ist der somnographisch aufgezeichnete Schlafbeginn; MA: Movement-Arousal; MA-Index: MA pro Schlafstunde; n: Anzahl der Probanden; NREM: Non-Rapid-Eye-Movement; N1, 2, 3: NREM Schlafstadium 1, 2 und 3; R: Rapid-Eye-Movement; Wachheit: Zeit verbracht im Wachzustand; \* ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“ p = 0,045; Kontrolle: Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux.

Eine Spektralanalyse der jeweiligen ganzheitlichen Nacht zeigte keine Unterschiede zwischen den Bedingungen (ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“  $p > 0,20$ ). Jedoch zeigte sich nach Anwendung der Spektralanalyse auf die erste Stunde nach Schlafbeginn unter Interventionsbedingung eine Reduktion der Intensität im Bereich der Frequenzbänder „Slow-Oscillations“, Delta und „Slow-Waves“ (ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“ alle  $p < 0,032$ ). Weiterhin zeigte sich die Intensität derselben Frequenzbänder von der ersten zur zweiten Nacht ansteigend (ANOVA Hauptfaktor „Nacht“ alle  $p < 0,034$ ) (s. Abb. 3 A-C). Es zeigte sich kein Interaktionseffekt (ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“ alle  $p > 0,22$ ).

Ebenfalls unter Interventionsbedingung zeigte sich die Intensität im Bereich des Frequenzbandes der schnellen Spindeln erhöht („Fast-Spindles“; ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“  $p < 0,033$ ) (s. Abb. 3 E). Es zeigte sich kein Nachteffekt (ANOVA Hauptfaktor „Nacht“  $p = 0,165$ ) und kein Interaktionseffekt (ANOVA Interaktionseffekt „Bedingung x Nacht“  $p = 0,75$ ).

Im Bereich der Frequenzbänder der langsamen Spindeln („Slow-Spindles“), Theta und Beta zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Bedingungen oder den Nächten, ebenso kein Interaktionseffekt (ANOVA alle  $p > 0,27$ ) (s. Abb. 3 D, F).



*Abb. 3: Power-Spektralanalyse der ersten Stunde nach Schlafbeginn der Frequenzbänder „Slow-Oscillations“ (0,5-1,2 Hz; A), „Delta“ (1,2-4,5 Hz; B), „Slow-Waves“ (0,5-4,5 Hz; C), „Theta“ (4,5-8,5 Hz, D) „Fast-Spindles“ (12-15,5 Hz, E), und „Beta“ (15,5-30 Hz, F). Angaben als MW  $\pm$  SEM. ANOVA für Messwertwiederholungen. Fz: frontaler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms; Cz: zentraler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms; Pz: parietaler Aufzeichnungskanal des Elektroenzephalogramms; Hz: Hertz;  $\mu$ V<sup>2</sup>: Mikrovolt zum Quadrat (Einheit der Spektrumsintensität); \* ANOVA Hauptfaktor „Bedingung“ alle  $p \leq 0,033$ ; Kontrolle: Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux.*

### 3.2. Gedächtnis

Die Testung des prozeduralen Gedächtnisses mittels Walker-Test zeigte bei Betrachtung beider Kriterien (A: Anzahl an korrekt wiedergegebenen Sequenzen, B: Schnelligkeit) ungeachtet der Bedingung eine bessere Gedächtnisleistung in der zweiten Sitzung („Delayed Recall“) im Vergleich zur ersten Sitzung („Immediate Recall“) (ANOVA für Messwertwiederholungen Haupteffekt „Sitzung“ beide  $p < 0,001$ ), wobei die Verbesserung deutlicher war nach der Kontroll- als nach der Lichtbedingung (ANOVA für Messwertwiederholungen Interaktionseffekt „Sitzung x Bedingung“ beide  $p < 0,032$ ). Während einer jeweiligen Sitzung zeigte sich bei Betrachtung beider Kriterien kein Unterschied zwischen den Bedingungen (ANOVA für Messwertwiederholungen Haupteffekt „Bedingung“ beide  $p > 0,50$ ) (s. Abb. 4).

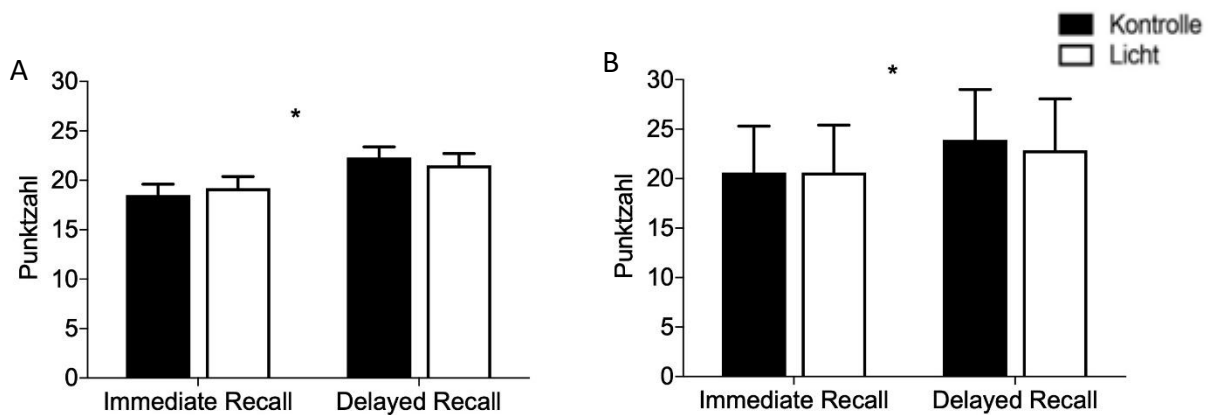


Abb. 4: Prozedurale Gedächtnistestung mittels Walker-Test. Angaben als  $MW \pm SEM$ . ANOVA für Messwertwiederholungen. A: Walker-Test hinsichtlich des Kriteriums der Anzahl korrekt wiedergegebener Sequenzen. B: Walker-Test hinsichtlich des Kriteriums Schnelligkeit. „Delayed-Recall“: Durchlauf an Tag 3; „Immediate-Recall“: Durchlauf nach der Lernphase an Tag 1; Punktzahl: Anzahl korrekt wiedergegebener (A) sowie überhaupt wiedergegebener (B) Sequenzen; \* ANOVA für Messwertwiederholungen für den Interaktionseffekt „Sitzung x Bedingung“ beide  $p < 0,032$ ; Kontrolle: Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux.

Die Testung des deklarativen Gedächtnisses mittels PAL-Test zeigte weder in der direkten Wiederholung nach der Lernphase an Tag 1 („Immediate-Recall“) noch in der Abfrage an Tag 3 („Delayed-Recall“) Unterschiede zwischen den Bedingungen (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“ beide  $p > 0,50$ ). Weiterhin zeigte sich kein Unterschied zwischen den Abfragen und kein Interaktionseffekt (ANOVA alle  $p > 0,39$ ) (s. Abb. 5).

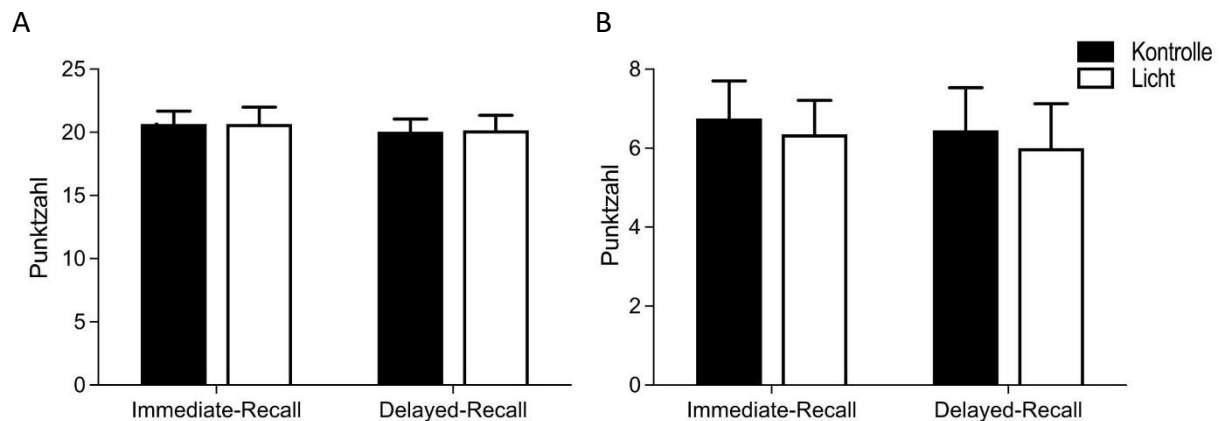


Abb. 5: Deklarative Gedächtnistestung mittels PAL-Test. Angaben als  $MW \pm SEM$ . ANOVA für Messwertwiederholungen. A: Punktzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter. B: Punktzahl der falsch wiedergegebenen Wörter. „Delayed-Recall“: Abfrage an Tag 3; „Immediate-Recall“: direkte Wiederholung nach der Lernphase an Tag 1; Punktzahl: Anzahl korrekt (A) und falsch (B) wiedergegebener Wörter; PAL: Paired-Associate-Learning; Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux.

### 3.3. Hormone

Die gemessenen Werte von Melatonin im Serum zeigten keine Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollbedingung (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“  $p = 0,53$ ) und keinen Interaktionseffekt (ANOVA für Messwertwiederholungen Interaktionseffekt „Bedingung x Zeitpunkt“  $p = 0,23$ ) (s. Abb. 6 A).

Die gemessenen Werte von Cortisol im Serum zeigten sich am frühen Abend des zweiten Versuchstages (18:00 Uhr) sowie am Morgen des dritten Versuchstages (07:30 Uhr) unter Interventionsbedingung vermindert (ANOVA für Messwertwiederholungen Hauptfaktor „Bedingung“  $p = 0,002$ ; gepaarter T-Test beide  $p < 0,03$ ). Am Morgen, Mittag und späten Abend des zweiten Versuchstages zeigten sich keine Unterschiede (gepaarter T-Test alle  $p > 0,077$ ). Es zeigte sich kein Interaktionseffekt (ANOVA für Messwertwiederholungen Interaktionseffekt „Bedingung x Zeitpunkt“  $p = 0,392$ ) (s. Abb. 6 B).

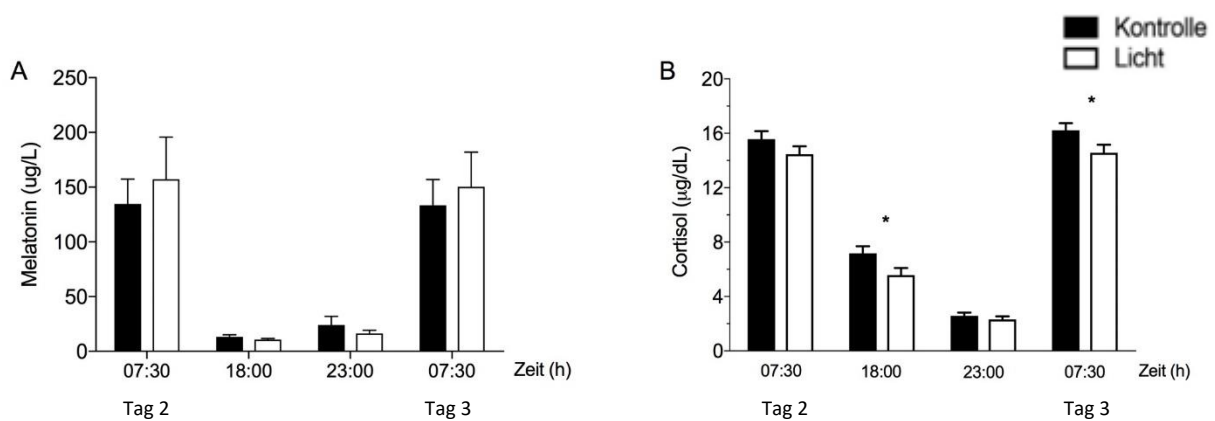


Abb. 6: Melatonin und Cortisol im Serum. Angaben als MW  $\pm$  SEM. Gepaarter T-Test. X-Achse: Tageszeit und Versuchstag. A: Melatonin im Serum. B: Cortisol im Serum. \* gepaarter T-Test beide  $p < 0,03$ . Kontrolle: Kontrollbedingung Dunkelheit; Licht: Interventionsbedingung 3 Lux.

## **4. Diskussion**

Mittels vorliegender Ergebnisse konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass akuter, moderater nächtlicher Lichteinfluss während des Schlafes mit einer unmittelbaren und nennenswerten Wirkung auf die Schlafarchitektur, das Gedächtniskonsolidierungsvermögen und Hormonspiegel beim Menschen einhergeht. So zeigte sich nach nächtlicher Lichtintervention die N3-Latenz verlängert sowie die im N2-Schlaf verbrachte Gesamtzeit reduziert. Nach spektralanalytischer Untersuchung zeigten sich auch Frequenzbandintensitäten als Zeichen der Schlafqualität unter Lichteinfluss erheblich verändert. Zudem zeichneten sich Änderungen gemessener Hormonspiegel nach nächtlichem Lichteinfluss ab, sodass die Ergebnisse in der Gesamtheit auf einen nicht zu unterschätzenden Effekt von bereits 3 Lux-intensiven nächtlichen Lichteinflusses hindeuten. Umso gewichtiger und in der Folge gesundheitspolitisch problematischer zeigen sich die Folgen artifizieller Lichtaussetzung, da auslösende Faktoren wie beispielsweise Nacht- und Schichtdienst oder die Nutzung elektronischer Geräte global weit verbreitet sind <sup>149</sup>.

### **4.1. Schlaf und Schlafqualität**

Die Makrostruktur des Schlafes beschreibt den jeweiligen prozentualen Anteil eines jeden Schlafstadiums sowie hierauf basierende Parameter, wie beispielsweise die GSZ und die Schlafeffizienz. Diese lassen wiederum Rückschlüsse auf die Schlafarchitektur und Schlafqualität zu und zeigen sich in der vorliegenden Arbeit weitestgehend analog zwischen den Bedingungen sowie zwischen den beiden Nächten. Dies widerspricht zunächst Studienergebnissen, welche im Vergleich zur vorliegenden Arbeit auf höheren Lichtintensitäten im Rahmen der Interventionsstärke basieren. So untersuchte eine Studie die Unterschiede zwischen einer jeweils 3 Stunden vor dem Nachtschlaf applizierten intermittierenden intensiven Lichtaussetzung, einer durchgehend intensiven Lichtaussetzung (jeweils ca. 1000 Lux) und der Aussetzung niedriger Lichtintensität (ca. 5 Lux). Nach Aussetzung der verstärkten Lichtintensität zeigte sich im Vergleich zur geringen Lichtintensität ungeachtet der durchgehenden versus intermittierenden Aussetzung übereinstimmend eine Zunahme an Aufmerksamkeit sowie eine abnehmende Schlafeffizienz, während sich R- und NREM-Schlafstadien unverändert zeigten <sup>33</sup>. Eine weitere Studie wies nach einmaliger nächtlicher Lichtaussetzung von 10 Lux respektive 5 Lux als Interventionsbedingung gegenüber 0 Lux in der Kontrollbedingung ebenso Änderungen der Makrostruktur des Schlafes

nach nächtlicher Lichtintervention auf. Hier wurde eine Verkürzung der R-Latenz, Zunahme an Wachheit und Reduktion an N2-Schlaf nach Interventionsstärke von 10 Lux aufgezeigt <sup>89</sup>. Eine Reduktion des N2-Schlafes nach nächtlicher Lichtintervention konnte auch die vorliegende Studie replizieren. Dem entgegengesetzt postuliert eine andere Studie zwar eine Zunahme an N2-Schlaf unter nächtlicher Lichtintervention, jedoch konnten hier keine weiteren messbaren Unterschiede zwischen den Bedingungen, beispielsweise im Hinblick auf die Ergebnisse der Spektralanalyse, festgestellt werden <sup>90</sup>. Der Großteil der Literatur weist betreffend der Makrokomposition des Schlafes Ergebnisse auf, welche im Einklang mit unseren Resultaten sowie einleitend genannten Studien stehen. Beispielsweise fasste die taiwanische Arbeitsgruppe um Niu zusammen, dass sich die NREM-Stadien N1 und N2 unter Langzeitschichtarbeitern reduziert zeigen <sup>150</sup>. In diesem Kontext berichtete auch die zuvor zitierte Arbeit von Cho et al über eine Intensivierung von N1-Schlaf und des MA-Index bei Reduktion von SWS sowie einzelner Frequenzbandintensitäten (Theta, „Slow-Oscillations“, Delta und Spindeln) unter Lichteinfluss, ohne jedoch Unterschiede im N2-Schlaf aufzuweisen <sup>151</sup>. Bei zusammenfassend zwar uneinheitlichen Ergebnissen bezüglich der exakten inhaltlichen schlafarchitektonischen Veränderungen nach nächtlichem Lichteinfluss, weist die Studienlage übereinstimmend die messbare Beeinträchtigung der Schlafarchitektur durch nächtlichen Lichteinfluss auf. Dem Nachdruck verleihend konnten wir bei gegebenem Studiendesign eine verlängerte N3-Schlaflatenz unter Interventionsbedingung messen. Wir schlussfolgern, dass dies bei unveränderter R-Latenz sowie Reduktion des N2-Schlafes nach Lichtintervention möglicherweise mit einer Verlängerung der Einschlaflatenz respektive des N1-Schlafes im ersten Schlafzyklus, in jedem Fall aber mit einer verkürzten SWS-Episode im ersten Schlafzyklus einhergeht. Ebenfalls nur den ersten Schlafzyklus betrachtend, wird mit prolongierter Einschlaflatenz von einer Schlafstörung gesprochen. So wird eine beginnende Insomnie mit einer Einschlaflatenz von über 30 Minuten definiert <sup>152</sup>. Die gezeigte verlängerte N3-Schlaflatenz und anzunehmende verkürzte SWS-Episode unter Interventionsbedingung geht einher mit unserem Ergebnis der reduzierten Frequenzbandintensität im Slow-Waves-Spektrum (s.u.) unter nächtlicher Lichtintervention. Nachtschlaf unter Lichtaussetzung zeigt sich somit nachweislich verändert. Als möglicher Erklärungsansatz dieser weit verbreiteten und häufig reproduzierten Annahme, nächtlicher Lichteinfluss führe zu einer Änderung der Makrokomposition der Schlafarchitektur, fungiere nächtliches, 3 Lux-intensives Licht in der vorliegenden Studie als eine Art milder Schlafentzug, in Folge dessen sich gemäß homöostatischer sowie circadianer Schlafregulation höherfrequente NREM-Schlafstadien

zugunsten niederfrequenter reduziert finden <sup>87</sup>. Dies bestätigend verzeichneten Fonken und Nelson, dass eine Lichtintensität von 5 Lux ausreiche, um deutlich messbare Änderungen im humanen Organismus auszulösen <sup>6</sup>. Unsere Ergebnisse der stärkeren N2-Reduktion sowie verlängerten N3-Latenz unter Interventionsbedingung unterstreichen zwar die Schlafdisruption durch nächtlichen Lichteinfluss. Die verbleibende Frage, wie diese Veränderungen unter Interventionsbedingung kompensiert werden, bleibt jedoch in der vorliegenden Studie ungeklärt. Eine detaillierte Betrachtung und Auswertung der einzelnen Schlafzyklen oder der jeweiligen Nacht in zwei Hälften würde möglicherweise weitere Details offenbaren und Unterschiede evident werden lassen.

Auch tierexperimentelle Studien dokumentierten wiederholt pathologische Auswirkungen unphysiologischer Beleuchtungszeiten auf Metabolismus und circadiane Rhythmik <sup>153</sup>. Vorbehaltlich einer höheren Sensibilität gegenüber niederschweligen Lichtreizen bei Nagetieren, zeigten sich jene Ergebnisse dennoch in genannten humanexperimentellen Studien replizierbar. Interessanterweise wurde bislang eine Lichtintensität von 3-5 Lux, wie sie in vorliegender Arbeit als Interventionsbedingung genutzt wurde, weitverbreitet als Kontrollbedingung genutzt <sup>154-156</sup> sowie tierexperimentell deutlich längere Interventionszeiträume definiert. So zeigt sich in Nagern die ruhezeitliche Lichtaussetzung nach vierwöchiger Intervention assoziiert mit Gewichtszunahme, dysregulierter Nahrungsaufnahme und gestörter Glukosetoleranz <sup>157</sup>. Auch die circadiane Rhythmik zeigt sich tierexperimentell nach ruhezeitlicher Lichtaussetzung beeinflusst. Hier vermag eine zweiwöchige Intervention eine Disruption der circadianen Rhythmik der Körperkerntemperatur auszulösen <sup>53</sup>, wohingegen die Schlafarchitektur unbeeinflusst bleibt <sup>19</sup>. Die Auswirkungen auf die Schlafarchitektur näher untersuchend, konnte eine weitere Studie jedoch nach vierzehntägiger, 5 Lux-intensiver Lichtaussetzung während der Ruhephase auch eine beeinflusste Schlafarchitektur insbesondere hinsichtlich NREM-R-Homöostase sowie eine beeinflusste Genexpression im SCN bei männlichen Ratten nachweisen <sup>158</sup>. Hierauf Bezug nehmend scheinen im Rahmen der vorliegenden Studienergebnisse bereits deutlich geringere Lichtintensitäten und kürzere Applikationszeiträume als bislang angenommen kritisch und schädlich bewertet werden zu müssen.

Neben den oben genannten Veränderungen der Makrokomposition des Schlafes durch Lichtintervention fanden wir weiterhin unabhängig der Bedingung weniger N2-Schlaf, eine kürzere R-Latenz und eine höhere Intensität der Frequenzbänder „Slow-Oscillations“, Delta und „Slow-Waves“ in der zweiten als in der ersten Versuchsnacht. Somit ist die zweite

Versuchsnacht mutmaßlich von niederfrequenteren Schlafrhythmen geprägt, was wir am ehesten als Folge einer homöostatischen Schlafregulation nach gestörtem Nachtschlaf werten. Der Aufenthalt unter Laborbedingungen kann trotz Eingewöhnungsnacht und höchst standardisierter Abläufe eine ungewohnte Umgebung darstellen, deren Effekt durch z.B. vorgegebenes Zeit- und Verhaltensprotokoll sichtbar wird. Bei ausbleibendem Bedingungseffekt sehen wir die erfolgte Versuchsstandardisierung und Versuchsablauf als erfolgreich an. Bei über die genannten Ergebnisse hinaus jedoch ausbleibenden Unterschieden in der Makrokomposition des Schlafes soll diese Interpretation mit Vorsicht bewertet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen und Interpretationen kam auch die Arbeitsgruppe um Cho<sup>89</sup>. Für weiterreichende Einsicht auch in subtile Änderungen der Schlafarchitektur durch nächtlichen Lichteinfluss zeigt sich in vorliegender Arbeit nach spektralanalytischer Untersuchung ein weiteres eindrucksvolles Ergebnis dieser Studie. So sind unter Interventionsbedingung in der ersten Stunde nach Schlafbeginn reduzierte Intensitäten niedrig amplitudiger Spektren wie die des Slow-Oscillations- und Delta-Frequenzbandes messbar, zusammenfassend als Slow-Waves-Spektrum bezeichnet. Dieses werten wir als Hinweis auf eine bereits durch milde Interventionsstärke verursachte Störung der regelrechten Schlafarchitektur und Erholungsfähigkeit im Vergleich zum ungestörten Nachtschlaf in völliger Dunkelheit. Unsere Findung unterstützend konnte in umgekehrtem Studiendesign aufgezeigt werden, dass blaudepletiertes Licht zu einer geringeren Wachsamkeit und einer erhöhten Delta-Frequenzbandintensität führt<sup>86</sup>.

## **4.2. Gedächtnisleistung**

Im Einklang mit zahlreichen Studien verweisen o.g. Ergebnisse der Spektralanalyse auf eine erheblich beeinflusste Schlafarchitektur und in der Folge mangelnde Erholung sowie kognitive Leistungsfähigkeit nach nächtlichem Lichteinfluss. So berichteten Probanden nach lediglich zweistündiger Applikation kurzweiligen Lichtes jeweils vor dem eingeläuteten Nachtschlaf regelhaft über ausgeprägtere Tagesmüdigkeit als nach Applikation von Licht größerer Wellenlänge<sup>9</sup>. Auch bei Flugbegleiter/innen konnte gestörter Nachtschlaf durch Schlafentzug, Aussetzung künstlicher Lichtquellen oder gar dem Schlaf bei Tageslicht mit Schläfrigkeit und Aufmerksamkeitsdefiziten assoziiert werden<sup>10</sup>.

Entsprechend der Deklaration von Prerau et al., Slow-Waves-Power sei ein Zustand, welcher die kortikale Erregung mindert und so synaptische Reorganisation und lymphatische Reinigung des Kortex ermöglicht<sup>38</sup>, schlussfolgern wir, dass im Rahmen der von uns aufgezeigten

Reduktion der nächtlichen Slow-Waves-Power nach Lichteinfluss weniger Weichen für Erholung und deklarative Gedächtnisleistung gestellt werden. Zwar kann die hier vorliegende Studie durch nächtliche Lichtintervention keine messbare Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung dokumentieren, jedoch korreliert diese nachweislich positiv mit SWS <sup>159</sup>. Die Annahme der beeinträchtigten deklarativen Gedächtnisleistung nach Lichtintervention basiert auf der gezeigten Frequenzbandintensitätsreduktion des SWS sowie anzunehmende Reduktion des SWS im ersten Schlafzyklus. Die weitreichenden zentralnervösen Folgen werden darüber hinaus dadurch deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen einer vierwöchigen nächtlichen Lichtaussetzung und der Entwicklung depressiver Symptome im Mausmodell aufgezeigt werden konnte <sup>160</sup>.

Bei allgemeingültiger Annahme der beeinträchtigten kognitiven Leistung nach nächtlichem Lichteinfluss <sup>93,161</sup> zeigen unsere Ergebnisse zwar keine beeinflusste deklarative Gedächtnisleistung, jedoch ließ sich eine beeinträchtigte prozedurale Gedächtnisleistung nach Intervention nachweisen. Bedeutende Studien diskutieren jedoch, ob sich nächtlicher Lichteinfluss förderlich auf die Gedächtnisleistung auswirke. So wird tierexperimentell ein Profit kurzzeitiger Lichtimpulse auf Lernprozesse konstatiert <sup>162</sup>. Im Einklang hiermit fanden wir eine erhöhte Frequenzbandintensität schneller Spindeln nach Lichtintervention, diese werden nachdrücklich positiv mit der prozeduralen Gedächtnisleistung assoziiert <sup>101,102</sup>.

Bei Ausbleiben einer einheitlichen Beeinflussung der kognitiven Leistung vermag die Interventionsintensität oder -dauer zu milde gewesen zu sein und so die erlangten Effekte möglicherweise nicht konstant, schnell restituiert oder nur begrenzt messbar. Weiterhin ist ein Unterschied zwischen statistischer und klinischer Signifikanz zu berücksichtigen. Bei gegebener Studienlage bleibt zuletzt jedoch unklar, inwiefern die kognitive Leistung durch nächtlichen Lichteinfluss beeinflusst wird und im Falle einer Beeinträchtigung, ob diese nicht primär einer Disruption der circadianen Rhythmik ungeachtet ihrer Ätiologie zuzuschreiben ist <sup>163,164</sup>.

### **4.3. Hormonelle Messungen**

In der vorliegenden Arbeit führte die nächtliche Lichtintervention im Vergleich zum Schlaf in kompletter Dunkelheit zu keinem messbaren Unterschied hinsichtlich reduzierter Melatoninkonzentration. Im Rahmen einer ungestörten Nachtruhe ist mit Einsetzen der Dunkelheit physiologisch ein Anstieg der Melatoninkonzentration zu verzeichnen <sup>111</sup>, über dessen Verlauf bereits detaillierte Kenntnisse vorliegen <sup>165</sup>. Zwar zeigten unsere Probanden mit

Einsetzen der Nachtruhe regelhaft einen Anstieg der Melatoninkonzentration, sodass trotz streng vorgegebenen Versuchsprotokolls und somit fremdbestimmten Tages- und Nachtrhythmus von einer nicht zu großen Störung der Gewohnheiten auszugehen ist und die Ergebnisse auf den Alltag anwendbar scheinen. Jedoch bleibt die eindrucksvolle Wirkung einer akuten Melatoninsuppression unter nächtlichem 3 Lux-intensivem Lichteinfluss aus. Studien welche eine unmittelbare Melatoninsuppression verzeichneten, dokumentierten entscheidend höhere Lichtintensitäten von  $> 200 \text{ Lux}$  <sup>127,155</sup>, sodass limitierend primär unsere gewählte Interventionsstärke anzumerken ist. Im Vergleich zu Speichelproben zeigt sich die zu messende Plasmamelatoninkonzentration deutlich höher, sodass die Messmethode als mögliche Fehlerquelle nicht wahrscheinlich ist <sup>166</sup>. Trotz ausbleibendem signifikanten Ergebnis einer reduzierten Melatoninkonzentration nach 3 Lux-intensivem nächtlichen Lichteinflusses in der vorliegenden Studie, werten wir nach Sichtung der Studienlage bereits moderate Lichtintensitäten als möglichen Auslöser messbarer Effekte und weitreichender Folgen <sup>6</sup>.

Hervorgehoben werden soll im Rahmen der hormonellen Messungen die signifikante Reduktion der Cortisolspiegel im Serum zu genannten Zeitpunkten. Andere Studien zeigen bestätigend beeinflusste Hormonprofile von Cortisol nach nächtlicher Lichtintervention <sup>82</sup>. Interessanterweise bleiben diese Findungen bei erfolgtem Nachtschlaf in Dunkelheit aus, sodass nächtliche Lichtaussetzung als Trigger und exponentieller Faktor auch für hormonelle und in dessen Folge metabolische Pathologien zu werten ist. Obgleich schon frühe klinische Studien hier eine Serumcortisolreduktion nach Schlafdisruption nachweisen konnten <sup>167</sup>, dokumentieren neuere Studien uneinheitliche Ergebnisse. Zwar scheinen Cortisolspiegel entscheidend von der genauen applizierten Lichtintensität, dem Aussetzungszeitpunkt und der applizierten Dauer abhängig zu sein <sup>127</sup>, dennoch findet sich analog unserer Ergebnisse ein nachweislich akut supprimierender Effekt auf den Cortisolspiegel nach Lichtintervention <sup>168</sup>. Auch diese Studie nutzte 3 Lux als Kontrollbedingung, ohne dabei nennenswerte Effekte messen zu können. Dies bestärkt nach unserer Findung unsere Intention, bereits geringste Lichtintensitäten als schädigend zu deklarieren. Darüber hinaus formulieren wir 3 Lux als Reizschwelle, d.h. als nahezu geringste Lichtintensität, welche in einem standardisierten Versuchsablauf appliziert werden kann. Gleichwohl verbleibt die zeitlich inkonstante Reduktion unserer Cortisolmessungen spekulativ. Die signifikanten Unterschiede am Abend des zweiten und am Morgen des dritten Tages wären vereinbar mit einem fortbestehenden und ggf. kumulierenden Effekt, jedoch verkompliziert die circadiane und pulsatile Sekretion des Cortisols die Interpretation <sup>169</sup>. Im Falle eines kumulativen Effektes könnten sich die Messwerte

nach 2 Versuchsnächten anhaltend in der aufsteigenden Kurve befinden, sodass bei aufwendigerem Studiendesign über 3 Tage hinaus konstantere Messwerte und nähere Erkenntnisse zu erlangen wären. Für nähere Einsicht in genaue Sekretionsmuster nutzten andere Studien zudem engmaschigere, beispielsweise stündliche, Blutuntersuchungen <sup>127</sup>. Zu hinterfragen bleibt außerdem, ob die Durchführung lediglich einer Probenacht ausreichend ist um eine Stressreaktion und damit einhergehend Beeinflussung des Cortisolspiegels auszuschließen. Letztlich ist auch die alternative Bestimmung der Cortisolspiegel aus Speichelproben zu diskutieren, da dies detailliertere Ergebnisse ermöglicht, insbesondere hinsichtlich der Differenzierung von ungebundenem und proteingebundenem Cortisol und sich weniger fehleranfällig zeigt. So ist die zu messende Plasmacortisolkonzentration abhängig von der Anwesenheit von Transportproteinen, lediglich 10 % des Serumcortisols ist ungebunden. In üblichen Essays wird jedoch die totale Cortisolkonzentration im Plasma bestimmt, Ergebnisse können bei abweichender Proteinkonzentration fehlerleitend sein <sup>170</sup>.

Zusammenfassend sind akute Auswirkungen auf Cortisolspiegel nachweislich nach bereits zwei Nächten zu verzeichnen. Inwiefern diese reversibel oder bereits Grundlage für weitreichendere Folgen wie chronische Erkrankungsverläufe darstellen bleibt zu eruieren. Tierexperimentell wurde nach Wiederherstellung eines physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus in entsprechender Beleuchtungsintensität eine deutliche Besserung metabolischer Disruption vermerkt <sup>171</sup>. Auch humanexperimentell konnte eine zu vermutende Restitution am Beispiel ehemaliger Schichtarbeiter verzeichnet werden <sup>172</sup>. Gemeinsam mit genannten Studien, welche die fundamentalen Auswirkungen und Folgen nach intensiver nächtlicher Lichtintervention im Vergleich zu milderer Interventionsstärke darlegen, kann die parallele chronische Lichtaussetzung gemeinsam mit der entstehenden Schlafdisruption einen maßgeblichen Einfluss auf Langzeitfolgen betreffend die globale Gesundheit haben <sup>156,173</sup>.

#### **4.4. Limitationen der Studie**

Als Limitation der hier durchgeführten Studie ist anzumerken, dass die den Auswertungen und Analysen zugrundeliegende visuelle Auswertung der Schlafstadien, trotz eingehaltener Vorgaben, eine subjektive Interpretation nicht ausgeschlossen werden kann und durchaus variierende Resultate selbst bei erfahrenen und erprobten Untersuchern zu finden sein können. Während bereits die Auswertung des Schlafes gesunder Probanden zu nicht immer voll übereinstimmenden Ergebnissen führen kann, ist die Unsicherheit bei pathologischen Schlafmustern umso größer <sup>36</sup>. Das strenge Befolgen der Regeln und Standards der AASM

(s. 1.1.1.) und die anschließende Spektralanalyse des Schlafes begrenzt hierbei jedoch etwaige Ungenauigkeiten.

Eine kurze Interventionsdauer von zwei Nächten vermag zudem das vollständige Ausmaß der Folgen nächtlichen Lichteinflusses nicht darzustellen, längere Interventionszeiten könnten weitere Ergebnisse offenbaren. Andere Studien versprechen detailliertere Erkenntnisse durch eine Graduierung der Interventionsstärke<sup>171</sup>, sodass für weitere Einsicht in Auswirkungen und Gewichtung sich nur gering unterscheidender Lichtintensitäten eine Abstufung der applizierten Lichtintensität unter sonst identischen Bedingungen zu empfehlen ist.

Vorbehalten sind die Ergebnisse zudem nur dem männlichen Geschlecht sowie gesunden Probanden. Da nur gesunde, männliche Probanden inkludiert wurden, kann hier keine Aussage über die Auswirkungen nächtlicher Lichtintervention auf Schlafarchitektur, Gedächtnisleistung und Hormonspiegel bei Frauen oder vorerkrankten Personen getroffen werden. Aus vorliegenden Studien geht jedoch hervor, dass entsprechende Effekte auch geschlechterunabhängig nachzuweisen sind<sup>24,89</sup>. Die altersabhängige Vulnerabilität gegenüber nächtlicher Lichtaussetzung bleibt zudem unberücksichtigt. Tierexperimentell nachgewiesen zeigt sich die Resilienz verschieden ausgeprägt<sup>174</sup>, sodass für nähere Einsicht und eine differenziertere Risikostratifizierung das Studiendesign um verschiedene Altersgruppierungen zu erweitern ist.

## **5. Ausblick**

Die vorliegende Arbeit belegt, dass eine nächtliche moderate Lichtintervention von zwei konsekutiven Nächten mit nennenswerten Veränderungen der circadianen Rhythmik und assoziierten Parametern einhergeht. Inwiefern diese Veränderungen anhaltend sind, oder chronische Veränderungen bahnen, ist unklar. Erforderlich sind Studien, welche eine Reversibilität nach Wiedereinführung des gewohnten Rhythmus unter gewohnten Bedingungen intensiv beleuchten. Hinsichtlich der hormonellen Dynamik würden Studien Aufschluss geben, welche sowohl über zwei Nächte hinaus als auch graduierte Lichtintensitäten untersuchen, um die Auswirkungen chronisch niedrigschwelliger Lichteinflüsse zu dokumentieren. Vor dem Hintergrund der weit verbreiteten und unkontrollierten Aussetzung und Nutzung artifizieller Lichter während der biologischen Nacht wird die gesellschaftliche Relevanz evident. So können die Erkenntnisse kritisch für den Schutz der öffentlichen Gesundheit genutzt werden, kann mit tieferreichendem Wissen bezüglich Lichteinflusses doch ein gezielter Weg zur Wahrung von Gesundheit und Vorbeugung von Krankheit gebahnt werden.

## 6. Zusammenfassung

Gestörte Nachtruhe durch nächtlichen Lichteinfluss steht seit Jahren zunehmend im Fokus der Forschung. Unter der Fragestellung der Folgen nächtlichen Lichteinflusses nach zwei Nächten wurden die Schlafarchitektur, die Gedächtniskonsolidierung und der Hormonhaushalt näher untersucht. Es wurden in der vorliegenden Arbeit 20 gesunde, normalgewichtige Männer kaukasischer Abstammung im balancierten randomisierten Cross-Over-Design untersucht. Der Schlaf wurde mittels EEG aufgezeichnet und zur Auswertung visuell sowie mittels Spektralanalyse untersucht und ausgewertet. Zur Ermittlung der Gedächtnisleistung wurden der Walker-Test und der PAL-Test durchgeführt und die gezeigte Leistung unter Interventions- und Kontrollbedingung analysiert. Im gesamten Verlauf der Versuche wurden zudem Blutproben entnommen und für die anschließenden laboratorischen Bestimmungen asserviert.

Die Makroarchitektur des Schlafes zeigte sich weitestgehend vergleichbar zwischen den Bedingungen, signifikante Unterschiede wiesen die Auswertungen hinsichtlich N2- sowie N3-Schlaf auf. So zeigte sich unter Interventionsbedingung eine Reduktion an N2-Schlaf sowie eine verlängerte N3-Latenz bei unveränderter R-Latenz. Unter Interventionsbedingung wird verglichen mit der ersten Nacht in der zweiten Nacht signifikant weniger Zeit im N2-Schlaf verbracht. Weiterhin zeigt sich ein Nachteffekt in der absoluten und relativen Gesamtzeit an N2-Schlaf.

Die Ergebnisse der mikrostrukturellen Analyse des Schlafes mittels visueller Auswertung sowie Spektralanalyse zeigten eine reduzierte Intensität in den Frequenzbändern der „Slow-Waves“ (0,5-4,5 Hz), „Slow-Oscillations“ (0,5-1,2 Hz) und Delta (1,2-4,5 Hz) unter Interventionsbedingung. Gesteigerte Intensität zeigte sich unter Interventionsbedingung in dem Frequenzband der schnellen Spindeln (12-15,5 Hz).

Parallel hierzu konnten wir Änderungen der prozeduralen Gedächtnisleistung nachweisen. Es zeigte sich keine Beeinflussung der deklarativen Gedächtnisleistung.

Hormonelle Veränderungen untersuchend zeigten Blutanalysen nach nächtlicher Lichtintervention reduzierte Cortisolkonzentrationen, jedoch unveränderte Melatoninspiegel im Vergleich zum Schlaf in kompletter Dunkelheit.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Applikation von 3 Lux-intensiven Lichtes nach nur zwei aufeinanderfolgenden Nächten zu deutlichen Änderungen der Schlafarchitektur, zu einer Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung sowie zu hormonellen Veränderungen führen kann. Neben den Ergebnissen der Schlafanalysen, welche einen klaren Hinweis auf negative

Effekte nächtlichen Lichteinflusses wie beispielsweise mangelnde Erholung geben, zeigen auch die Ergebnisse der Gedächtnistests eine negative Beeinflussung kognitiver Leistungen durch nächtlichen Lichteinfluss. Nicht endgültig erklärt werden können die verminderten Cortisolspiegel zu verschiedenen Zeiten des Versuchsablaufes, hierzu sind weitere Analysen, die engmaschiger sowie prolongierter testen, nötig.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Lunn RM, Blask DE, Coogan AN, et al. Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption. *Sci Total Environ.* 2017;607-608:1073-1084. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.07.056
2. Rybnikova NA, Haim A, Portnov BA. Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? *Int J Obes* 2005. 2016;40(5):815-823. doi:10.1038/ijo.2015.255
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep.* 2015;4(3):363-370. doi:10.1007/s13679-015-0169-4
4. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Disturbed Glucoregulatory Response to Food Intake After Moderate Sleep Restriction. *Sleep.* 2011;34(3):371-377.
5. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453-4458. doi:10.1073/pnas.0808180106
6. Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev.* 2014;35(4):648-670. doi:10.1210/er.9013-1051
7. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):337-344. doi:10.1210/jc.2012-2874
8. Koo YS, Song J-Y, Joo E-Y, et al. Outdoor artificial light at night, obesity, and sleep health: Cross-sectional analysis in the KoGES study. *Chronobiol Int.* 2016;33(3):301-314. doi:10.3109/07420528.2016.1143480
9. Green A, Cohen-Zion M, Haim A, Dagan Y. Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiol Int.* 2017;34(7):855-865. doi:10.1080/07420528.2017.1324878
10. Touitou Y. Light at night pollution of the internal clock, a public health issue. *Bull Acad Natl Med.* 2015;199:1081-1098.
11. Buysse DJ. Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep.* 2014;37(1):9-17. doi:10.5665/sleep.3298
12. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999;14(6):557-568.
13. Vetter C, Juda M, Roenneberg T. The influence of internal time, time awake, and sleep duration on cognitive performance in shiftworkers. *Chronobiol Int.* 2012;29(8):1127-1138. doi:10.3109/07420528.2012.707999

14. Rawashdeh O, Maronde E. The hormonal Zeitgeber melatonin: role as a circadian modulator in memory processing. *Front Mol Neurosci.* 2012;5. doi:10.3389/fnmol.2012.00027
15. Vitale JA, Weydahl A. Chronotype, Physical Activity, and Sport Performance: A Systematic Review. *Sports Med Auckl NZ.* 2017;47(9):1859-1868. doi:10.1007/s40279-017-0741-z
16. Kudielka BM, Federenko IS, Hellhammer DH, Wüst S. Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in “early birds” and “night owls.” *Biol Psychol.* 2006;72(2):141-146. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.003
17. Petrowski K, Schmalbach B, Stalder T. Morning and evening type: The cortisol awakening response in a sleep laboratory. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;112:104519. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104519
18. de Punder K, Heim C, Entringer S. Association between chronotype and body mass index: The role of C-reactive protein and the cortisol response to stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;109:104388. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104388
19. Borniger JC, Weil ZM, Zhang N, Nelson RJ. Dim light at night does not disrupt timing or quality of sleep in mice. *Chronobiol Int.* 2013;30(8):1016-1023. doi:10.3109/07420528.2013.803196
20. Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and affects metabolism. *J Biol Rhythms.* 2013;28(4):262-271. doi:10.1177/0748730413493862
21. Šmotek M, Vlček P, Saifutdinova E, Kopřivová J. Objective and Subjective Characteristics of Vigilance under Different Narrow-Bandwidth Light Conditions: Do Shorter Wavelengths Have an Alertness-Enhancing Effect? *Neuropsychobiology.* Published online October 4, 2019:1-11. doi:10.1159/000502962
22. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen A-K. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int.* 2019;36(2):151-170. doi:10.1080/07420528.2018.1527773
23. Burgess HJ, Eastman CI. Early versus late bedtimes phase shift the human dim light melatonin rhythm despite a fixed morning lights on time. *Neurosci Lett.* 2004;356(2):115-118.
24. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol.* 2014;180(3):245-250. doi:10.1093/aje/kwu117
25. Acosta MT. [Sleep, memory and learning]. *Medicina (Mex).* 2019;79 Suppl 3:29-32.
26. Heo J-Y, Kim K, Fava M, et al. Effects of smartphone use with and without blue light at night in healthy adults: A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled comparison. *J Psychiatr Res.* 2017;87:61-70. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.12.010

27. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, Arankowsky-Sandoval G. Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12(1):38-54.
28. Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep : An Overview. *Princ Pract Sleep Med*. 2011;(5th Edition).
29. Koella WP. *Die Physiologie Des Schlafes*. Gustav Fischer Verlag; 1988.
30. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):482-493. doi:10.1177/0748730406294627
31. Li J, Vitiello MV, Gooneratne N. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):1-11. doi:10.1016/j.jsmc.2017.09.001
32. Beersma DG, Dijk DJ, Blok CG, Everhardus I. REM sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate REM sleep rebound and to suppression of non-REM sleep intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76(2):114-122.
33. Yang M, Ma N, Zhu Y, et al. The Acute Effects of Intermittent Light Exposure in the Evening on Alertness and Subsequent Sleep Architecture. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3). doi:10.3390/ijerph15030524
34. Whitelaw WA, Flemons WW. Polysomnography: addressing the need for standards. *CMAJ Can Med Assoc J*. 1996;155(12):1693-1694.
35. Kales, Anthony, Rechtschaffen, Allan. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System Mfor Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, Md., U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network, 1968.; 1968.
36. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012;8(3):323-332. doi:10.5664/jcsm.1928
37. Borbély A. *Das Geheimnis des Schlafes. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Ausgabe für das Internet.*; 1998.
38. Prerau MJ, Brown RE, Bianchi MT, Ellenbogen JM, Purdon PL. Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis. *Physiology*. 2017;32(1):60-92. doi:10.1152/physiol.00062.2015
39. della Monica C, Johnsen S, Atzori G, Groeger JA, Dijk D-J. Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20–84 Years. *Front Psychiatry*. 2018;9. doi:10.3389/fpsy.2018.00255
40. Marzano et al. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. *Neuroscience*. Published online March 10, 2011.

41. Zulley J. Die Physiologie des Schlafes. In: *Münchener medizinische Wochenzeitschrift*. ; 1990:3.
42. Achermann P. EEG Analysis Applied to Sleep. *Epileptologie*. 2009;Epileptologie 2009; 26. Jahrgang:28-33.
43. McLaughlin Crabtree V, Williams NA. Normal sleep in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18(4):799-811. doi:10.1016/j.chc.2009.04.013
44. Weeß H-G, Landwehr R. Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. *Pid - Psychother Im Dialog*. 2009;10:101-106. doi:10.1055/s-0029-1223312
45. Huber R. Functional Aspects of the Sleep EEG. *Epileptologie*. 2009;Epileptologie 2009; 26. Jahrgang:34-41.
46. McCauley P, Kalachev LV, Mollicone DJ, Banks S, Dinges DF, Van Dongen HPA. Dynamic Circadian Modulation in a Biomathematical Model for the Effects of Sleep and Sleep Loss on Waking Neurobehavioral Performance. *Sleep*. 2013;36(12):1987-1997. doi:10.5665/sleep.3246
47. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131-143. doi:10.1111/jsr.12371
48. Franken P. A role for clock genes in sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(5):864-872. doi:10.1016/j.conb.2013.05.002
49. Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and sleep. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(3):238-245. doi:10.2174/157015909789152182
50. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R2):R128-R138. doi:10.1093/hmg/ddx240
51. Kong LT. Basic Science Review on Circadian Rhythm Biology and Circadian Sleep Disorders. *Ann Acad Med*. 2008;(Vol. 37 No. 8).
52. Torres-Ruiz J, Sulli A, Cutolo M, Shoenfeld Y. Air Travel, Circadian Rhythms/Hormones, and Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):117-125. doi:10.1007/s12016-017-8599-2
53. Borniger JC, Maurya SK, Periasamy M, Nelson RJ. Acute dim light at night increases body mass, alters metabolism, and shifts core body temperature circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2014;31(8):917-925. doi:10.3109/07420528.2014.926911
54. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):393-405. doi:10.1038/s41574-019-0210-x
55. Globig M. Leben ohne Tag und Nacht. Published online 2007.
56. Piggins HD, Guilding C. The neural circadian system of mammals. *Essays Biochem*. 2011;49(1):1-17. doi:10.1042/bse0490001

57. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-2181.
58. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-549. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135821
59. Klerman EB, Shanahan TL, Brotman DJ, et al. Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision. *J Biol Rhythms*. 2002;17(6):548-555. doi:10.1177/0748730402238237
60. Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*. 1996;382(6594):810-813. doi:10.1038/382810a0
61. Stephan FK, Nunez AA. Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behav Biol*. 1977;20(1):1-61.
62. Hastings M. The brain, circadian rhythms, and clock genes. *BMJ*. 1998;317(7174):1704-1707.
63. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(2930). doi:10.4414/smw.2014.13984
64. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2018;5:68-77. doi:10.1016/j.nbscr.2018.02.003
65. Münch M, Knoblauch V, Blatter K, et al. The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *Eur J Neurosci*. 2004;20(5):1402-1410. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03580.x
66. Vyazovskiy VV, Palchykova S, Achermann P, Tobler I, Deboer T. Different Effects of Sleep Deprivation and Torpor on EEG Slow-Wave Characteristics in Djungarian Hamsters. *Cereb Cortex N Y NY*. 2017;27(2):950-961. doi:10.1093/cercor/bhx020
67. Cerri M, Mastrotto M, Tupone D, et al. The Inhibition of Neurons in the Central Nervous Pathways for Thermoregulatory Cold Defense Induces a Suspended Animation State in the Rat. *J Neurosci*. 2013;33(7):2984-2993. doi:10.1523/JNEUROSCI.3596-12.2013
68. Wams EJ, Woelders T, Marring I, et al. Linking Light Exposure and Subsequent Sleep: A Field Polysomnography Study in Humans. *Sleep*. 2017;40(12). doi:10.1093/sleep/zsx165
69. Donlea JM, Alam MN, Szymusiak R. Neuronal substrates of sleep homeostasis; lessons from flies, rats and mice. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;44:228-235. doi:10.1016/j.conb.2017.05.003
70. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 2020;10(3):20190098. doi:10.1098/rsfs.2019.0098

71. Kantermann T, Roenneberg T. Is Light-at-Night a Health Risk Factor or a Health Risk Predictor? *Chronobiol Int.* 2009;26(6):1069-1074. doi:10.3109/07420520903223984
72. Stevens RG. Circadian disruption and health: Shift work as a harbinger of the toll taken by electric lighting. *Chronobiol Int.* 2016;33(6):589-594. doi:10.3109/07420528.2016.1167732
73. Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res.* 2007;43(3):215-224. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00473.x
74. Horstbrink M. Licht und Lichtverschmutzung. *Bundesminist Für Umw Naurschutz Nukl Sicherh.* Published online 2015:8.
75. Falchi F, Cinzano P, Duriscoe D, et al. The new world atlas of artificial night sky brightness. *Sci Adv.* 2016;2(6). doi:10.1126/sciadv.1600377
76. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94-106. doi:10.1016/j.lfs.2017.02.008
77. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int.* 2016;33(8):1101-1119. doi:10.1080/07420528.2016.1184678
78. Shuboni D, Yan L. Nighttime dim light exposure alters the responses of the circadian system. *Neuroscience.* 2010;170(4):1172-1178. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.08.009
79. Miyake S, Sumi Y, Yan L, et al. Phase-dependent responses of Per1 and Per2 genes to a light-stimulus in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci Lett.* 2000;294(1):41-44.
80. Dewan K, Benloucif S, Reid K, Wolfe LF, Zee PC. Light-induced changes of the circadian clock of humans: increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Sleep.* 2011;34(5):593-599.
81. Hatori M, Gronfier C, Van Gelder RN, et al. Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3. doi:10.1038/s41514-017-0010-2
82. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan L-A, Gladanac B, Casper RF, Brubaker PL. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(1):E41-50. doi:10.1152/ajpendo.00298.2015
83. Moore-Ede M, Heitmann A, Guttkuhn R. Circadian Potency Spectrum with Extended Exposure to Polychromatic White LED Light under Workplace Conditions. *J Biol Rhythms.* 2020;35(4):405-415. doi:10.1177/0748730420923164

84. Rahman SA, Shapiro CM, Wang F, et al. Effects of Filtering Visual Short Wavelengths During Nocturnal Shiftwork on Sleep and Performance. *Chronobiol Int.* 2013;30(8):951-962. doi:10.3109/07420528.2013.789894
85. Werken M van de, Giménez MC, Vries B de, Beersma DGM, Gordijn MCM. Short-wavelength attenuated polychromatic white light during work at night: Limited melatonin suppression without substantial decline of alertness. *Chronobiol Int.* 2013;30(7):843-854. doi:10.3109/07420528.2013.773440
86. Rahman SA, St. Hilaire MA, Lockley SW. The effects of spectral tuning of evening ambient light on melatonin suppression, alertness and sleep. *Physiol Behav.* 2017;177:221-229. doi:10.1016/j.physbeh.2017.05.002
87. Gaston KJ, Davies TW, Bennie J, Hopkins J. Reducing the ecological consequences of night-time light pollution: options and developments. *J Appl Ecol.* 2012;49(6):1256-1266. doi:10.1111/j.1365-2664.2012.02212.x
88. Cho C-H, Lee H-J, Yoon H-K, et al. Exposure to dim artificial light at night increases REM sleep and awakenings in humans. *Chronobiol Int.* 2016;33(1):117-123. doi:10.3109/07420528.2015.1108980
89. Cho C-H, Yoon H-K, Kang S-G, Kim L, Lee E-I, Lee H-J. Impact of Exposure to Dim Light at Night on Sleep in Female and Comparison with Male Subjects. *Psychiatry Investig.* 2018;15(5):520-530. doi:10.30773/pi.2018.03.17
90. Kim T-J, Lee BU, Sunwoo J-S, et al. The effect of dim light at night on cerebral hemodynamic oscillations during sleep: A near-infrared spectroscopy study. *Chronobiol Int.* 2017;34(10):1325-1338. doi:10.1080/07420528.2017.1363225
91. Ong JL, Lo JC, Gooley JJ, Chee MWL. EEG Changes Accompanying Successive Cycles of Sleep Restriction With and Without Naps in Adolescents. *Sleep.* 2017;40(4). doi:10.1093/sleep/zsx030
92. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An Update on Adolescent Sleep: New Evidence Informing the Perfect Storm Model. *J Adolesc.* 2018;67:55-65. doi:10.1016/j.adolescence.2018.06.001
93. Schönauer M. Sleep Spindles: Timed for Memory Consolidation. *Curr Biol.* 2018;28(11):R656-R658. doi:10.1016/j.cub.2018.03.046
94. Cousins JN, Fernández G. The impact of sleep deprivation on declarative memory. *Prog Brain Res.* 2019;246:27-53. doi:10.1016/bs.pbr.2019.01.007
95. Muehlroth BE, Rasch B, Werkle-Bergner M. Episodic memory consolidation during sleep in healthy aging. *Sleep Med Rev.* 2020;52:101304. doi:10.1016/j.smrv.2020.101304
96. Walker MP, Stickgold R. Sleep, Memory, and Plasticity. *Annu Rev Psychol.* 2006;57(1):139-166. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070307

97. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):114-126. doi:10.1038/nrn2762
98. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev.* 2009;13(5):309-321. doi:10.1016/j.smrv.2008.08.002
99. Cairney SA, Guttesen AÁV, El Marj N, Staresina BP. Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Curr Biol CB.* 2018;28(6):948-954.e4. doi:10.1016/j.cub.2018.01.087
100. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. Topographical distribution of spindles: variations between and within nrem sleep cycles. *Sleep Res Online.* Published online 2000.
101. Barakat M, Doyon J, Debas K, et al. Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res.* 2011;217(1):117-121. doi:10.1016/j.bbr.2010.10.019
102. Guadagni V, Byles H, Tyndall AV, et al. Association of sleep spindle characteristics with executive functioning in healthy sedentary middle-aged and older adults. *J Sleep Res.* Published online April 12, 2020:e13037. doi:10.1111/jsr.13037
103. Cellini N, Capuozzo A. Shaping memory consolidation via targeted memory reactivation during sleep. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1426(1):52-71. doi:10.1111/nyas.13855
104. Liu X, Peng X, Peng P, Li L, Lei X, Yu J. The age differences of sleep disruption on mood states and memory performance. *Aging Ment Health.* Published online April 14, 2019:1-8. doi:10.1080/13607863.2019.1603286
105. Gupta NJ. Lifestyle and Circadian Health: Where the Challenges Lie? *Nutr Metab Insights.* 2019;12. doi:10.1177/1178638819869024
106. Plano SA, Casiraghi LP, García Moro P, Paladino N, Golombek DA, Chiesa JJ. Circadian and Metabolic Effects of Light: Implications in Weight Homeostasis and Health. *Front Neurol.* 2017;8:558. doi:10.3389/fneur.2017.00558
107. Li J, Bidlingmaier M, Petru R, Pedrosa Gil F, Loerbroks A, Angerer P. Impact of shift work on the diurnal cortisol rhythm: a one-year longitudinal study in junior physicians. *J Occup Med Toxicol Lond Engl.* 2018;13. doi:10.1186/s12995-018-0204-y
108. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):77-84. doi:10.1016/j.neuchi.2015.03.002
109. Dijk DJ, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms.* 1997;12(6):627-635. doi:10.1177/074873049701200618
110. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190-3199. doi:10.1111/bph.14116

111. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3597-3603. doi:10.1210/jcem.85.10.6871
112. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin.: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006;273(13):2813-2838. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
113. Deacon S, Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res.* 1995;688(1-2):77-85. doi:10.1016/0006-8993(95)96872-i
114. Gorfine T, Assaf Y, Goshen-Gottstein Y, Yeshurun Y, Zisapel N. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. *NeuroImage.* 2006;31(1):410-418. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.024
115. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):365-374. doi:10.1177/1099800417714069
116. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 1980;210(4475):1267-1269.
117. Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Breast Cancer and Circadian Disruption from Electric Lighting in the Modern World. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(3):207-218. doi:10.3322/caac.21218
118. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004;36(1):1-9.
119. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J.* 2001;141(5):13A-17A. doi:10.1067/mhj.2001.114368
120. Taheri P, Mogheiseh A, Shojaee Tabrizi A, Nazifi S, Salavati S, Koohi F. Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: a preliminary study. *BMC Vet Res.* 2019;15. doi:10.1186/s12917-019-1894-9
121. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet Lond Engl.* 1995;345(8962):1408.
122. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55-89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389
123. Job E, Steptoe A. Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(10). doi:10.1007/s11886-019-1208-7
124. Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity Around the Clock. *Science.* 2016;354(6315):999-1003. doi:10.1126/science.aah4966

125. Vargas I, Lopez-Duran N. Investigating the effect of acute sleep deprivation on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:1-8. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.030
126. Bedrosian TA, Galan A, Vaughn CA, Weil ZM, Nelson RJ. Light at Night Alters Daily Patterns of Cortisol and Clock Proteins in Female Siberian Hamsters. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(6):590-596. doi:10.1111/jne.12036
127. Rahman SA, Wright KP, Lockley SW, Czeisler CA, Gronfier C. Characterizing the temporal Dynamics of Melatonin and Cortisol Changes in Response to Nocturnal Light Exposure. *Sci Rep*. 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-54806-7
128. van Dalsen JH, Markus CR. The influence of sleep on human hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018;39:187-194. doi:10.1016/j.smrv.2017.10.002
129. Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, et al. Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1404-1410. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1404
130. Minkel J, Moreta M, Muto J, et al. Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychol*. 2014;33(11):1430-1434. doi:10.1037/a0034219
131. Song H-T, Sun X-Y, Yang T-S, Zhang L-Y, Yang J-L, Bai J. Effects of sleep deprivation on serum cortisol level and mental health in servicemen. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 2015;96(3):169-175. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.04.008
132. Trivedi MS, Holger D, Bui AT, Craddock TJA, Tartar JL. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181978. doi:10.1371/journal.pone.0181978
133. Bandín C, Scheer F a. JL, Luque AJ, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes*. 2015;39(5):828-833. doi:10.1038/ijo.2014.182
134. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
135. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354(6315):994-999. doi:10.1126/science.aah4965
136. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):1-10. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.05.007
137. Versteeg RI, Stenvers DJ, Kalsbeek A, Bisschop PH, Serlie MJ, la Fleur SE. Nutrition in the spotlight: metabolic effects of environmental light. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(4):451-463. doi:10.1017/S0029665116000707

138. Deutsche Adipositas Gesellschaft. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Definition. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Published 2012. Accessed January 16, 2019. <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>
139. RKI. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *RKI-Bibl Robert Koch-Inst.* Published online 2017. doi:10.17886/rki-gbe-2017-025
140. Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* 2015;277(5):513-527. doi:10.1111/joim.12347
141. Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7). doi:10.3390/ijms20071597
142. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1
143. Liu Q, Shi J, Duan P, et al. Is shift work associated with a higher risk of overweight or obesity? A systematic review of observational studies with meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2018;47(6):1956-1971. doi:10.1093/ije/dyy079
144. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobar C. Food Intake during the Normal Activity Phase Prevents Obesity and Circadian Desynchrony in a Rat Model of Night Work. *Endocrinology.* 2010;151(3):1019-1029. doi:10.1210/en.2009-0864
145. Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):189-198. doi:10.1017/S0029665117003974
146. Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr Connect.* 2017;6(2):100-110. doi:10.1530/EC-16-0097
147. Acharya JN, Acharya VJ. Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2019;36(5):325-329. doi:10.1097/WNP.0000000000000538
148. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3-6.
149. Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Maeda A. Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res.* 2005;14(3):267-273. doi:10.1111/j.1365-2869.2005.00463.x
150. Niu S-F, Chung M-H, Chen C-H, Hegney D, O'Brien A, Chou K-R. The Effect of Shift Rotation on Employee Cortisol Profile, Sleep Quality, Fatigue, and Attention Level: A Systematic Review. *J Nurs Res.* 2011;19(1):68. doi:10.1097/JNR.0b013e31820c1879

151. Cho JR, Joo EY, Koo DL, Hong SB. Let there be no light: the effect of bedside light on sleep quality and background electroencephalographic rhythms. *Sleep Med.* 2013;14(12):1422-1425. doi:10.1016/j.sleep.2013.09.007
152. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
153. Coomans CP, van den Berg SAA, Houben T, et al. Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *FASEB J.* 2013;27(4):1721-1732. doi:10.1096/fj.12-210898
154. Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS ONE.* 2016;11(5). doi:10.1371/journal.pone.0155601
155. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E463-472. doi:10.1210/jc.2010-2098
156. Versteeg RI, Stenvers DJ, Visintainer D, et al. Acute Effects of Morning Light on Plasma Glucose and Triglycerides in Healthy Men and Men with Type 2 Diabetes. *J Biol Rhythms.* 2017;32(2):130-142. doi:10.1177/0748730417693480
157. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(43):18664-18669. doi:10.1073/pnas.1008734107
158. Jan Stenvers D, van Dorp R, Foppen E, et al. Dim light at night disturbs the daily sleep-wake cycle in the rat. *Sci Rep.* 2016;6. doi:10.1038/srep35662
159. Zhang Y, Gruber R. Can Slow-Wave Sleep Enhancement Improve Memory? A Review of Current Approaches and Cognitive Outcomes. *Yale J Biol Med.* 2019;92(1):63-80.
160. Fonken LK, Nelson RJ. Dim light at night increases depressive-like responses in male C3H/HeNHsd mice. *Behav Brain Res.* 2013;243:74-78. doi:10.1016/j.bbr.2012.12.046
161. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 2010;185:105-129. doi:10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5
162. Shan L-L, Guo H, Song N-N, et al. Light exposure before learning improves memory consolidation at night. *Sci Rep.* 2015;5. doi:10.1038/srep15578
163. Fisk AS, Tam SKE, Brown LA, Vyazovskiy VV, Bannerman DM, Peirson SN. Light and Cognition: Roles for Circadian Rhythms, Sleep, and Arousal. *Front Neurol.* 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00056
164. Nishida M, Walker MP. Daytime Naps, Motor Memory Consolidation and Regionally Specific Sleep Spindles. *PLoS ONE.* 2007;2(4). doi:10.1371/journal.pone.0000341

165. Prayag AS, Najjar RP, Gronfier C. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *J Pineal Res.* 2019;66(4):e12562. doi:10.1111/jpi.12562
166. Kennaway DJ. A critical review of melatonin assays: Past and present. *J Pineal Res.* 2019;67(1):e12572. doi:10.1111/jpi.12572
167. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):352-358. doi:10.1210/jcem-56-2-352
168. Jung CM, Khalsa SBS, Scheer FAJL, et al. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels. *J Biol Rhythms.* 2010;25(3):208-216. doi:10.1177/0748730410368413
169. Gronfier C, Chapotot F, Weibel L, Jouny C, Piquard F, Brandenberger G. Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *Am J Physiol.* 1998;275(1):E94-100. doi:10.1152/ajpendo.1998.275.1.E94
170. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):308-322. doi:10.1177/0004563216687335
171. Fonken LK, Weil ZM, Nelson RJ. Dark nights reverse metabolic disruption caused by dim light at night. *Obesity.* 2013;21(6):1159-1164. doi:10.1002/oby.20108
172. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiol Int.* 2011;28(6):528-535. doi:10.3109/07420528.2011.580869
173. Opperhuizen A-L, Stenvers DJ, Jansen RD, Foppen E, Fliers E, Kalsbeek A. Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity- and wavelength-dependent manner in rats. *Diabetologia.* 2017;60(7):1333-1343. doi:10.1007/s00125-017-4262-y
174. Cissé YM, Peng J, Nelson RJ. Effects of Dim Light at Night on Food Intake and Body Mass in Developing Mice. *Front Neurosci.* 2017;11:294. doi:10.3389/fnins.2017.00294
175. Chamorro R, Wilms B, Holst A, et al. Acute mild dim light at night slightly modifies sleep but does not affect glucose homeostasis in healthy men. *Sleep Med.* 2021;(Volume 84):Pages 158-164. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.038

## 8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen

- Abb. 1:** *Molekulares Modell der circadianen Oszillation.* S. 9
- Abb. 2:** *Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.* S. 18
- Abb. 3:** *Power-Spektralanalyse der ersten Stunde nach Schlafbeginn der Frequenzbänder „Slow-Oscillations“, Delta, „Slow-Waves“, „Theta“, „Fast-Spindles“ und „Beta“.* S. 29
- Abb. 4:** *Prozedurale Gedächtnistestung mittels Walker-Test.* S. 31
- Abb. 5:** *Deklarative Gedächtnistestung mittels PAL-Test.* S. 32
- Abb. 6:** *Melatonin und Cortisol im Serum.* S. 33

### Tabellen

- Tab. 1:** *Makrostruktur des Schlafes.* S. 27

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. S. M. Meyhöfer (geb. Schmid) danke ich für die interessante Promotionsthematik sowie die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen zu dürfen.

Herrn Dr. R. Chamorro und Frau Priv.-Doz. Dr. B. Wilms danke ich für die intensive Hilfsbereitschaft im Rahmen der Auswertung und letztlich Niederschrift der Dissertation.

Dr. Matthias Mölle möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der EEG-Messungen danken. Frau Susanne Behling danke ich für die Weiterverarbeitung unserer Blutproben und Hormonbestimmungen.

Ich bedanke mich von Herzen bei meinen Eltern, mir das Studium ermöglicht und zu jedem Zeitpunkt grenzenlose Unterstützung entgegen gebracht zu haben. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei Ihnen bedanken.

Abschließend bedanke ich mich bei Dr. med. Clara Schönert, geb. Röhl, für die gemeinsame Ausarbeitung und Durchführung der vorliegenden Studie. Danke für die Unterstützung in anstrengenden Stunden, danke für unsere hieraus entstandene wunderbare Freundschaft!

Hamburg, den 10.12.2021

## **10. Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, wurden unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 10.12.2021

## **11. Erklärung zum Ethikvotum**

Die vorliegende humanexperimentelle Studie mit dem Arbeitstitel „Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf Schlafarchitektur, Gedächtniskonsolidierung, Cortisol- und Melatoninspiegel beim Menschen“ wurde dem Studienleiter Herrn Prof. Dr. Sebastian M. Meyhöfer (geb. Schmid) unter dem Aktenzeichen 15-331 am 17.12.2015 durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (s. 12.2.).

## 12. Anhang

### 12.1. Publikation

Chamorro R, Wilms B, Holst A, Röhl C, Mölle M, Knaak A, Meyhöfer S, Lehnert H, Schmid S. Acute mild dim light at night slightly modifies sleep but does not affect glucose homeostasis in healthy men. *Sleep Med.* 2021;(Volume 84):Pages 158-164. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.038><sup>175</sup>.

## 12.2. Genehmigungsschreiben der Ethikkommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. Schmid  
Medizinische Klinik I

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Steinhoff, Komm. Direktor der Medizinischen Klinik I

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 15-331**

**Datum: 17. Dezember 2015**

**Sitzung der Ethik-Kommission am 03. Dezember 2015**

**Antragsteller: Herr Prof. Schmid**

**Voraussichtlicher Titel: Einfluss von nächtlicher Lichtexposition auf den menschlichen Energiestoffwechsel**

Sehr geehrter Herr Prof. Schmid,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 15. Dezember 2015, in dem Sie den Hinweisen aus unserer Sitzung vom 03. Dezember 2015 nachkommen und die Fragen beantworten.

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken.

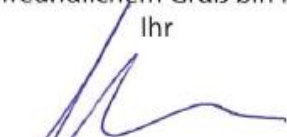
Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in 5.35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter [www.drks.de](http://www.drks.de)). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

## 12.3. Abbildungsgenehmigung



### FACULTÉ DES SCIENCES

#### DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

30, Quai Ernest-Ansermet -| CH-1211 Genève 4

Tél. +41 (0) 22 379 61 11 - Fax +41 (0) 22 379 68 68

Ueli SCHIBLER

*Professeur honoraire*

E-mail: ueli.schibler@unige.ch

Frau

Annika Maike Holst

Center of Brain, Behavior and  
Metabolism (CBBM)

Universität zu Lübeck, Geb. 66

Ratzeburger Allee 160

23562 Lübeck Germany

Genf, den 12 Juni, 2020

Sehr geehrte Frau Holst,

Hiermit erlaube ich Ihnen, die "Figure 1" aus *Bollinger, T., and Schibler, U. (2014). Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. Swiss medical weekly 144, w13984* im Rahmen ihrer Dissertation zu verwenden und in Ihrem Dissertations-Manuskript abzudrucken.

Mit freundlichen Grüßen,

## 13. Curriculum Vitae

**Annika Maike Holst**

\*29.04.1991 in Bad Segeberg

Email: amholst.91@googlemail.com



### Studium

- 10/2014-06/2019      Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck  
3. Staatsexamen 06/2019, Note 1  
2. Staatsexamen 04/2018, Note 2
- 10/2012-10/2014      Ludwig-Maximilian-Universität München  
Studium der Humanmedizin  
1. Staatsexamen 08/2014, Note 2

### Kongresse, Weiterbildung

- 11/2021                Good Clinical Practice Schulung, Onlineschulung
- 01/2020                Kick off Kardiologie Pneumologie und internistische Intensivmedizin  
Wandsbek, Hamburg
- 01/2019                Herz Kompass, Bad Segeberg
- 10/2017                YARE (Young Active Research in Endocrinology), Berlin

### Stipendien

- 2012                    Weiterbildungsstipendium der Stiftung  
Begabtenförderung für berufliche Bildung

### Klinische und praktische Ausbildung

- seit 04/2022            Assistenzärztin der Inneren Medizin, Friedrich-Ebert-Krankenhaus,  
Neumünster
- 11/2019-03/2022      Assistenzärztin der Inneren Medizin (Kardiologie, Pulmologie und  
internistische Intensivmedizin), AK Wandsbek, Hamburg
- 2019-2021              Promotionsstudentin
- 01/2019                PJ Wahlfach Anästhesie, Sana Klinik, Lübeck

09/2018	PJ Chirurgie, Spital Grabs, Schweiz
05/2018	PJ Innere Medizin, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg
2017-2021	studien- und berufsbegleitende Verfassung der Dissertation
2016-2017	Durchführung einer klinischexperimentellen Schlafstudie im Rahmen der Dissertation zum Thema „ <b>Einfluss von moderater nächtlicher Lichtexposition auf Schlafarchitektur, Gedächtniskonsolidierung, Cortisol- und Melatoninspiegel beim Menschen</b> “
10/2012-12/2018	Anstellung als Rettungsassistentin beim DRK Rettungsdienst Segeberg gGmbH
2010-2012	Berufsausbildung zur staatlich anerkannten Rettungsassistentin, Med-École Kiel

## Schulbildung

2001-2010	Dahlmanschule, Gymnasium, Bad Segeberg Abitur 2010, Note 1,6
-----------	---

## Auslandsaufenthalte

2007/2008	12 Monate Hoover High School, North Canton, USA
2006	6 Monate Austausch mit Douanier Rousseau Gymnasium, Laval, FR

## Sprachkenntnisse

Muttersprache: Deutsch  
 Englisch (fließend)  
 Französisch (gute Kenntnisse, DELF B1)

## Engagement

2021-2022	Assistentensprecherin der Inneren Medizin (Kardiologie, Pulmologie und internistische Intensivmedizin) AK Wandsbek, Hamburg
2019-2021	stellvertretende Assistentensprecherin der Inneren Medizin (Kardiologie, Pulmologie und internistische Intensivmedizin) AK Wandsbek, Hamburg
2008-2012	ehrenamtliche Trainerin in der Kinderleichtathletik des SC Rönkau, Bad Segeberg